

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



1

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1.0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

Ответственный секретарь: И.А. Скляник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Редакционный совет:

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Р. Валента, Д. Видера, В.-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

Выпускающий редактор: Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

2024/том 79/№ 1

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

151114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

Editorial council:

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

Publishing editor: Tkacheva N.I.; **Designer:** Ignashchenko F.A.; **Proof-reader:** Parkani T.G.

2024/ 79 (1)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Unit 4/1, 54—4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А.В. Самцов, Е.В. Крюков
Саркоидоз кожи как междисциплинарная
проблема

*А.С. Дворников, Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов,
Н.Ю. Лащ, Т.А. Гайдина, А.С. Чуканова, А.Н. Бойко*
Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном
склерозе: вопросы коморбидности и влияние
патогенетической терапии

*М.Р. Рахматулина, Е.Ю. Новоселова, Л.Е. Мелехина,
А.А. Кубанов*
Влияние миграционных процессов на
распространенность и уровень заболеваемости
сифилисом в Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, Д.В. Дубоделов,
К.Ф. Хафизов, С.В. Углева*
Теория саморегуляции паразитарных систем
и COVID-19

*Е.А. Медведева, К.А. Зыков, Г.Г. Марьин,
А.А. Плоскирева, О.А. Свитич, А.Н. Каира,
Д.А. Назаров, И.О. Волынков, А.А. Кузин, А.В. Кубышкин,
А.В. Тутельян, В.В. Береговых, Т.А. Чеботарева*
Анализ риска заболевания COVID-19
в поствакцинальный период по результатам
многоцентрового исследования — анкетирования
медицинских работников

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ

*Л.А. Балькова, М.В. Ширманкина, С.А. Ивянский,
А.В. Краснополянская, Д.О. Владимиров, Т.С. Шаблинова,
Е.Н. Тягушева*
Электрическая нестабильность миокарда у детей
и подростков

О.П. Ковтун, Т.О. Бродовская, М.А. Устюжанина
Избыточная масса тела и ожирение у детей
как предикторы раннего полового созревания:
метаанализ

CONTENTS

DERMATOVENEROLOGY:
CURRENT ISSUES

A.V. Samtsov, E.V. Kryukov
Sarcoidosis of the Skin as an Interdisciplinary
Problem

*A.S. Dvornikov, E.I. Gusev, M.Yu. Martynov, N.Yu. Lashch,
T.A. Gaydina, A.S. Chukanova, A.N. Boyko*
Autoimmune Skin Diseases in Multiple Sclerosis:
Comorbidity Issues and the Impact of Pathogenetic
Therapy

*M.R. Rakhmatulina, E.Yu. Novoselova, L.E. Melekhina,
A.A. Kubanov*
Influence of Migration
on the Situation with Syphilis
in the Russian Federation

INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES

*V.G. Akimkin, T.A. Semenenko, D.V. Dubodelov,
K.F. Khafizov, S.V. Ugleva*
The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems
and COVID-19

*E.A. Medvedeva, K.A. Zykov, G.G. Maryin,
A.A. Ploskireva, O.A. Svitich, A.N. Kaira, D.A. Nazarov,
I.O. Volynkov, A.A. Kuzin, A.V. Kubyshkin, A.V. Tutelyan,
V.V. Beregovykh, T.A. Chebotareva*
Analysis of the Risk of COVID-19
in the Post-Vaccination Period Based
on the Results of a Multicenter Study —
a Survey of Medical Workers

PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES

*L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, S.A. Ivyansky,
A.V. Krasnopol'skaya, D.O. Vladimirov, T.S. Shablinova,
E.N. Tyagusheva*
Electrical Instability of the Myocardium in Children
and Adolescents

O.P. Kovtun, T.O. Brodovskaya, M.A. Ustyuzhanina
Overweight and Obesity in Children
as Predictors of Early Puberty:
A Meta-Analysis

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ХИРУРГИИ**

*В.А. Коротков, Л.О. Петров, А.Л. Потапов,
В.Н. Шитарева, В.Ю. Скоропад, П.В. Соколов,
М.Р. Касымов, В.В. Пасов, Л.В. Тивкова, А.С. Ямицкова,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

Ранние послеоперационные осложнения после
эвисцерации органов малого таза

**SURGERY:
CURRENT ISSUES**

*V.A. Korotkov, L.O. Petrov, A.L. Potapov,
V.N. Shitareva, V.Yu. Skoropad, P.V. Sokolov,
M.R. Kasymov, V.V. Pasov, L.V. Tivkova, A.S. Yamshikova,
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*

Early Postoperative Complications after Pelvic
Exenteration

70

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Е.Н. Гринева, У.А. Цой, Д.В. Рыжкова

Эктопический АКТГ-синдром: возможности
современной диагностики

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

E.N. Grineva, U.A. Tsoy, D.V. Ryzhkova

Ectopic ACTH Syndrome: Possibilities of Modern
Diagnostics

77

ЮБИЛЕИ

А.М. Дыгай

К 75-летию академика РАН
Валерия Ивановича Сергиенко

ANNIVERSARIES

A.M. Dygai

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Valery Ivanovich Sergienko

87

*И.В. Решетов, Н.И. Усольцева, Н.В. Сергеева,
А.А. Сериков*

К 75-летию академика РАН
Геннадия Петровича Котельникова

*I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva,
A.A. Serikov*

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Gennady Petrovich Kotelnikov

89

*И.В. Решетов, Н.И. Усольцева, Н.В.Сергеева,
А.А. Сериков*

К 75-летию академика РАН
Лейлы Владимировны Адамян

*I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva,
A.A. Serikov*

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Leyla Vladimirovna Adamyan

92

*И.В. Решетов, Н.И. Усольцева, Н.В. Сергеева,
А.А. Сериков*

К 85-летию академика РАН
Валерия Константиновича Леонтьева

*I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva,
A.A. Serikov*

To the 85th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Valery Konstantinovich Leontiev

94

А.В. Самцов, Е.В. Крюков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Саркоидоз кожи как междисциплинарная проблема

Саркоидоз — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в нескольких органах или тканях эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза (может встречаться фибриноидный некроз). При саркоидозе возможно поражение практически всех органов и тканей, что определяет междисциплинарный характер проблемы. Саркоидоз кожи представляет собой одно из наиболее частых проявлений системного саркоидоза. При этом роль дерматологов в диагностике саркоидоза исключительно велика, поскольку поражения кожи нередко бывают ключом к открытию системного саркоидоза, что позволяет интернистам целенаправленно и своевременно диагностировать и проводить лечение поражений внутренних органов. Высыпания на коже у больных саркоидозом могут возникать вторично на фоне специфических поражений легких, внутригрудных узлов и других внутренних органов, однако саркоидоз кожи может развиваться и первично. Все формы саркоидоза кожи могут быть единственным проявлением заболевания, и различить клинически и гистологически изменения кожи при системном саркоидозе и поражении только кожи невозможно. Лечение саркоидоза кожи нередко представляет большие трудности и включает в зависимости от распространенности и активности процесса местную (кортикостероиды, такролимус) и системную (иммуномодуляторы, иммуносупрессоры, ингибиторы ФНО) терапию.

Ключевые слова: системный саркоидоз, саркоидоз кожи, диагностика, лечение

Для цитирования: Самцов А.В., Крюков Е.В. Саркоидоз кожи как междисциплинарная проблема. Вестник РАМН. 2024;79(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11602>

Для поиска информации использовались: реферативная база PubMed на сайте www.pubmed.com, библиотеки <http://www.rsl.ru>, www.medline.ru, www.elibrary.ru. Были выбраны следующие ключевые слова для поиска: «системный саркоидоз», «саркоидоз кожи», «диагностика», «лечение», «systemic sarcoidosis», «skin sarcoidosis», «diagnosis», «treatment».

История изучения саркоидоза

История изучения саркоидоза связана в основном с дерматологами и начинается с 1889 г., когда французский дерматолог Е. Besnier сообщил об ознобленной волчанке, которую в настоящее время относят к саркоидозу [1]. Через три года Tenneson (сотрудник Besnier) дополнил представления об этом дерматозе, описав его морфологические изменения, характеризовавшиеся эпителиоидно-клеточными гранулемами [2]. В 1899 г. норвежский дер-

матолог С. Воеск описал больного, у которого высыпания на коже были представлены папулами и пятнами, при гистологическом исследовании выявлялись инфильтраты, состоявшие практически только из эпителиоидных клеток. Автор назвал это заболевание «множественные доброкачественные саркоиды» [3]. В 1904 и 1906 гг. Darier и Roussy описали подкожные формы саркоидоза [4, 5]. В 1914 г. швед J. Shaumann доказал, что при саркоидозе может быть поражение нескольких органов, и определил это состояние как доброкачественный лимфогранулематоз [6]. С тех пор это заболевание с вовлечением в процесс нескольких органов стали называть болезнью Бека—Шаумана.

В современной зарубежной и отечественной литературе применяют преимущественно термин «саркоидоз», под которым понимают заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в нескольких органах или тканях эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза (может встречаться фибриноидный некроз) [7, 8].

A.V. Samtsov, E.V. Kryukov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Sarcoidosis of the Skin as an Interdisciplinary Problem

Sarcoidosis is a disease of unknown etiology characterized by the formation of epithelioid cell granulomas in several organs or tissues without caseous necrosis (fibrinoid necrosis may occur). With sarcoidosis, almost all organs and tissues can be affected, which determines the interdisciplinary nature of the problem. Skin sarcoidosis is one of the most common manifestations of systemic sarcoidosis. At the same time, the role of dermatologists in the diagnosis of sarcoidosis is exceptionally large, since skin lesions are often the key to the discovery of systemic sarcoidosis, which allows internists to purposefully and timely diagnose and treat lesions of internal organs. Skin rashes in patients with sarcoidosis may occur secondarily against the background of specific lesions of the lungs, intrathoracic nodes and other internal organs, however, skin sarcoidosis may also develop primarily. All forms of skin sarcoidosis may be the only manifestation of the disease, and it is impossible to distinguish clinically and histologically between skin changes in systemic sarcoidosis and skin lesions alone. Treatment of skin sarcoidosis often presents great difficulties and includes, depending on the prevalence and activity of the process, local (corticosteroids, tacrolimus) and systemic therapy (immunomodulators, immunosuppressors, TNF inhibitors).

Keywords: systemic sarcoidosis, skin sarcoidosis, diagnosis, treatment

For citation: Samtsov AV, Kryukov EV. Sarcoidosis of the Skin as an Interdisciplinary Problem. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11602>

Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая детей, взрослых и пожилых, мужчин и женщин различных этнических групп и рас. Наиболее часто заболевают в возрасте от 30 до 40 и от 65 до 69 лет. По обобщенным данным, женщины болеют системным саркоидозом чаще мужчин — показатель заболеваемости соответственно 19,0 и 16,5 на 100 тыс. [9, 10]. Продолжительность жизни женщин больше по сравнению с мужчинами, афроамериканцев — по сравнению с европейцами (0,8%) [11, 12].

О заболеваемости саркоидозом в мире сообщают следующее. В США показатель заболеваемости среди афроамериканцев составляет 35,5 на 100 тыс. человек; среди белых — 10,9; в Швеции — 64; в Великобритании — 20; во Франции — 10; в Германии — 9; в Греции — 7; в Испании — 1,4; в Японии — 1,4 на 100 тыс. человек [13–18].

Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет в России показал, что, несмотря на неоднородность данных, имеется общая тенденция к росту заболеваемости и распространенности саркоидоза, которая была наиболее высокой в Карелии — 73 на 100 тыс. населения, а самой низкой — в Амурской области (8,2) [19].

Патофизиология саркоидоза кожи

Причина саркоидоза остается неизвестной. На формирование саркоидной гранулемы влияет комплекс различных факторов — генетических, окружающей среды и/или инфекционных антигенов. Генетические основы саркоидоза до конца непонятны. Специфические HLA-аллели ассоциированы с повышенным риском развития саркоидоза, особенно вариант HLA-DQB1 [20, 21]. Возможна ассоциация HLA-DRB1 с синдромом Лефгрена [22]. Полиморфизм генов *NOTCH4*, *ANXA11*, *BTNL2*, *CCR5* ассоциирован с повышенным риском развития хронического саркоидоза в специфических этнических группах [23].

Возможно, такие антигены, как микобактерии, *Cutibacterium acnes*, органические и неорганические молекулы окружающей среды, вскрывают генетическую предрасположенность, активируя макрофаги и Т-клетки, влияющие на формирование гранулемы [24–27].

Большую роль играет дисбаланс иммунной системы с участием врожденного иммунитета и адаптивного звена в сторону Th1, продуцирующих interferon-gamma и tumor necrosis factor (TNF), которые имеют большое значение в вовлечении в воспалительный процесс Th17 [28–30].

Несмотря на то что при саркоидозе может быть поражен любой участок кожного покрова и слизистые, заболевание нередко локализуется в области различных повреждений, рубцов и татуировок. Важно отметить, что поляризационный материал выявляется примерно в 25% (20–75) случаев при гистологическом исследовании, это, по-видимому, связано с инородными телами, влияющими на формирование гранулем [31–33].

Клиническая картина саркоидоза кожи

Саркоидоз кожи встречается у 25–30% больных системным саркоидозом [27, 30, 34, 35]. Поражение кожи часто является первым проявлением саркоидоза [36].

При обследовании 41 больного системным саркоидозом было установлено начало развития заболевания с кожи в 87,5% случаев, что подчеркивает важность своевременной диагностики саркоидоза кожи [37].

При саркоидозе кожи выделяют два типа проявлений дерматоза: неспецифические, характерные для острого саркоидоза, и специфические, встречающиеся при хроническом саркоидозе.

При неспецифических поражениях кожи гистологически определяется острое, подострое или хроническое воспаление, наиболее часто встречаются узловатая эритема, реже — каллиноз кожи, булавовидные пальцы, пруриго. Разновидностью острого саркоидоза является синдром Лефгрена, при котором отмечается сочетание узловатой эритемы с поражением медиастинальных лимфатических узлов и легких, артритом [38].

Специфические поражения кожи характеризуются гистологически эпителиоидно-клеточными гранулемами, клинически проявляются различными морфологическими элементами кожной сыпи — пятнами, папулами, бляшками, узлами, рубцами [38, 39]. В прогностическом плане более благоприятен первый вариант течения заболевания [38].

Специфические поражения выявляются у 1,9 пациента на 100 тыс. [38] и могут быть ключом к открытию системного саркоидоза [41].

Существуют различные классификации специфических поражений кожи при саркоидозе, однако наиболее логически обоснована классификация, основанная на глубине залегания гранулем. Различают саркоидоз, локализованный в собственно коже (папулезный и бляшечный) и в подкожной клетчатке (узловатый), а также редкие или атипичные формы.

Для *папулезного саркоидоза* характерны папулы величиной от 1–2 мм до 1–2 см, полушаровидные или уплощенные, незначительно возвышающиеся над уровнем кожи. Отмечают эволюцию окраски элементов от желтовато-розовой до коричневатой-красной. При диаскопии обнаруживают мельчайшие коричневатые-желтые пятнышки или сплошную коричневатую окраску. Узелки локализуются преимущественно на лице, разгибательной поверхности верхних конечностей, на туловище и нижних конечностях. Количество их варьирует от нескольких штук до тысяч. Они могут быть рассеянными, сгруппированными и сливными. Зуд бывает очень редко. Часто на поверхности узелков встречаются телеангиэктазии, шелушение бывает редко и незначительное. Иногда саркоидоз проявляется в виде одиночной нуммулярной папулы или бляшки, располагающейся, как правило, на носу, мягкой консистенции, с большим количеством телеангиэктазий (ангиолопоид Брока–Потрие). Просушиваясь месяцы или годы, папулы могут разрешаться, оставляя после себя незначительную пигментацию, в ряде случаев центральная часть западает, становится атрофичной, де- или гиперпигментированной.

Системные поражения при этом варианте саркоидоза развиваются, как правило, через 2 года и позже в виде гипосидной лимфаденопатии, спленомегалии, легочного фиброза и увеита, однако эти данные получены на небольшом количестве больных [42–45].

Для *бляшечного саркоидоза* характерно развитие бляшек плотной консистенции, нерезко ограниченных, буроватого или буровато-синего цвета, слегка выступающих над уровнем кожи. При диаскопии обнаруживают желтовато-коричневую окраску. Элементы локализуются чаще всего на лице, в области щек и носа, на верхних конеч-

ностях, в том числе на тыле пальцев. Своеобразный вариант диффузно-инфильтративного саркоидоза — ознобленная волчанка (*Lupus pernio*), которая клинически представлена бляшкой, плотной при пальпации, с напряженной поверхностью и выраженным сосудистым компонентом.

При *Lupus pernio* высока вероятность вовлечения в процесс слизистой оболочки носа и гортани, синусов и ротоглотки, возможна ассоциация с кистами костей, легочным фиброзом и увеитом [45–47]. При вовлечении слизистой носа возможно развитие язв и перфорации [46].

Узловатый (подкожный) саркоидоз проявляется одним или несколькими резко ограниченными узлами полушаровидной формы, средним размером с грецкий орех, плотной консистенции, буроватого или буровато-синюшного цвета. При диаскопии выявляют желтовато-коричневые пятнышки. Локализуются элементы чаще на лице и нижних конечностях. Просуществовав месяцы или годы, узлы постепенно полностью разрешаются, нередко оставляя рубцовую атрофию. К этой форме относят и подкожный саркоидоз Дарье—Руси.

Подкожный саркоидоз может встречаться как на ранних, так и поздних стадиях заболевания, часто ассоциирован с лимфаденопатией, редко — с легочным фиброзом [48–50].

Н.С. Потекаев и соавт., Д.Ф. Кирдаков и соавт. также относят узловатую эритему к острому саркоидозу с благоприятным прогнозом, а папулезную и бляшечную формы — к хроническому саркоидозу. Ознобленная волчанка, по мнению авторов, — маркер неблагоприятного исхода болезни, с быстрым вовлечением органов-мишеней может приводить к обширным косметическим дефектам. Подкожные саркоиды, как правило, отражают обострение заболевания [27, 51].

И.Ю. Визель и А.А. Визель считают, что поражения кожи имеют прогностическое значение. В частности, синдром Лефгрена обычно сопровождается хорошим прогнозом и спонтанной ремиссией. Пятнисто-папулезные элементы и узлы наиболее часто сопровождаются спонтанной ремиссией в течение двух лет, тогда как бляшки (особенно ознобленная волчанка) являются проявлением хронического течения заболевания. Авторы отмечают, что динамика поражений кожи при саркоидозе, как правило, соответствует динамике внутригрудных изменений и служит индикатором эффективности терапии [52].

Среди *редко встречающихся форм саркоидоза кожи* описывали ихтиозиформный саркоидоз [53–55], псориазиформный [56–58], лихеноидный, эритродермический [59], веррукозный [60], лимфедематозный [61], саркоидоз ногтей [62, 63], атрофические и язвенные варианты заболевания [64, 65], саркоидоз слизистых [66, 67], волосистой части головы, по типу кольцевидной гранулемы [68], дискоидной красной волчанки [69], рубцовой и нерубцовой алопеции [38, 42, 70–72], аннулярный саркоидоз [73], фолликулярный [74], ангиолюпоидный [75].

Саркоидоз может развиваться в области рубцов и татуировок [76–80]. Больным саркоидозом категорически не рекомендуется делать татуировки. Кроме того, эпителиоидно-клеточные гранулемы иногда формируются в области инъекций, в месте введения силикона, филлеров [81–84]. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с саркоидными реакциями кожи.

Проведенные исследования показали, что все формы саркоидоза могут быть единственным проявлением заболевания и различить клинически и гистологически изменения кожи при системном саркоидозе и поражении

только кожи невозможно. Не установлено также корреляции между формой и распространенностью саркоидоза кожи и степенью поражения внутренних органов.

Диагностика саркоидоза кожи

Для клинической картины саркоидоза кожи характерно появление желтовато-коричневых пятен при диаскопии элементов кожной сыпи, однако окончательный диагноз устанавливается на основании патогистологического исследования.

При гистологических исследованиях саркоидных элементов, произведенных впервые М. Tenneson и С. Boeck, были обнаружены исключительно эпителиоидно-клеточные инфильтраты, в последующие годы большинство авторов описывало саркоидную гранулему как эпителиоидно-клеточный инфильтрат, окруженный по периферии более или менее выраженной зоной лимфоцитов. В случае примеси большого количества лимфоцитов диагностика саркоидоза значительно усложняется.

В первую очередь это относится к дифференциальной диагностике с люповым туберкулезом кожи (туберкулезной волчанкой). В связи с этим были предприняты попытки выработать надежные морфологические критерии, позволяющие дифференцировать эти заболевания. Приводят следующие признаки: при саркоидозе казеоз не встречаются (может быть фибриноидный некроз); при саркоидозе отмечают вид «голового» бугорка, в то время как при туберкулезе выражена воспалительная реакция внутри и вокруг гранулемы; при туберкулезе инфильтрат располагается близко к эпидермису, при саркоидозе эпидермис не изменен или атрофичен, а при туберкулезе наряду с атрофией встречаются акантоз и псевдокарциноматозную гиперплазию.

При постановке диагноза «саркоидоз кожи» необходимо проводить обследование больных с целью выявления возможных поражений других органов и тканей. Необходимо провести начальный скрининг, включающий лабораторные анализы: общий анализ крови, биохимические показатели (креатинин, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, кальций), общий анализ мочи, ангиотензинпревращающий фермент. Наиболее доступными инструментальными методами выявления поражений других органов служат рентгенография и томография органов грудной клетки, рентгенография костей кистей и стоп. При выявлении каких-либо изменений показано обследование у соответствующего специалиста [85].

Дифференциальная диагностика саркоидоза кожи

Дифференциальная диагностика саркоидоза кожи проводится со многими дерматозами (табл. 1) [41], при этом надо учитывать, что нередко клинически различить некоторые формы саркоидоза и заболевания кожи практически невозможно (саркоидоз кожи часто называют великим имитатором). В связи с этим главным критерием диагностики является результат патогистологического исследования, которое обязательно проводится для диагностики саркоидоза кожи (см. выше).

Наиболее трудна дифференциальная диагностика изолированного мелкоузелкового саркоида лица и гранулематозной розацеа, поскольку при гранулематозной

Таблица 1. Дифференциальная диагностика саркоидоза кожи

Частота встречаемости	Морфологические элементы	Дифференциальная диагностика
Характерные (типичные) проявления	Пятна/папулы	Акне, розацеа гранулематозная, периоральный гранулематозный дерматит, синингома, ангиофиброма, ксантелазма, плоский лишай, кольцевидная гранулема, опухоли придатков
	Бляшки	Плоский лишай, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, некробиотическая ксантогранулема, морфея, псориаз, сифилис, проказа, дискоидная волчанка, лимфоцитомы
	Lupus pernio	Красная волчанка, розацеа (ринофима), злокачественные новообразования кожи, лимфома, лейшманиоз, системные/глубокие микозы, гранулематоз с полиангиитом
	Узлы	Узловатая эритема, панникулиты, панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, кольцевидная гранулема, липомы, глубокие кисты, ревматоидный узелок
	Высыпания в области рубца/татуировки	Гипертрофический и келоидный рубцы, атипичные микобактериальные инфекции
Нетипичные проявления	Псориазиформные	Псориаз, вторичный сифилис
	Лихеноидные	Плоский лишай, блестящий лишай, полосовидный лишай
	Веррукозные	Гипертрофический плоский лишай, гипертрофическая красная волчанка, плоскоклеточный рак
	Ихтиозиформные	Вульгарный ихтиоз, приобретенный ихтиоз
	Лимфедематозные	Другие причины лимфедемы: застойная сердечная недостаточность, саркома Капоши (при вовлечении лимфатических узлов), лимфома
	Атрофические	Липоидный некробиоз, морфея, рубец
	Язвенные	Липоидный некробиоз, атипичная микобактериальная инфекция, злокачественное новообразование (плоскоклеточный рак)
	Гипопигментные	Поствоспалительная гипопигментация, разноцветный лишай, витилиго, белый лишай, лепра
	Ангиолопоидные (с выраженным сосудистым компонентом)	Розацеа, лимфома кожи, ознобыши
Редко встречающиеся проявления	Эритродермия	Лекарственно индуцированные кожные реакции, кожная Т-клеточная лимфома, псориаз, атопический дерматит
	Пигментно-пурпурные	Пигментно-пурпурный дерматоз, кожная Т-клеточная лимфома
	Фоточувствительные зоны	Актиническая гранулема, кольцевидная гранулема, красная волчанка
	Волосистая часть головы	Рубцовая алопеция, плоский лишай, очаговая алопеция, атипичный липоидный некробиоз
	Ногти	Плоский лишай, псориаз, онихомикоз
	Полость рта	Болезнь Крона, синдром Мелькерссона–Розенталя, плоский лишай
	Аногенитальная зона	Болезнь Крона
Неспецифические поражения	Узловатая эритема	Подкожный саркоидоз, волчаночный панникулит, панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, кольцевидная гранулема, липомы, глубокие кисты
	Кальциноз кожи	Подагрические тофусы, ревматоидные узелки, милиумы
	Булавовидные пальцы	Другие причины заболеваний легких
	Нейтрофильные дерматозы	Глубокие микозы, злокачественные новообразования, васкулит

розацеа далеко не всегда выявляются центральная эритема, телеангиэктазии, встречаются, как правило, папулезные элементы на различных участках лица, иногда на шее с различной степенью выраженности желтизны при диаскопии, поэтому решающую роль играют гистологические данные. При этом следует учитывать, что нередко на лице (в силу анатомо-физиологических особенностей этой области) саркоидные гранулемы, помимо эпителиоидных клеток, содержат большое количество лимфоцитов, не позволяющих на основании этих данных дифференцировать дерматозы. В связи с этим при отсутствии четко очерченных гранул диагноз саркоидоза лица правомочен лишь в случае обнаружения соответствующих изменений других органов [86].

Гранулематозный периоральный дерматит нередко развивается в результате длительного применения наружных фторсодержащих глюкокортикоидных препаратов или косметических средств и характеризуется желтовато-коричневыми папулами, локализующимися, как правило, вокруг рта. При диаскопии определяются желтовато-коричневатые пятнышки. Дифференциальную диагностику проводят по аналогии с гранулематозной розацеа.

При кольцевидной гранулеме элементы бледно-розового цвета локализируются преимущественно в области кистей и стоп, склонны к группировке. При диаскопии феномен «запыленности» не выявляется.

При красном плоском лишае отмечают своеобразный цвет высыпаний, узелки уплощены, полигональных очертаний, в центре некоторых — пупкообразное вдавление, феномен «запыленности» отсутствует, характерен зуд.

Гранулематозный хейлит Мишера проявляется значительным припуханием губ до степени макрохейлии. В большинстве случаев патологический процесс локализуется на нижней губе, но возможно поражение и верхней губы. Сама припухлость представляет собой мягкий и эластичный отек, надавливание на который не вызывает образования ямки. В тех случаях, когда при гистологическом исследовании определяются четкие эпителиоидноклеточные гранулемы, правомочен диагноз «саркоидоз», однако нередко выявляются признаки хронического воспаления с более или менее выраженной гранулематозной реакцией.

При липоидной форме лейшманиоза бугорки располагаются вокруг рубца или в рубце, оставшемся на месте бывшей первичной лейшманиомы антропонозного типа. Элементы плоские, едва возвышающиеся над уровнем кожи, мелкие, мягкой консистенции. Имеют значение также анамнестические данные (пребывание больных в эпидемических зонах). Решающую роль играет обнаружение лейшманий.

При люповом туберкулезе кожи бугорки мягкой консистенции, легко протыкаются зондом; при папулонекротическом туберкулезе в центре бугорка определяется очажок некроза, после разрешения элемента остается штампованный рубчик; при милиарной диссеминированной волчанке в центре бугорка просвечивает белого цвета очажок некроза, напоминающий пустулу, по разрешении остается рубчик.

При гранулеме лица с эозинофилией поражения кожи представлены одним или двумя пятнами, реже — папулами и бляшками, преимущественно на спинке носа, лбу, щеках. Элементы размером от нескольких миллиметров до 5 см коричневатого-красноватого цвета с гладкой поверхностью без шелушения и четкими границами.

При лимфоцитоме элементы часто имеют синюшный оттенок, диаскопия не выявляет желтовато-коричневатые пятнышки («запыленность»).

Узловатые формы саркоидоза дифференцируют с панникулитами на основании гистологических данных.

Липоидный некробиоз. Среди многообразных проявлений липоидного некробиоза выделяют редкую саркоидоподобную форму, которая встречается, как правило, на передних поверхностях голени, проявляется бляшками. Центральная часть бляшек несколько западает и имеет сначала красновато-коричневатую окраску, которая со временем обычно становится желтой, желтовато-буровой, желтовато-коричневатой.

Гранулематозный пигментный пурпурозный дерматоз поражает преимущественно женщин в возрасте от 9 до 75 лет, причем половина случаев приходится на пациентов азиатского происхождения. Клинически гранулематозный пигментный пурпурозный дерматоз представлен в виде красно-коричневых пятен и петехий, напоминающих другие формы пигментного пурпурозного дерматоза, с наиболее частой локализацией на нижних конечностях.

Некробиотическая ксантогранулема — очень редкий нелангерганскоклеточный гистиоцитоз. Он почти всегда ассоциируется с моноклональной гаммопатией. Очаги некробиотической ксантогранулемы обычно поражают периорбитальную область, а также туловище и реже конечности, представляя собой желто-оранжево-красные папулы, которые впоследствии увеличиваются с формированием бляшек (как правило, мультифокальных) с очагами центральной атрофии, телеангиэктазиями и склонностью к изъязвлению [41, 43, 64, 82, 85–87].

Лекарственные гранулематозные реакции с фармацевтическими препаратами. По данным Е.В. Сорокиной и соавт., фармацевтические препараты могут быть вовлечены в развитие гранулематозных дерматозов различными способами. В этом контексте необходимо учитывать следующие факторы:

- 1) локальные реакции на инъекции;
- 2) интерстициальный гранулематозный дерматит;
- 3) кольцевидную гранулему / узловатую эритему;
- 4) гранулематозную контактную аллергию [87].

Поражение саркоидозом различных органов и тканей¹

Лимфоузлы средостения вовлекаются в процесс в 75–100% случаев; легкие — в 60–90; слизистая бронхов — в 40–50; плевра — в 10–100; слизистая носа — в 20; околоушные слюнные железы — в 6–8; глотка — в 5; глаза — в 20–25; печень — в 50–90; селезенка — в 50–80; сердце — в 5–52 (включая данные аутопсии); почки — в 1–10; мышцы — в 15–20; костный мозг — в 0–43; кости — в 5–10; суставы — в 25–50; периферическая нервная система — в 5; центральная нервная система — в 2–5; желудочно-кишечный тракт — в 1%.

По частоте поражения органов дыхания саркоидоз внутригрудных лимфоузлов находится на первом месте (75–100% случаев). На втором месте — легкие (60–90% случаев); поражаются преимущественно прикорневые бронхопульмональные лимфоузлы, однако нередко в па-

¹ Представлена частота поражения большинства органов и тканей в широком диапазоне. Это объясняется различиями в данных, полученных разными авторами.

тологический процесс вовлекаются и трахеальные, а также верхние и нижние трахеобронхиальные лимфоузлы.

Слизистая носа у больных саркоидозом вовлекается в процесс у 20% больных, глотка — в 5% случаев. Описаны случаи поражения миндалин окологлоточного кольца, голосовых связок.

Приблизительно в половине случаев саркоидоза изменения выявляются на слизистой бронхиального дерева в виде небольших уплотнений с близлежащими участками расширенных сосудов. Стенозирование бронхов наблюдается редко.

Поражение плевры чаще всего проявляется уплотнением плевральных листков междолевой плевры, видимым на рентгенограммах или при торакоскопии. Плевральные экссудаты наблюдаются в 1–3% случаев.

Поражение печени при саркоидозе определяется у 50–90% больных. Гепатомегалия встречается в 20–30% случаев. Функция печени, как правило, не нарушается. Однако описаны случаи, когда саркоидные гранулемы приводили к внутрипеченочному холестазу и циррозу печени.

Селезенка вовлекается в процесс в 50–80% случаев, что подтверждается пункционной биопсией. По данным аутопсий селезенка поражается у 78% больных саркоидозом. Возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении и гемолитической анемии. Спленэктомия в таких случаях может приводить к нормализации соотношений клеток крови. Спленомегалия определяется у 5–10% больных.

Поражение глаз саркоидной природы встречается у 20–25% больных. Чаще всего это передний и задний увеит (60–70% от общего числа). Воспаление сосудистой оболочки глазного яблока может привести к помутнению роговицы, развитию катаракты, глаукомы и тем самым к снижению зрения, слезотечению, светобоязни. Богатая сосудами конъюнктивита вовлекается в патологический процесс в 10–15% случаев, слезные железы — в 10–12%, радужная оболочка — в 5–7% случаев.

Поражение глаз чаще встречается у женщин. Во всех случаях саркоидоза кожи или органов дыхания консультация больного окулистом обязательна. И наоборот, выявление окулистом увеита неясной этиологии должно служить поводом для направления больного на рентгенографию органов грудной клетки.

Вовлечение сердца в патологический процесс является, как правило, следствием системного саркоидоза. Возможность изолированного поражения сердца до настоящего времени не доказана. У большинства больных саркоидозом поражение сердца прижизненно не распознается (в 70% случаев). С этим связаны столь значительные колебания частоты встречаемости у разных авторов.

Клинические проявления поражения почек встречаются у больных саркоидозом сравнительно редко (1–10%). Одно из хорошо известных осложнений — гиперкальциемия и гиперкальцийурия, которые могут приводить к развитию нефрокальциноза и нефролитиаза. Однако эти осложнения наблюдаются редко, как и саркоидный гломерулонефрит.

Поражение костного мозга может быть заподозрено на основании данных анализа периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Частота вовлечения в патологический процесс костного мозга при саркоидозе изучена недостаточно, так как пункция грудины и биопсия костного мозга проводятся редко. По-видимому, по этой причине столь различны данные разных авторов о частоте встречаемости этой патологии — от 0 до 43% (в среднем — около 20%).

Изменения в костях определяются приблизительно у 5–10% больных саркоидозом. При рентгенологическом исследовании преимущественно в фалангах пальцев кистей и стоп определяются множественные очаги разрежения костной ткани. Кистообразные разрежения могут определяться в костях черепа, позвонках, а также в длинных трубчатых костях. Поражение костей может не проявляться клинически, однако описаны случаи припухания тканей и болезненности в области поражения.

Суставы вовлекаются в патологический процесс у 25–50% больных саркоидозом. Артралгии, асептические артриты отмечаются преимущественно в крупных суставах. Артралгии, как правило, мигрирующие, в редких случаях определяется деформация суставов.

Описаны поражения скелетных мышц, как правило, без нарушения их функций, в редких случаях с клиническими проявлениями полимиозита.

Поражения центральной нервной системы проявляются церебральными и спинальными арахноидитами, периваскулитами, периферической нервной системы — монополиневропатией, синдромом Рейно, полимиозитом, вегетативными нарушениями.

Поражения щитовидной железы проявляются гипертиреозом с диффузным зобом, полиаденопатией и повышением температуры тела.

Вовлечение коры надпочечников встречается исключительно редко.

Нередко у больных саркоидозом наблюдается увеличение околоушных слюнных желез, как правило, двустороннее, проявляющееся клинически у 6–8% больных. Паротит входит в классический симптомокомплекс Хеерфорда–Вальденстрема. Наряду с этим саркоидоз может поражать подчелюстные и подъязычные слюнные железы.

Вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта диагностируется, как правило, на аутопсии или при хирургических вмешательствах [87–93].

Лечение саркоидоза кожи

Лечение саркоидоза кожи проводится с учетом распространенности дерматоза, активности и тяжести течения. Применяются топические и системные средства, а также вводятся препараты в очаги поражения. В связи с тем что заболевание встречается редко, оценка эффективности различных методов терапии основана на описании нескольких случаев или результатов исследования с участием небольшого количества больных. При ограниченных поражениях рекомендуются топическая терапия или введение препаратов в очаги поражения. Основными показаниями для назначения системной терапии большим саркоидозом кожи (при отсутствии прямых показаний со стороны других органов) являются активность и распространенность процесса, а также случаи, когда заболевание вызывает косметические недостатки, травмирующие психику больного. При ограниченном поражении и «спокойном» течении саркоидоза кожи целесообразно динамическое наблюдение, поскольку в литературе описаны спонтанные ремиссии заболевания.

По обобщенным данным, представленным К. Wanat и М. Rosenbach, в настоящее время применяются следующие методы лечения и лекарственные средства [92]:

- топическая терапия: клобетазол, бетаметазона дипропионат 2 р./день, такролимус 2 р./день (возможно применение вместе со стероидами), третиноин, таза-ротен 1 р./день;

- введение в очаги поражения — триамцинолон (10–40 мг/кг) каждые 4–8 нед;
- физические методы — фототерапия (UVA) 3 р./нед, фотодинамическая терапия; лазеры — импульсный лазер на красителе, CO₂, рубиновый, КТР;
- препараты различного действия — гидроксихлороквин 200–400 мг/день, хлороквин 250–500 мг/день, миноциклин или доксициклин 100 мг 2 р./день, пентоксифиллин 400 мг 3 р./день, апремиласт 20 мг 2 р./день, изотретиноин 20–60 мг ежедневно, ацитретин 25 мг ежедневно. Гидроксихлорохин и изотретиноин назначают при саркоидозе кожи, учитывая их иммуномодулирующие свойства [41], при этом антималарийные препараты рассматриваются как средства первой линии при распространенных поражениях кожи или системном саркоидозе. Возможна их комбинация с доксициклином [8];
- иммуносупрессоры — преднизолон 10–60 мг ежедневно, метотрексат 7,5–25,0 мг еженедельно, азатиоприн 50–200 мг ежедневно;
- ингибиторы ФНО — адалимумаб 40 мг еженедельно, инфликсимаб 3–5 мг в/в на 0-, 2-, 6-й нед, затем каждые 4–8 нед.

По мнению С. Dai et al., к первой линии терапии саркоидоза кожи относятся введения в очаги поражения кортикостероидов или системных кортикостероидов в комбинации с метотрексатом и антималярийными препаратами, при недостаточной эффективности показаны инфликсимаб и адалимумаб, однако следует отметить, что после отмены ингибиторов ФНО-альфа возможны рецидивы заболевания [93].

Разнообразие клинических проявлений саркоидоза кожи не позволяет выработать единый алгоритм терапии. Длительность лечения определяется индивидуально, при этом необходимо учитывать реакцию на лекарственные препараты, их переносимость, риск развития нежелательных явлений.

Критерий излеченности или ремиссии саркоидоза кожи — полное разрешение кожной сыпи.

Заключение

Саркоидоз — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в нескольких органах или тканях эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза (может встречаться фибриноидный некроз). При саркоидозе возможно поражение практически всех органов и тканей, что определяет междисциплинарный характер проблемы.

Саркоидоз кожи представляет собой одно из наиболее частых проявлений системного саркоидоза. При этом роль дерматологов в диагностике саркоидоза велика, поскольку поражения кожи нередко бывают ключом к открытию системного саркоидоза, что позволяет интернистам целенаправленно и своевременно диагностировать и проводить лечение поражений внутренних органов.

Данные литературы свидетельствуют о том, что существует определенная закономерность между формой саркоидоза кожи и поражением какого-либо другого органа. В частности, при *Lupus pernio* наиболее часто поражаются слизистая оболочка носа и гортани; при пятнистых и папулезных высыпаниях чаще встречаются лимфаденопатию и спленомегалию, поражения легких, глаз, костей; бляшки сочетаются с лимфаденопатией и спленомегалией, узлы — с увеитом. Высыпания на коже у больных саркоидозом могут возникать вторично на фоне специфических поражений легких, внутригрудных узлов и других внутренних органов, однако саркоидоз кожи может развиваться и первично.

Все формы саркоидоза кожи могут быть единственным проявлением заболевания, и различить клинически и гистологически изменения кожи при системном саркоидозе и поражении только кожи невозможно. Не установлено также корреляции между формой и распространенностью саркоидоза кожи и степенью поражения внутренних органов. Лечение саркоидоза кожи нередко представляет большие трудности и включает в зависимости от распространенности и активности процесса местную (кортикостероиды, такролимус) и системную (иммуномодуляторы, иммуносупрессоры, ингибиторы ФНО) терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.В. Самцов — поисково-аналитическая работа, написание рукописи; Е.В. Крюков — разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, внесли существенный вклад в разработку концепции, работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Besnier EH. Lupus pernio de la face, synovites fungueuses (scrofulo-tuberculeuses) symmetriques des extremités superieures. *Ann Dermatol Syph.* 1888;10:333–336.
2. Tenneson M. Lupus pernio. *Ann Dermatol Syph.* 1892;3:1142–1144.
3. Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. *Urinary Dis.* 1899;12:543–550.
4. Darier J, Roussy G. Un cas de tumeurs benignes multiples (sarcoïdes sous-cutanees ou tuberculides nodulaires hypodermiques). *Ann Dermatol Syph.* 1904;2:144–149.
5. Darier J, Roussy G. Des sarcoïdes sous-cutanees. Contribution a l'etude des tuberculides ou tuberculoses atteneues de l'hypoderme. *Arch Med Exp Anat Path.* 1906;18:1–59.
6. Schaumann J. Sur le lupus pernio, mémoire présenté en November 1914 a la Société Francaise de Dermatologie et le Syphiligraphie pour le Prix Zambaco. Stockholm, 1934.
7. Scadding JG, Mitchell DN. Historical survey: treatment. In: *Sarcoidosis*. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1985. P. 1–12.
8. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(5):689–699. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713130>
9. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, et al. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect.* 1998;13(03):166–173.
10. Nunes H, Bouvry D, Soler P, et al. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:46. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-46>

11. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(1):29–32. doi: <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.1.29>
12. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009096>
13. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):380–388.
14. Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, et al. Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. *Sarcoidosis*. 1989;6(02):138–146.
15. Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008;31(2):372–379. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00075307>
16. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153–2165. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>
17. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, et al. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976–2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1799–1804. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13760>
18. Samstov AV. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol*. 1992;31(6):385–391. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb02664.x>
19. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // *Вестник современной клинической медицины*. — 2017. — Т. 10. — № 5. — С. 66–73. [Vizel' AA, Vizel' IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66–73. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\).66-73](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73)
20. Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):444–449. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.2112060>
21. Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, et al. Sarcoidosis and granuloma genes: a family-based study in African-Americans. *Eur Respir J*. 2004;24(2):251–257. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00005904>
22. Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):55–62. doi: <https://doi.org/10.1586/eci.11.76>
23. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):569–584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.002>
24. Bindoli S, Dagan A, Torres-Ruiz JJ, et al. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3–4):197–202.
25. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by Propionibacterium acnes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:935289. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/935289>
26. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J Clin Immunol*. 2012;32(5):1129–1140. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9700-5>
27. Потехаев Н.С., Теплюк Н.П., Беричекидзе Т.Т., и др. Клинические варианты саркоидоза кожи // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2012. — Т. 10. — № 6. — С. 88–94. [Potekhaev NS, Tepluk NP, Berichekidze TT, et al. Clinical types of cutaneous sarcoidosis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(6):88–94. (In Russ.)]
28. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):561–568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.001>
29. Dickson M, Hernández B, Marciano S, et al. Prevalence and characteristic of cutaneous sarcoidosis in Argentina. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(3):280–284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.01.014>
30. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32. — № 6. — С. 806–833. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
31. Callen JP. The presence of foreign bodies does not exclude the diagnosis of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):485–486.
32. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, et al. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):427–430.
33. Marcoval J, Moreno A, Mañá J. Foreign bodies in cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol*. 2004;31(7):516. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2004.00225.x>
34. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al.; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10Pt1):1885–1889. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
35. Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med*. 2003;97(8):978–982. doi: [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(03\)00127-6](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(03)00127-6)
36. Mañá J, Marcoval J, Rubio M, et al. Granulomatous cutaneous sarcoidosis: diagnosis, relationship to systemic disease, prognosis and treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(4):268–281.
37. Esteves TC, Aparicio G, Ferrer B, et al. Prognostic value of skin lesions in sarcoidosis: clinical and histopathological clues. *Eur J Dermatol*. 2015;25(6):556–562. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2666>
38. Konecni J, Cherukuri SP, Gadde S, et al. Sarcoidosis and Its Dermatological Manifestations: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28053. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.28053>
39. James DG. Sarcoidosis. *Postgrad Med J*. 1984;60(701):234–241. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.60.701.234>
40. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, et al. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976–2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1799–1804. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13760>
41. Wanat K, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):685–702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.010>
42. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med*. 2012;41(6Pt2):e355–e374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.02.046>
43. Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med*. 2003;97(8):978–982. doi: [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(03\)00127-6](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(03)00127-6)
44. Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(7):739–745. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04128.x>
45. Неведьева Ю.В., Шамгунова М.В., Иванова В.О., и др. Клинический случай саркоидоза кожи // *Трудный пациент*. — 2018. — Т. 16. — № 5. — С. 38–40. [Nefedyeva JV, Schamgunova MV, Ivanova VO, et al. Case Report of Sarcoidosis of the Skin. *Difficult Patient*. 2018;16(5): 38–40. (In Russ.)]
46. Mañá J, Marcoval J, Rubio M, et al. Granulomatous cutaneous sarcoidosis: diagnosis, relationship to systemic disease, prognosis and treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(4):268–281.
47. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinicoradiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol*. 1985;112(3):315–322. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1985.tb04859.x>
48. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, et al. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest*. 2009;135(2):468–476. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.08-1347>

49. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):55–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.001>
50. Marcoval J, Maña J, Moreno A, et al. Subcutaneous sarcoidosis — clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):790–794. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06815.x>
51. Meyer-Gonzalez T, Suarez-Perez JA, Lopez-Navarro N, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a predictor of systemic disease? *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):e162–e163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.07.005>
52. Banse-Kupin L, Pelachyk JM. Ichthyosiform sarcoidosis. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):616–620. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70246-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70246-1)
53. Kauh YC, Goody HE, Luscombe HA. Ichthyosiform sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 1978;114(1):100–101.
54. Кирдаков Д.Ф., Фомин В.В., Потекаев Н.Н. Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение // *Фарматека*. — 2011. — № 18. [Kirdakov D, Fomin V, Potekaev N. Sarcoidosis of the skin. Clinical variants and prognosis. *Pharmteca*. 2011;18. (In Russ.)]
55. Визель И.Ю., Визель А.А. Поражение кожи при саркоидозе. Эффективная фармакотерапия // *Пульмонология и оториноларингология*. — 2012. — № 4. — С. 28–30. [Vizel IYu, Vizel AA. Cutaneous sarcoidosis. Effective pharmacotherapy. *Pulmonology and Otorhinolaryngology*. 2015;6:28–30. (In Russ.)]
56. Kelly AP. Ichthyosiform sarcoid. *Arch Dermatol*. 1978;114(10):1551–1552.
57. Cather JC, Cohen PR. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(5Pt2):862–865.
58. Sawhney M, Sharma S, Gera V, et al. Ichthyosiform sarcoidosis following chemotherapy of Hodgkin's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(3):220–222.
59. Burgoyne JS, Wood MG. Psoriasiform sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 1976;106(6):896–898.
60. Sakemi H, Oiwa H. Psoriasiform plaques of sarcoidosis. *Intern Med*. 2009;48(5):391. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1686>
61. Евдокимов Е.Ю., Смирнова Л.М., Голубев М.А. Псориазоформный саркоидоз кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2019. — Т. 22. — № 1–2. — С. 11–14. [Evdokimov EYu, Smirnova LM, Golubev MA. Psoriasiform cutaneous sarcoidosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22(1–2):11–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/dv42930>
62. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, et al. Diffuse disseminated lichenoid-type cutaneous sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):e369–e370. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12356>
63. Shmunes E, Lantis LR, Hurley HJ. Verrucose sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 1970;102(6):665–669.
64. Tomoda F, Oda Y, Takata M, et al. A rare case of sarcoidosis with bilateral leg lymphedema as an initial symptom. *Am J Med Sci*. 1999;318(6):413–414. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199912000-00008>
65. Kawaguchi M, Suzuki T. Nail dystrophy without bony involvement in a patient with chronic sarcoidosis. *J Dermatol*. 2014;41(2):194–195. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12365>
66. Bekkali N, Boui M. Nail dystrophy: a rare sign of sarcoidosis. *Pan Afr Med J*. 2014;19:6758. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.67.4988>
67. Ichiki Y, Kitajima Y. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the Japanese literature. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(5):526–528. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0525>
68. Yoo SS, Mimouni D, Nikolskaia OV, et al. Clinicopathologic features of ulcerative-atrophic sarcoidosis. *Int J Dermatol*. 2004;43(2):108–112. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.01896.x>
69. Motswaledi MH, Khammissa RA, Jadwat Y, et al. Oral sarcoidosis: a case report and review of the literature. *Aust Dent J*. 2014;59(3):389–394. doi: <https://doi.org/10.1111/adj.12196>
70. Bouaziz A, Le Scanff J, Chapelon-Abrie C, et al. Oral involvement in sarcoidosis: report of 12 cases. *QJM*. 2012;105(8):755–767. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs042>
71. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3Pt1):534–540. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70070-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70070-x)
72. Katta R, Nelson B, Chen D, et al. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):690–692.
73. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1581–1584.
74. Cho HR, Shah A, Hadi S. Systemic sarcoidosis presenting with alopecia of the scalp. *Int J Dermatol*. 2004;43(7):520–522. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02144.x>
75. Douri T, Chawaf AZ, Alrefaie BA. Cicatricial alopecia due to sarcoidosis. *Dermatol Online J*. 2003;9(1):16.
76. Снарская Е.С., Аكوпова К.В., Вакулишина О.А. Аннулярный саркоидоз Бека // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2013. — № 4. — С. 35–38. [Snarskaya ES, Akopova KV, Vakulishina OA. Boeck's annular sarcoidosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;4:35–38. (In Russ.)]
77. Грицкова И.А., Горбунов Ю.Г., Алферов К.И., и др. Редкий случай фолликулярного саркоидоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2022. — Т. 98. — № 1. — С. 58–63. [Gritskova IA, Gorbunov YuG, Alferov KI, et al. A rare case of follicular sarcoidosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(1):58–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1295>
78. Тихоновская И.В., Лесничая О.В., Королькова Н.К., и др. Ангиолопоидный саркоидоз кожи: случай из практики // *Медицинские новости*. — 2017. — № 12. — С. 38–40. [Tichonovskiy IV, Lesnichaya OV, Korolcova NK, et al. Angiolipoidal sarcoidosis of the skin: a case from practice. *Medical news*. 2017;12:38–40. (In Russ.)]
79. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):869–872. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.7.869>
80. Corbaux C, Fauconneau A, Dautre MS, et al. Systemic sarcoidosis revealed by sarcoidal granulomas on tattoo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):1045–1046. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13099>
81. Kluger N. Sarcoidosis on tattoos: a review of the literature from 1939 to 2011. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(2):86–102.
82. Morales-Callaghan AM Jr, Aguilar-Bernier M Jr, Martínez-García G, et al. Sarcoid granuloma on black tattoo. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5Suppl):S71–S73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.022>
83. Post J, Hull P. Tattoo reactions as a sign of sarcoidosis. *CMAJ*. 2012;184(4):432. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.110696>
84. Marcoval J, Maña J. Silicone granulomas and sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):904. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.7.904-a>
85. Marcoval J, Moreno A, Maña J. Subcutaneous sarcoidosis localised to sites of previous desensitizing injections. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(2):132–134. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02571.x>
86. Marcoval J, Fanlo M, Penín RM, et al. Systemic sarcoidosis with specific cutaneous lesions located at insulin injection sites for diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1259–1260. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12338>
87. Marcoval J, Maña J, Penín RM, et al. Sarcoidosis associated with cosmetic fillers. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):397–399. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12262>
88. Karadağ A, Parish L. Sarcoidosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3): 240–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.005>
89. Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. *Саркоидоз*. — М.: Бино; СПб.: Невский диалект, 2001. — 158 с. [Samtsov AV, Il'kovich MM, Potekaev NS. *Sarcoidosis*. Moscow: Binom; St. Petersburg: Nevsky dialect; 2001. 158 p. (In Russ.)].
90. Сорокина Е.В., Владимиров Е.В., Ахматова Н.К., и др. Дифференциальная диагностика гранулематозных дерматозов без

- доказанной роли инфекционных агентов // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 19–29. [Sorokina EV, Vladimirova EV, Achmatova NK, et al. Differential diagnosis of granulomatous dermatoses without proven infectious agents. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(6):19–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma20212006119>
91. English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):725–743; quiz 744–6. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.114596>
 92. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):719.e1–10; quiz 729–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.003>
 93. Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):303–311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.008>
 94. Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis — scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):457–467. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.93>
 95. Wanat K, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):685–702. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.010>
 96. Dai C, Shih S, Ansari A, et al. Biologic Therapy in the Treatment of Cutaneous Sarcoidosis: A Literature Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):409–422. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00428-8>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Самцов Алексей Викторович, д.м.н., профессор [Alexey V. Samtsov, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж [address: 6G Akademika Lebedeva str., 194044, Saint Petersburg, Russia]; **e-mail:** avsamstov@mail.ru, **SPIN-код:** 2287-5062, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** evgeniy.md@mail.ru, **SPIN-код:** 3900-3441, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

А.С. Дворников¹, Е.И. Гусев¹,
М.Ю. Мартынов^{1, 2}, Н.Ю. Лаш¹, Т.А. Гайдина^{1, 2},
А.С. Чуканова¹, А.Н. Бойко^{1, 2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

²Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном склерозе: вопросы коморбидности и влияние патогенетической терапии

Число аутоиммунных заболеваний (АЗ), насчитывающее в настоящее время более 100 нозологических форм, постоянно растет и является значимой проблемой клинической медицины. Достижения в определении диагностических биомаркеров и клинических тестов позволяют в большинстве случаев проводить дифференциальную диагностику аутоиммунной патологии и назначать персонализированную иммунокоррекцию. В основе современного понимания механизмов АЗ лежит срыв толерантности к собственным антигенам, который происходит у генетически предрасположенных лиц на фоне нарушения иммунорегуляции. В настоящем обзоре на примере рассеянного склероза (РС) как классического АЗ нервной системы рассмотрено возможное сочетание общих аутоиммунных механизмов РС и таких распространенных заболеваний кожи, как псориаз и атопический дерматит. Достижения в области фармации ускорили путь от создания новых молекул до внедрения современных патогенетических препаратов в ежедневную клиническую практику. Для профилактики обострений и прогрессирования РС в настоящее время применяются препараты, изменяющие течение РС. Это лечение постоянное и длительное, и очень важно учитывать коморбидные патологии, развивающиеся на фоне этой терапии. В обзоре показано влияние препаратов, изменяющих течение РС, на проявление кожных заболеваний. Применение современных биоинженерных препаратов может как способствовать активации и появлению новых заболеваний, так и стабилизировать состояние пациента при наличии аутоиммунной коморбидности.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, аутоиммунное воспаление, рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, атопический дерматит, псориаз, витилиго, алопеция

Для цитирования: Дворников А.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Лаш Н.Ю., Гайдина Т.А., Чуканова А.С., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном склерозе: вопросы коморбидности и влияние патогенетической терапии. Вестник РАМН. 2024;79(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12461>

15

A.S. Dvornikov¹, E.I. Gusev¹, M.Yu. Martynov^{1, 2}, N.Yu. Lashch¹,
T.A. Gaydina^{1, 2}, A.S. Chukanova¹, A.N. Boyko^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Autoimmune Skin Diseases in Multiple Sclerosis: Comorbidity Issues and the Impact of Pathogenetic Therapy

The number of autoimmune diseases (AS), currently numbering more than 100 nosological forms, is constantly growing and is a significant problem of clinical medicine. Advances in the definition of diagnostic biomarkers and clinical tests make it possible in most cases to carry out differential diagnosis of autoimmune pathology and prescribe personalized immunocorrection. The modern understanding of the mechanisms of AS is based on the breakdown of tolerance to their own antigens, which occurs in genetically predisposed individuals against the background of impaired immunoregulation. In this review, using the example of multiple sclerosis (MS) as a classic AS of the nervous system, a possible combination of common autoimmune mechanisms of MS and such common skin diseases as psoriasis and atopic dermatitis is considered. Advances in the field of pharmacy have accelerated the path from the creation of new molecules to the introduction of modern pathogenetic drugs into daily clinical practice. To prevent exacerbations and progression of MS, disease-modifying therapy of MS are currently used. This treatment is permanent and long-term, and it is very important to take into account the comorbid pathologies that develop against the background of this therapy. The review shows the effect of DMT on the manifestation of skin diseases. The use of modern bioengineered drugs can contribute both to the activation and emergence of new diseases, and to stabilize the patient's condition in the presence of autoimmune comorbidity.

Keywords: autoimmune diseases, autoimmune inflammation, multiple sclerosis, disease-modifying of multiple sclerosis, atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, alopecia

For citation: Dvornikov AS, Gusev EI, Martynov MYu, Lashch NYu, Gaydina TA, Chukanova AS, Boyko AN. Autoimmune Skin Diseases in Multiple Sclerosis: Comorbidity Issues and the Impact of Pathogenetic Therapy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12461>

Введение

В последние десятилетия отмечается существенное увеличение частоты аутоиммунных заболеваний (АЗ), что является значимой проблемой клинической медицины. В настоящее время насчитывается несколько сотен АЗ, включая различные синдромы. Впервые Луи Пастер провел эксперимент по вакцинации овец против сибирской язвы перед медицинским сообществом в 1881 г. [1]. Значимый вклад в развитие иммунологии связан с именем австралийского иммунолога, нобелевского лауреата сэра Фрэнка Макфарлейна Бернета (1899–1985). Нобелевская премия 1960 г. по физиологии и медицине была получена им совместно с английским биологом сэром Питером Брайном Медаваром (1915–1987) «За открытие искусственной иммунной толерантности» [2].

Одной из ключевых особенностей иммунной системы является иммунологическая толерантность — свойство иммунной системы не вызывать активной реакции отторжения и не бороться с клетками организма-хозяина. Однако при определенных условиях снижение или утрата этой толерантности приводят к выработке аутоантител к клеткам или тканям хозяина с развитием аутоиммунного (неинфекционного) воспаления. Нарушение иммунологического контроля обуславливает развитие аутоиммунных неврологических, дерматологических, онкологических и других заболеваний.

В развитии ряда АЗ лежат мультифакториальные механизмы взаимодействия генетической предрасположенности и внешних факторов. Гипотезы о нарушении работы иммунологического надзора подробно обсуждаются в литературе [3].

В основе современного понимания механизмов АЗ лежит срыв толерантности к собственным антигенам, который происходит у генетически предрасположенных лиц на фоне нарушения иммунорегуляции, как последствия инфекции (по механизмам молекулярной мимикрии) или при повреждении барьеров, которые отделяют некоторые ткани или органы, имеющие «скрытые» антигены, от системного иммунитета. Для нарушений иммунорегуляции при АЗ характерно снижение активности супрессорных и регуляторных Т- и В-клеток в сочетании с ростом клонов эффекторных клеток, гиперпродукцией специфических антител, повышением содержания клеток иммунологической памяти [3].

АЗ принято классифицировать в зависимости от иммунной тропности антигенов к органу или системе в организме человека [4]. Органоспецифические АЗ связаны с нарушением работы гистогематических барьеров и развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа на аутоантигены конкретной ткани (аутоиммунный тиреоидит, определенные виды полинейропатий и пр.). Одним из классических заболеваний нервной системы этого типа является рассеянный склероз (РС).

На стыке различных клинических и фундаментальных дисциплин происходит развитие новых направлений медицинской науки, таких как нейроиммунология, нейродерматология, нейроурология.

Достижения в определении диагностических биомаркеров и тестов при АЗ позволяют в большинстве случаев проводить точную дифференциальную диагностику и назначать персонализированную иммунокоррекцию. Положительный эффект от персонализированного применения иммуносупрессоров и иммуномодуляторов помогает контролировать аутоиммунный процесс, стабилизировать состояние пациента, уменьшить скорость

прогрессирования заболевания, что в конечном счете ведет к улучшению качества и продлению жизни пациентов.

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы аутоиммунных нарушений при сочетании РС и заболеваний кожи и влияния препаратов, изменяющих течение РС и кожных заболеваний.

Актуальность

АЗ могут возникать в любом возрасте, однако чаще в молодом. Важно отметить, что разные АЗ имеют свой характерный возраст дебюта. У большинства пациентов частота АЗ повышена у родственников первой степени родства и еще выше у монозиготных близнецов [5].

Большинство АЗ не являются моногенными, а имеют несколько генетических факторов, которые играют определенную роль в патогенезе. Ряд исследований выявил генетические варианты, сцепленные с определенными человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA). Например, АЗ щитовидной железы — с HLA-II: DR3 и DR4; псориаз — с HLA-I: Cw*0602, Cw1203 и HCP5 и CeD (HLA-II: DQ2 и DQ8); РС — с HLA II: DRB1*15:01, DRB1*03:01-DQB1*02:01, DRB1*13:03-DQB1*03:01, HLA и HLA-I: A*02:01 [6]. Повышенная частота АЗ отмечается у женщин с соотношением женщин и мужчин от 10:1 до 1,5:1 (исключение составляет болезнь Крона, соотношение — 1:1,2) [5].

Среди заболеваний нервной системы одним из наиболее распространенных АЗ является РС, который в ряде случаев может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, в том числе с заболеваниями кожи.

Патогенез рассеянного склероза

В 2000 г. опубликованы результаты исследования частоты АЗ у больных РС с использованием метода «случай—контроль» и анкетирования. В нем отмечена тенденция к преобладанию частоты 11 АЗ у пациентов с РС и их ближайших родственников по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,7; 95%-й ДИ: 0,9–3,2). При дальнейшем анализе было установлено, что различия становились достоверными с учетом возраста (ОШ = 1,9; 95%-й ДИ: 1,0–3,5), при этом различия были особенно выражены в возрасте до 60 лет (ОШ = 2,3; 95%-й ДИ: 1,1–4,6) [7]. Также было показано значительное увеличение частоты коморбидной аутоиммунной патологии у ближайших родственников пациентов с РС. Таким образом, полученные данные позволили сделать вывод о генетической предрасположенности в целом к другим АЗ у пациентов с РС.

РС является аутоиммунно-воспалительным демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеванием нервной системы, чаще дебютирующим в молодом возрасте. Однако в настоящее время диагноз РС установлен и в 6-летнем возрасте, и у пожилого пациента в 80-летнем возрасте [8]. Развитие РС традиционно ассоциируется с Т-клеточным звеном иммунитета. После активации и увеличения специфических антигенов происходит дифференцировка Т-лимфоцитов. Т-хелперы разделяются на Th1- и Th2-секретирующие про- и противовоспалительные цитокины, которые отвечают за развитие аутоиммунного воспаления [3]. В последние годы выявлена важная роль интерлейкина 17 (ИЛ-17), продуцирующего провоспалительные цитокины, TNF- α (tumor necrosis factor α , или фактор некроза опухолей α , ФНО- α), ИЛ-6,

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокина CCL20 (C-C Motif Chemokine Ligand 20) [9]. Т-хелперы-17 (Th17), которые в основном вырабатывают ИЛ-17, связаны с развитием таких АЗ, как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, РС и псориаз.

Также в недавно выполненных исследованиях показана роль В-клеток, особенно В-клеток иммунологической памяти, в прогрессировании РС при формировании лимфоидных менингеальных фолликулов [10].

Рассеянный склероз и атопический дерматит

В исследовании по методу ретроспективного когортного анализа с использованием базы данных Центра первичной медико-санитарной помощи Оксфордского королевского колледжа врачей общей практики (период — январь 2009 — декабрь 2018 г.) сравнивали исходную распространенность и частоту атопического дерматита (АтД) после постановки диагноза АЗ у 173 709 детей и взрослых с распространенностью и частотой АтД в контрольной группе из 694 836 наблюдений, соответствующих возрасту, полу и возможностям контроля врача общей практики. Было установлено, что у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой чаще выявлялись другие сопутствующие АЗ (5,8 и 4,3% соответственно). За исключением пациентов с диагностированными ранее АЗ, была выявлена связь между АтД и частотой впервые возникших АЗ (сводный скорректированный коэффициент риска aHR = 1,28; 95%-й ДИ: 1,23–1,34). Риск был наиболее высоким при более тяжелом АтД (ОШ = 1,99; 95%-й ДИ: 1,77–2,23), чем при умеренном АтД (ОШ = 1,33; 95%-й ДИ: 1,19–1,49) или легком АтД (ОШ = 1,22; 95%-й ДИ: 1,16–1,28). У пациентов с АтД отмечался повышенный риск развития псориатического артрита, синдрома Шегрена, болезни Крона, витилиго, очаговой алопеции, язвенного колита, ревматоидного артрита и гипотиреоза. Результаты исследования позволили сделать вывод, что пациенты с АтД имеют повышенный риск множественных аутоиммунных состояний, особенно при тяжелом течении заболевания [11].

В патогенезе АтД, кроме Th17, ключевыми звеньями являются цитокины Th2, такие как ИЛ-4 и ИЛ-13. Экспрессия ИЛ-22, а не ИЛ-17 преобладает в коже пациентов с АтД [12]. В литературе описан случай возникновения ремиттирующего РС у пациента с АтД, принимающего дупилумаб. Дупилумаб (Dupixent, Regeneron Pharmaceuticals и Sanofi Genzyme, официально не разрешен для лечения РС) — полностью человеческое моноклональное (IgG4) антитело, блокирует передачу сигналов ИЛ-4/13 путем блокирования общей субъединицы рецептора ИЛ-4 α . Дупилумаб является эффективным средством лечения ряда состояний, обусловленных изменениями Th2, включая АтД, бронхиальную астму и хронический риносинусит с полипозом носа. Ингибирование дупилумабом последующих сигнальных путей ИЛ-4, возможно, сместило баланс профилей Th в сторону Th1/17 (ИЛ-22, ИЛ-17 и ИФН- γ), который, как считается, является фенотипом Т-клеток, связанным с аутоиммунным воспалением при РС. ИЛ-4 подавляет ось Th1/17, уменьшая выработку ИЛ-23 из дендритных клеток. Соответственно, блокада α -рецептора ИЛ-4 дупилумабом, возможно, ингибировала этот регуляторный этап, таким образом способствуя взаимодействию патогенных для РС В-клеток с Т-клетками и вызывая обострение симптомов РС [13].

Рассеянный склероз и псориаз

В 1989 г. в одном из первых сообщений по этой теме было отмечено, что из 51 пациента с РС в трех случаях имелся типичный псориаз. У всех 3 больных псориаз развился до дебюта РС и не коррелировал с обострениями РС и степенью утраты неврологических функций. Также заболеваемость псориазом в исследуемой группе была выше (1 случай на 17 больных), чем в общей популяции (1 случай на 33 человека) [14].

РС и псориаз могут иметь сходные предрасполагающие гены и механизмы, приводящие к гипериммунным реакциям [15]. Микробиом кишечника связан с патогенезом как РС, так и псориаза [16,17]. В патогенезе этих заболеваний участвуют Th17 и полиморфизм ИЛ-23. По данным литературы, частота псориаза у пациентов с РС составляет от 0,41 до 7,7% [18].

Патологический процесс запускается с презентации антигена дендритным клеткам, затем они передают сигнал Т-клеткам, а те, в свою очередь, дифференцируются в различные популяции и начинают секретировать ИЛ-12 и ИЛ-23 (рис. 1). В результате происходит образование аутореактивных Th-1 и Th-17. Th-17 индуцирует тканевое воспаление с помощью выработки ИЛ-17А, что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов, а также демиелинизации.

В исследовании на небольшой выборке пациентов с РС (155 человек) было показано статистически значимо более частое выявление ревматоидного артрита, псориаза и узлового зоба при РС по сравнению с контрольной группой в 200 человек (ОШ = 2,96; 95%-й ДИ: 1,23–7,66). Семейная частота хронических воспалительных заболеваний не различалась между больными РС и группой контроля [19].

В исследовании с участием 5031 пациента с РС 30 259 их ближайших родственников и 2707 супружеских контролей уточняли информацию о наличии одного (или нескольких) из 10 АЗ, таких как болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, псориаз, пернициозная анемия, системная красная волчанка, АЗ щитовидной железы, витилиго и тяжелая миастения. В результате не было отмечено увеличения частоты АЗ, в том числе и псориаза, у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Псориаз мог развиваться у пациентов с уже установленным диагнозом РС, и, наоборот, у пациентов с клиническими проявлениями псориаза диагностировали демиелинизирующее заболевание [20].

В исследовании L. Barcellos et al. [21] сообщалось, как минимум, об одном сопутствующем АЗ (26%), из них наиболее частыми были тиреоидит Хашимото (10%) и псориаз (6%). Сочетание РС и АЗ связали с наличием цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) ($p = 0,009$), которого не было в семьях без других АЗ в анамнезе ($p = 0,90$) [20].

Для оценки коморбидности РС и псориаза C.Y. Liu et al. [22] провели метаанализ 10 публикаций, включавших 11 исследований (5 «случай–контроль», 4 перекрестных и 2 когортных исследования). В исследованиях «случай–контроль» проанализировано 18 456 пациентов с РС и 870 149 контролей, в когортных исследованиях — 25 187 пациентов с РС и 227 225 контрольных наблюдений. В результате метаанализа по данным исследований «случай–контроль» при РС частота псориаза была повышена почти на треть (ОШ = 1,29; 95%-й ДИ: 1,14–1,45), а по данным когортных исследований — еще больше (ОШ = 1,92; 95%-й ДИ: 1,32–2,80). Полученные

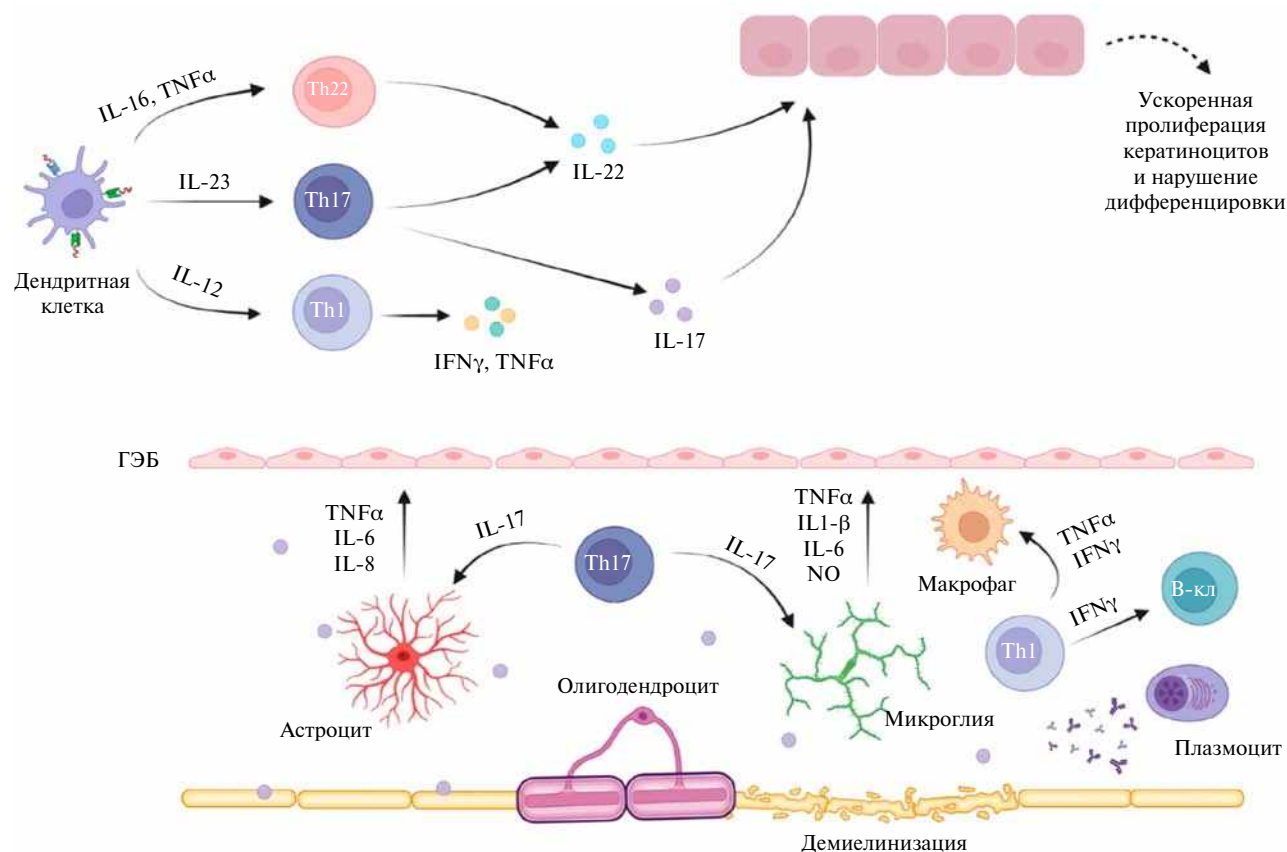


Рис. 1. Общие механизмы патогенеза рассеянного склероза и псориаза: Th — Т-хелпер; IL — интерлейкин; IFN γ — интерферон гамма; TNF α — фактор некроза опухоли-альфа; NO — оксид азота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

результаты позволили сделать вывод о том, что РС сопровождается повышенным риском развития псориаза как коморбидного заболевания [22].

Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, и риск развития сопутствующей аутоиммунной патологии

Для профилактики обострений и прогрессирования РС в настоящее время применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (табл. 1). Это лечение постоянное и длительное, и очень важно учитывать коморбидные патологии, развивающиеся на фоне терапии.

Т. Nügle et al. описали 12 пациентов, у которых при лечении РС препаратами β -интерферонов (β -ИНФ) развилась склеродермия: у 8 пациентов описана ограниченная склеродермия, у 3 — системная склеродермия и у 1 пациента — антисинтетазный синдром (antisyntetase syndrome) [23]. Активация Th2 с последующим усилением экспрессии ИЛ-4 является важным звеном в патогенезе склеродермии. Аналогичный паттерн цитокинов Th2 также характерен для пациентов с РС на фоне лечения β -ИНФ [24]. Поскольку цитокины Th2 активируют фибробласты, авторы предположили, что β -ИНФ-опосредованный сдвиг Th2 способствует развитию склеродермии.

Имеется несколько сообщений о развитии псориаза при применении β -интерферонов — β -ИНФ 1a и β -ИНФ 1b [25–27]: указывается об обострении псориатического процесса у двух пациентов с РС, причем у одного из них

псориазоподобные бляшки в месте инъекции сохранялись через 6 лет после прекращения лечения β -ИНФ. Авторы предполагают, что иммуномодулирующая терапия препаратами β -ИНФ при РС может обострять заболевания преимущественно вследствие активации Th17 с последующей местной кожной реакцией.

Другой препарат, изменяющий течение РС, — финголимод — предотвращает выход активированных лимфоцитов из лимфоидных органов и назначается для профилактики обострений у пациентов с РС. Предполагается, что финголимод может быть эффективен при лечении других аутоиммунно-воспалительных заболеваний, в том числе заболеваний кожи, например псориаза. В литературе имеется описание развития кардиологических осложнений на фоне приема финголимода у пациента с РС, что послужило причиной его отмены и перевода на глатирамера ацетат, что, в свою очередь, сопровождалось активацией псориатических бляшек. В результате пациенту был назначен диметилфумарат, на фоне которого отчетливо и достаточно быстро активные псориатические бляшки регрессировали. Эффект, возможно, был связан с антипролиферативным действием фумаровой кислоты на кератиноциты, в результате чего развивается апоптоз активированных лимфоцитов [28].

Еще один препарат, изменяющий течение РС, — терифлуноид. Он имеет противовоспалительные свойства, селективно и обратимо ингибируя митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу, который необходим для метаболизма пиримидина [29]. В литературе имеется описание двух случаев развития пустулезного псориаза и псориатических изменений ногтей у пациентов с РС на терапии терифлуноидом [30–32].

Таблица 1. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, разрешенные в Российской Федерации

МНН	Линия препарата	Название препаратов	Доза, путь и кратность введения	Тип РС	Кожные нежелательные явления	
					Местные	Системные
Глатирамера ацетат	1	Копаксон, тимексон, глатират, глаперат	20 мг п/к ежедневно или 40 мг п/к 3 раза/нед	PPC	+	++
Интерферон β 1a	1	Авонекс, синновекс, ребиф, генфаксон, тебериф	30 мг в/м 1 раз/нед	PPC	+	++
Интерферон β 1b	1	Интерферон β 1b, инфибета	8 или 9,6 МЕ п/к через день	PPC, ВППРС с обострениями	+	++
Пэгинтерферон β 1a	1	Плеgridи	125 мкг п/к 1 раз/14 дней	PPC	+	++
Сампэгинтерферон β 1a	1	Тенексия	240 мкг в/м	PPC	+	?
Диметилфумарат	1	Текфилера, диметилфумарат, флутерио	120 мг и 240 мг 2 раза/сут, внутрь	PPC	—	++
Терифлуномид	1	Абатджио, терифлуномид, феморикс	14 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	—	++
Натализумаб	2	Тизабри	20 мг 1 раз/28 дней, в/в	PPC	+	++
Финголимод	2	Гилениа, финголимод-натив, финголимод, модена, склимонд, несклер, лифеспан	0,5 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	+	++
Озанимод	2	Зепозия	1 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	—	—
Сипонимод	1,2	Кайендра	1 мг или 2 мг 1 раз/сут, внутрь	ВППРС без обострений (1), ВППРС с обострениями (2)	—	+
Окрелизумаб	1,2	Окревус	300 мг в/в 1 раз/6 мес	PPC (2), ВППРС с обострениями (2), ПППРС (1)	+	++
Алемтузумаб	2	Лемтрада	12 мг/сут 5 дней и через год—3 дня	PPC	+	++
Кладрибин	2	Мавенклад	По схеме, в таблетках	PPC	+	+
Офатумумаб	2	Бонспри	20 мг п/к 1 раз/мес	PPC	+	++
Диволизумаб	2	Ивлизи	250 мг в/в 1 раз/6 мес	PPC	+	?

Примечание. МНН — международное непатентованное название; PPC — ремиттирующий рассеянный склероз; ВППРС — вторично прогрессирующий рассеянный склероз; ПППРС — первично прогрессирующий рассеянный склероз; п/к — подкожно; в/м — внутримышечно; в/в — внутривенно; «+» — частые нежелательные явления; «++» — системные нежелательные явления, включая аутоиммунные заболевания кожи; «—» — не описаны в инструкции к препарату; «?» — нет данных или пока неизвестны.

Рассеянный склероз и очаговая алопеция

Распространенность очаговой алопеции в мире высока. В четырех регионах США при обсервационном анализе на протяжении года 1 093 176 пациентов (обращаемость по данным медицинских карт) было установлено, что распространенность алопеции составляет 0,18% среди взрослых и 0,1% среди детей и подростков, с преобладанием в возрасте 30–39 лет (297 случаев на 100 тыс. человек) и 40–49 лет (270 случаев на 100 тыс.) [33].

Важная роль в развитии аутоиммунного воспаления при РС отводится субпопуляции лимфоцитов Th17 и дендритным клеткам. Усиление созревания дендритных клеток также связывают с развитием аутоиммунной алопеции (АА), в результате чего пациенты теряют волосы по всей поверхности головы, тела или развивается очаг выпадения волос, плохо поддающийся терапии. Перспективными методами лечения алопеции и РС рассматриваются ингибиторы янус-киназ (Janus kinase inhibitors, JAK) [34].

В литературе имеются описания случаев развития АА у пациентов с РС как побочного эффекта от применения препарата, изменяющего течение РС, например терифлуномида, митоксантрона, алемтузумаба и даклизумаба [35]. Так, у 45-летней женщины с коморбидной аутоиммунной патологией с 20-летнего возраста стала развиваться АА со множественными очагами на волосистой части головы, а РС у этой пациентки дебютировал в 33 года — только через 13 лет после постановки диагноза АА [36]. В ряде исследований обсуждаются общие механизмы патогенеза АА и РС и роль дендритных клеток в развитии мультиморбидности заболеваний [37]. Мы нашли сообщение о развитии алопеции через 2 нед после начала терапии диметилфумаратом, что явилось причиной его отмены. Через 3 мес рост волос полностью восстановился. В статье обсуждается механизм подавления аэробного гликолиза или истощения глутатиона как причины активации аутоиммунного выпадения волос. Данные нежелательные явления вследствие терапии препаратами фумаровой кислоты редки и требуют дальнейшего изучения [38,39].

Применение терифлуномида сопровождается частым развитием алопеции, что является причиной его отмены [29]. В международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (TEMSO, TOWER) с участием более 2500 пациентов отмечено, что в группе больных РС, принимавших терифлуномид (доза—14 мг), у 15,2% пациентов отмечалось истончение и выпадение волос, а в группе плацебо — только в 4,3% наблюдений. В то же время восстановление роста волос наблюдалось как у пациентов, прекративших терапию ($\approx 1\%$), так и у продолживших терапию (через 3–6 мес) [40].

Сообщается о развитии АА после проведения курса алемтузумаба [41]. Алемтузумаб — гуманизированное моноклональное антитело к CD52, при лечении которым отмечается высокий риск развития аутоиммунных побочных реакций [3]. Впервые описано сочетанное развитие универсальной алопеции и транзиторного спазма аккомодации после введения алемтузумаба у пациентки, которая до этого получала β -ИНФ-1b, глатирамера ацетат, натализумаб и финголимод [42].

L. Rolfes et al. [43] проинформировали о 77 пациентах с РС, у которых после терапии кладрибином развились различные кожные реакции. В течение первых 3 мес по-

сле полного 4-месячного курса (2 мес ежегодно в течение двух лет) лечения отмечалось истончение волос ($n = 28$; 12%), кожная сыпь ($n = 20$; 8%), воспаление слизистых оболочек ($n = 13$; 5%) и зуд ($n = 6$; 3%). Также более чем через 3 мес после приема последней дозы кладрибина были впервые зарегистрированы вторичные аутоиммунные реакции — 1 случай лейкоцитокластического васкулита и 2 случая очаговой алопеции [43].

Один из новых препаратов, единственный разрешенный к применению при первично прогрессирующем РС, — окрелизумаб, является гуманизированным моноклональным антителом, действие которого направлено на блокирование активных CD20, представленных на В-клетках. Опубликованы первые пять клинических случаев развития алопеции (2 женщины и 3 мужчин) на фоне курса окрелизумабом: у 4 пациентов очаговая АА развилась на коже головы, у 1 — в области бороды. После адекватной терапии кортикостероидами и миноксидилом все симптомы регрессировали [44]. В 2022 г. опубликован анализ частоты развития АА у пациентов с РС, получающих препараты, изменяющие течение РС. Развитие АА отмечалось в 19,9% от всех зафиксированных побочных реакций со стороны кожи и подкожной клетчатки. При этом наиболее часто АА выявлялась на фоне лечения терифлуномидом (42,3%). На 2-м месте по частоте развития АА находился диметилфумарат (19,1%). Также достаточно часто АА отмечалась при применении натализумаба (11,2%), финголимода (10,6%), интерферона бета-1a (7,5%). Реже АА сопутствовала назначению глатирамера ацетат (2,9%), окрелизумаба (2,8%), интерферона бета-1b (1,4%), алемтузумаба (1,3%). Наиболее редко это осложнение фиксировалось при приеме сипонимода (0,4%), кладрибина (0,3%) и ритуксимаба (0,1%) [45]. Таким образом, РС и АА, скорее всего, имеют генетическую predisposition в сочетании с факторами окружающей среды и возможные общие патогенетические механизмы развития.

Рассеянный склероз и витилиго

В метаанализе шести исследований «случай—контроль» с участием 12 930 пациентов не было выявлено значимой связи РС с развитием витилиго [46]. Открытие механизмов, способствующих активации или подавлению CD8+ клеток, подтверждает, что CD8+ Т-клетки играют значимую роль в патогенезе ряда АЗ. Взаимосвязи изучались при различных АЗ, включая РС, системный склероз, диабет 1 типа, болезнь Грейвса, системную красную волчанку, апластическую анемию и витилиго. Было установлено, что при каждом из этих заболеваний эпигенетические модификации затрагивают гены, которые участвуют в пролиферации или активации CD8+ Т-клеток. Было обнаружено, что гены различных цитокинов, факторов транскрипции и других регуляторных молекул дифференцированно метилируются в CD8+ Т-клетках при АЗ. Эти гены участвуют в регуляции Т-клеток, включая интерфероны, ИЛ, ФНО, а также линкер для активации Т-клеток (LAT), цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный антиген 4 (CTLA4) [47].

Заключение

Аутоиммунные заболевания являются актуальной проблемой медицины. Сочетание РС и аутоиммунных за-

болеваний кожи, в первую очередь псориаза, может быть не случайным совпадением, а иметь патогенетическую коморбидность, так как обнаружены общие механизмы развития. В первую очередь это касается участия клеточных реакций, связанных с цитокином ИЛ-17, повышенная продукция которого приводит к активации и РС, и псориаза. Кроме того, диметилфумарат, используемый для лечения как РС, так и псориаза, является препаратом первого выбора при сочетании этих заболеваний у одного пациента.

Достижения в области фармации ускорили путь от создания новых молекул до внедрения современных патогенетических препаратов в ежедневную клиническую практику. Применение этих препаратов влияет на иммунитет пациента, способствуя активации или появлению коморбидной аутоиммунной патологии.

Совместное развитие РС и патологии кожи нередко представлено в литературных источниках, хотя частота таких случаев невелика. Изучение процессов индивидуальной реакции иммунитета при назначении препаратов этих групп позволит еще больше персонализировать терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.С. Дворников — определение концепции публикации, редактирование; Е.И. Гусев — определение концепции публикации, редактирование; М.Ю. Мартынов — определение концепции публикации, анализ литературы, редактирование; Н.Ю. Лащ — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; Т.А. Гайдина — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; А.С. Чуканова — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; А.Н. Бойко — определение концепции публикации, анализ литературы и редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Angum F, Khan T, Kaler J, et al. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020;12(5):e8094. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8094>
- Лауреаты Нобелевской премии: энциклопедия: в 2 т.: пер с англ. / отв. ред. Е.Ф. Губский. — М.: Прогресс, 1992. — Т. 1: А—Л. С. 117—120. [Laureaty Nobelevskoj premii: enciklopediya: v 2 t.: per s angl. / отв. red. E.F. Gubskij. Moscow: Progress; 1992. T. 1: A—L. S. 117—120. (In Russ.)]
- Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство: в 2 т. / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко и др. М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. — 400 с. [Autoimmunnye zabolevaniya v nevrologii: klinicheskoe rukovodstvo: v 2 t. / pod red. I.A. Zavalishina, M.A. Piradova, A.N. Bojko, i dr. Moscow: ROOI "Zdorov'e cheloveka"; 2014. 400 s. (In Russ.)]
- Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. — Минск: Белорусская наука, 2010. — 259 с. [Ponomarev VV. Autoimmunnye zabolevaniya v nevrologii. Minsk: Belorusskaya nauka, 2010. 259 s. (In Russ.)]
- Cirillo G, Negrete-Diaz F, Yucuma D, et al. Vagus nerve stimulation: a personalized therapeutic approach for crohn's and other inflammatory bowel diseases. *Cells*. 2022;11(24):4103. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11244103>
- Solid LM, Pos W, Wucherpfenning KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:24—30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.08.005>
- Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci*. 2000;7(5):434—437. doi: <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0693>
- Ghadiri F, Sahraian MA, Razazian N, et al. Late-onset multiple sclerosis in Iran: A report on demographic and disease characteristics. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;70:104493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104493>
- Juszczak M, Głabiński A. [Th17 cells in the pathogenesis of multiple sclerosis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:492—501.
- Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13—23. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25927>
- de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):709—713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.030>
- Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1314. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041314>
- Laageide L, Verhave B, Samkoff L, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis arising in a patient with atopic dermatitis on dupilumab. *JAAD Case Rep*. 2021;15:33—35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.07.003>
- Cendrowski W. [Multiple sclerosis and psoriasis]. *Wiad Lek*. 1989;42(9):575—578.
- Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013;260(5):1272—1285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6790-1>
- Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrazola I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
- Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci*. 2020;10(4):234. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci10040234>
- Kwok T, Loo WJ, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):151—155. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09063>
- Midgard R, Grønning M, Riise T, et al. Multiple sclerosis and chronic inflammatory disease A case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(5):322—328. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00004.x>
- Ramagopalan SV, Dymet DA, Valdar W. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):604—610. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70132-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70132-1)
- Barcellos L, Kamdar BB, Ramsay P, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):924—931. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70552-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70552-X)
- Liu CY, Tung TH, Lee CY et al. Association of multiple sclerosis with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):201—208. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0399-9>
- Hügler T, Gratzl S, Daikeler T et al. Sclerosing skin disorders in association with multiple sclerosis. Coincidence, underlying

- autoimmune pathology or interferon induced? *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):47–50. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083246>
24. Ochi H, Feng-Jun M, Osoegawa M, et al. Time dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci*. 2004;222(1–2):65–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.012>
 25. Axtell RC, Raman C. Janus-like effects of type I interferon in autoimmune diseases. *Immunol Rev*. 2012;248(1):23–35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01131.x>
 26. Lo-Pez-Lerma I, Pranzo P, Herreo C. New-onset psoriasis in a patient treated with interferon beta-1a. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):716–717. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.09005.x>
 27. Navne JN, Hedegaard U, Bygum A. Activation of psoriasis in patients undergoing treatment with interferon-beta. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(32):2903–2904.
 28. Zecca C, Caporrio M, Adami M, et al. Fumaric acid esters in psoriasis and multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(4):488–491. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12326>
 29. Терифлуномид: Инструкция по применению. Видаль, 2021. [Teriflunomid: Instrukciya po primeneniyu. Vidal; 2021. (In Russ.)] Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/teriflunomid> (accessed: 20.11.2020).
 30. Couper C, Shaffrali F. Pustular psoriasis following treatment for multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(6):1185–1186. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.15100>
 31. Dereure O, Camu W. Teriflunomide-induced psoriasiform changes of fingernails: a new example of paradoxical side effect? *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1479–1481. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.13742>
 32. Teriflunomide linked with new onset and worsening of psoriasis. *Reactions Weekly*. 1805, 1 (2020). doi: <https://doi.org/10.1007/s40278-020-78711-z>
 33. Sy N, Mastacouris N, Strunk A, et al. Overall and racial and ethnic subgroup prevalences of alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):419–423. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.0016>
 34. Sterkens A, Lambert J, Beryoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):215–230. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
 35. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):483–498. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1446944>
 36. Rossi A, Muscianese M, Federico A, et al. Associations between alopecia areata and multiple sclerosis: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):490–493. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14737>
 37. Eid E, Abou-Rahal J, Kurban M, et al. Reply to “Associations between alopecia areata and multiple sclerosis: a report of two cases and review of the literature”: Possible role of plasmacytoid dendritic cell in both diseases. *Int J Dermatol*. 2020;59(9):e339–e340. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15024>
 38. Abičić A, Adamec I, Habek M. Alopecia associated with dimethyl fumarate treatment for multiple sclerosis. *Wien Med Wochenschr*. 2023;173(11–12):287–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-023-01007-7>
 39. Porwal MH, Obeidat AZ. Author response to comment on: Alopecia in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:1179573522112713. doi: <https://doi.org/10.1177/11795735221127131>
 40. Лащ Н.Ю. Некоторые вопросы управления рисками при терапии терифлуномидом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом // Медицинский совет. — 2015. — № 18. — С. 634–667. [Lashch NY. Some risk management issues in teriflunomide treatment of patient with remitting multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;18:63–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-18-63-67>
 41. Hartung HP, Mares J, Barnett MH. Alemtuzumab: rare serious adverse events of a high-efficacy drug. *Mult Scler*. 2020;26(6):737–740. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458520913277>
 42. Tzanetakos D, Breza M, Tzartos JS, et al. Alemtuzumab-induced alopecia universalis and transient accommodation spasm in a patient with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221127476. doi: <https://doi.org/10.1177/17562864221127476>
 43. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, et al. Skin reactions in patients with multiple sclerosis receiving Cladribine treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e990. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000990>
 44. Chin LD, AbuHilal M. Ocrelizumab-induced alopecia areata. A series of five patients from Ontario, Canada: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:200313X20919614. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X20919614>
 45. Porwal MH, Salter A, Patel D, et al. Alopecia in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:11795735221109674. doi: <https://doi.org/10.1177/11795735221109674>
 46. Shen MH, Ng CY, Chang KH, et al. Association of multiple sclerosis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):17792. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74298-0>
 47. Deng Q, Luo Y, Chang C, et al. The emerging epigenetic role of CD8+T cells in autoimmune diseases: a systematic review. *Front Immunol*. 2019;10:856. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00856>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лащ Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент [Natalia Yu. Lashch, MD, PhD, Assistant Professor]; **адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia]; **e-mail:** lashn@mail.ru, **SPIN-код:** 5019-399, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Дворников Антон Сергеевич, д.м.н., профессор [Anton S. Dvornikov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dvornicov_as@rsmu.ru, **SPIN-код:** 2023-5783, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Гусев Евгений Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeny I. Gusev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Michail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** m-martin@inbox.ru, **SPIN-код:** 8010-8340, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Гайдина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент [Tatyana A. Gaydina, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** doc429@yandex.ru, **SPIN-код:** 5216-2059, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Чуканова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент [Anna S. Chukanova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** chukanova.anna@gmail.com, **SPIN-код:** 4309-8334, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Boyko, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** boykoan13@gmail.com, **SPIN-код:** 9921-9109, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

М.Р. Рахматулина, Е.Ю. Новоселова,
Л.Е. Мелехина, А.А. Кубанов

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,
Москва, Российская Федерация

Влияние миграционных процессов на распространенность и уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации

Сифилис относится к социально значимым заболеваниям, и актуальность мониторинга показателей его заболеваемости сохраняется постоянно. На распространение и уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации активно влияют миграционные процессы. За последние семь лет миграционный поток в стране увеличился на 17,5%, а число трудовых мигрантов среди них выросло в 3 раза. Являясь «уязвимой группой», данная категория граждан больше всего подвержена рискованному сексуальному поведению и заражению инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). В 2021 и 2022 гг. в Российской Федерации был установлен значительный рост заболеваемости сифилисом по сравнению с 2020 г. — на 69,7%. Повышение уровня заболеваемости сифилисом во многом обусловлено ростом данного показателя среди иностранных граждан (с 2801 случая в 2020 г. до 12 748 случаев в 2022-м). Доля зарегистрированных случаев сифилиса у иностранных граждан в 2022 г. составила 45,9% от всех выявленных случаев заболевания, при этом 80% больных сифилисом мигрантов являлись гражданами одного из трех государств — Киргизской Республики (30%), Республики Узбекистан (27%), Республики Таджикистан (23%). В структуре клинических форм сифилиса, выявленных у иностранных граждан, 98% составляют скрытые и неуточненные формы заболевания, только 22% больных сифилисом мигрантов были пролечены, у 78% сведений о факте лечения или депортации нет. Скрытые формы заболевания и низкий процент пролеченных иностранных граждан с выявленным сифилисом оказывают отрицательное влияние на эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости сифилисом. Данные факты свидетельствуют о формировании рисков эпидемиологической опасности сифилиса среди иностранцев, въезжающих на территорию страны, что несет прямую угрозу биологической безопасности Российской Федерации и требует разработки комплекса мер по предупреждению распространения заболевания.

Ключевые слова: ИППП, сифилис, миграция

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А. Влияние миграционных процессов на распространенность и уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2024;79(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12993>

23

M.R. Rakhmatulina, E.Yu. Novoselova, L.E. Melekhina, A.A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
Moscow, Russian Federation

Influence of Migration on the Situation with Syphilis in the Russian Federation

Syphilis is a socially significant disease, and the relevance of monitoring its incidence rates remains constant. The spread and level of syphilis morbidity in the Russian Federation is strongly influenced by migration processes. Over the last 7 years the migration flow in the country has increased by 17.5% and the number of migrant workers, them has increased 3 times. It is contingent of people, that being a “vulnerable group”, and most off all exposed to risky sexual behavior and STI infection. In 2021 and 2022 there was a significant increase in the incidence of syphilis in the Russian Federation, compared to 2020 — by 69.7%. The increase in the incidence of syphilis is largely due to the growth of this indicator among foreign citizens (from 2801 cases in 2020 to 12 748 cases in 2022). The proportion of registered cases of syphilis among foreign citizens in 2022 was 45.9% of all detected cases, while 80% of syphilis patients were citizens of one of 3 countries — Kyrgyz Republic (30%), Republic of Uzbekistan (27%), Republic of Tajikistan (23%). In the structure of clinical forms of syphilis detected in foreign citizens 98% are hidden and unspecified forms of the disease, only 13% of migrants with syphilis were treated and 87% have no information about the fact of treatment. Thus, latent forms of the disease and low percentage of treated foreign citizens with diagnosed syphilis have a negative impact on the epidemiological situation of syphilis incidence. These facts testify to the formation of risks of epidemiological danger of syphilis among foreigners entering the territory of the country, which poses a direct threat to biological security of the Russian Federation and requires the development of a set of measures to prevent the spread of the disease.

Keywords: sexually transmitted infections, syphilis, human migration

For citation: Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Melekhina LE, Kubanov AA. Influence of Migration on the Situation with Syphilis in the Russian Federation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12993>

Миграция в Российской Федерации в 2016–2022 гг.: актуальность исследования, тенденции и проблемы

Актуальность мониторинга показателей заболеваемости сифилисом в Российской Федерации сохраняется постоянно. После распада СССР Россия стала крупным миграционным центром, куда устремились миллионы бывших советских граждан. На фоне активных миграционных процессов и ухудшения экономического положения в 1990-е годы в стране регистрировался резкий рост заболеваемости сифилисом со всеми классическими признаками эпидемического процесса: в 1997 г. показатели заболеваемости достигли максимального уровня, составив 277,3 случая на 100 тыс. населения. В связи с создавшейся сложной эпидемиологической ситуацией Правительство Российской Федерации приняло и реализовало ряд противоэпидемических программ, в результате которых заболеваемость сифилисом начала неуклонно снижаться, достигнув к 2019 г. 15,1 случая на 100 тыс. населения [1–9]. В 2020 г. в связи с пандемией коронавирусной инфекции в России были введены противоэпидемические мероприятия, ограничившие как возможность получения населением медицинской специализированной помощи в полном объеме, так и проведение профилактических осмотров. По мере угасания пандемии COVID-19 снимались и введенные в стране коронавирусные ограничения, постепенно возвращая систему здравоохранения в обычный режим деятельности, в связи с чем показатель заболеваемости сифилисом в 2021 и 2022 гг. ожидаемо увеличился — суммарный процент роста заболеваемости за два года составил 69,7% по отношению к 2020 г. Вместе с тем заболеваемость сифилисом в 2022 г. по отношению к доковидному 2019-му выросла на 25,2%, прервав тем самым тенденцию снижения, установившуюся с 1998 г.

Сифилис относится к социально значимым инфекциям, на распространение которых оказывают влияние различные факторы, в том числе миграционные процессы. По данным Главного управления по миграции МВД России, на протяжении 2016–2019 гг. в Российской Федерации наблюдалось стабильное увеличение числа международных мигрантов в среднем на 9,8% ежегодно. В 2019 г. их число превысило отметку в 19,5 млн человек,

что на 27% больше показателя 2016 г. (14,3 млн человек). В связи с закрытием границ из-за пандемии коронавирусной инфекции и принятием карантинных мер в 2020 г. число иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию, сократилось практически в 2 раза (до 9,8 млн человек), но уже в 2021 г. миграционный поток увеличился на 36% (до 13,3 млн человек). За 2016–2022 гг. число прибывших в страну мигрантов увеличилось на 17,5%, а число трудовых мигрантов за этот же период возросло практически в 3 раза (с 4,2 млн до 11,8 млн человек), и если в 2016–2020 гг. их доля в общем миграционном потоке не превышала 30%, то с 2021 г. доля иностранных граждан, прибывших в страну с целью работы, достигла уровня 71% [10] (рис. 1). Для жизни и работы они, как правило, выбирают Центральный (42%) и Северо-Западный (18%) федеральные округа (ФО). На территории Приволжского, Южного, Сибирского, Уральского, Дальневосточного ФО ежегодно прибывает в среднем от 6 до 9% иностранных граждан, и лишь 2% от общего миграционного потока приходится на Северо-Кавказский ФО (рис. 2). Обращает на себя внимание, что если в период 2016–2019 гг. доля иностранных граждан, прибывших в Россию из стран СНГ, находилась в пределах 61–63% от общего миграционного потока, то в 2020–2022 гг. их количество значительно выросло, составив 80–86% (рис. 3). За последние семь лет число мигрантов, прибывших из Узбекистана, увеличилось практически в 2 раза (с 3,3 млн до 6,3 млн человек), прибывших из Таджикистана — в 2,5 раза (с 1,8 млн до 4,4 млн человек) [11] (рис. 4).

Согласно Федеральному закону 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан», иностранные граждане, прибывшие в целях осуществления трудовой деятельности, обязаны в течение 30 календарных дней после пересечения границы пройти процедуру медицинского освидетельствования, в том числе обследование на сифилис, в медицинских организациях, утвержденных высшим органом государственной власти субъекта Российской Федерации [12]. Положениями ч. 9 ст. 13.3 Федерального закона № 115-ФЗ высшие исполнительные органы государственной власти субъектов Российской Федерации наделены полномочиями по установлению перечня медицинских организаций, уполномоченных на проведение соответствующего меди-

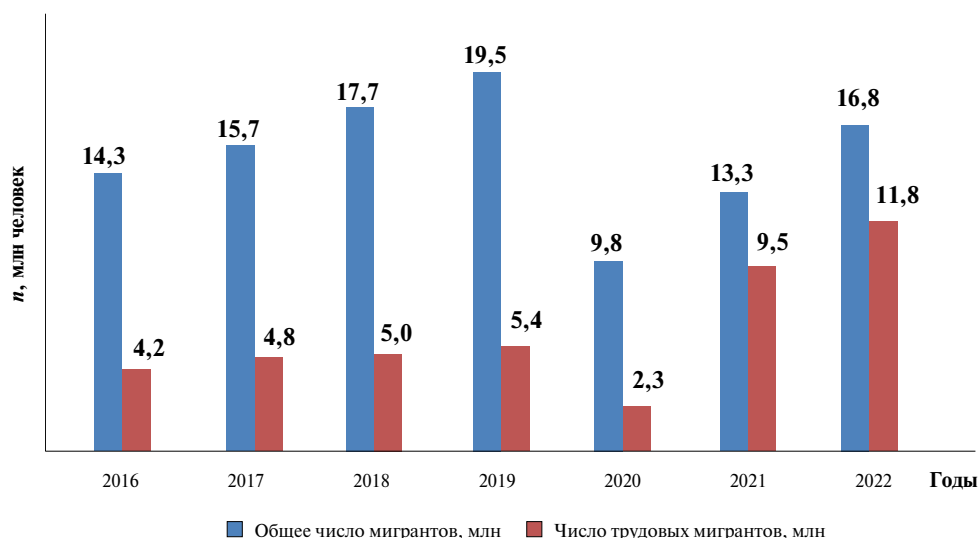


Рис. 1. Соотношение трудовых мигрантов к общему числу иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию и поставленных на миграционный учет, 2016–2022 гг., млн человек

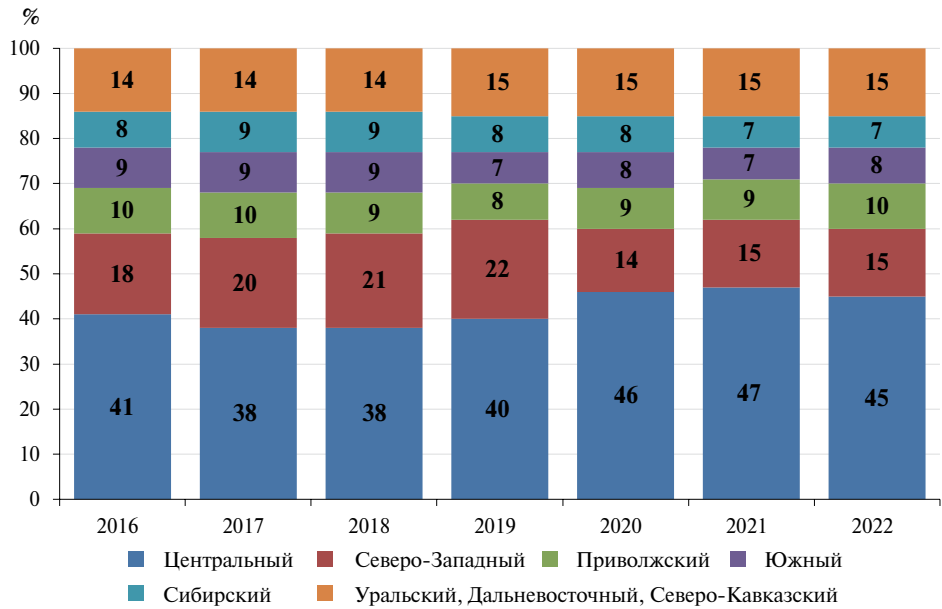


Рис. 2. Соотношение распределения мигрантов по федеральным округам Российской Федерации, 2016–2022 гг., %

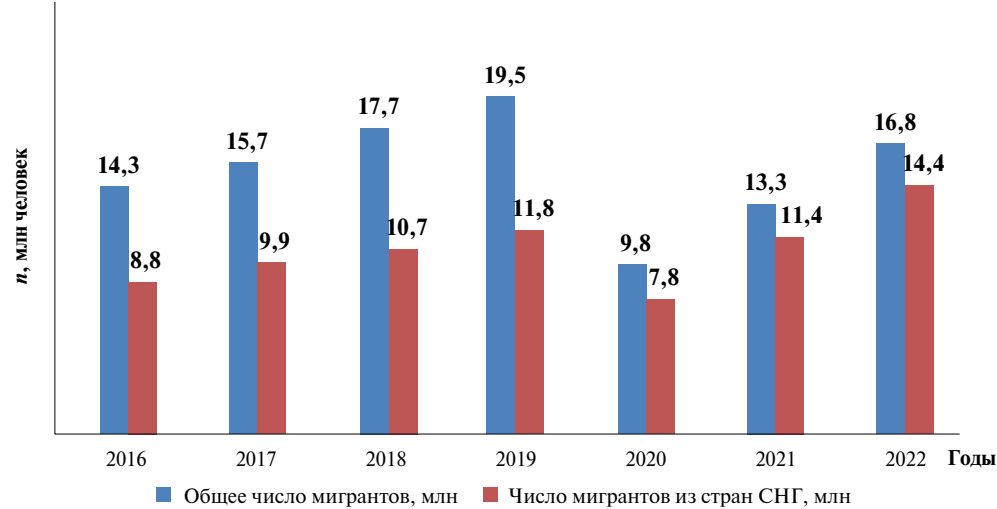


Рис. 3. Число зарегистрированных мигрантов из стран СНГ и общее число мигрантов, прибывших в Российскую Федерацию, 2016–2022 гг., млн человек

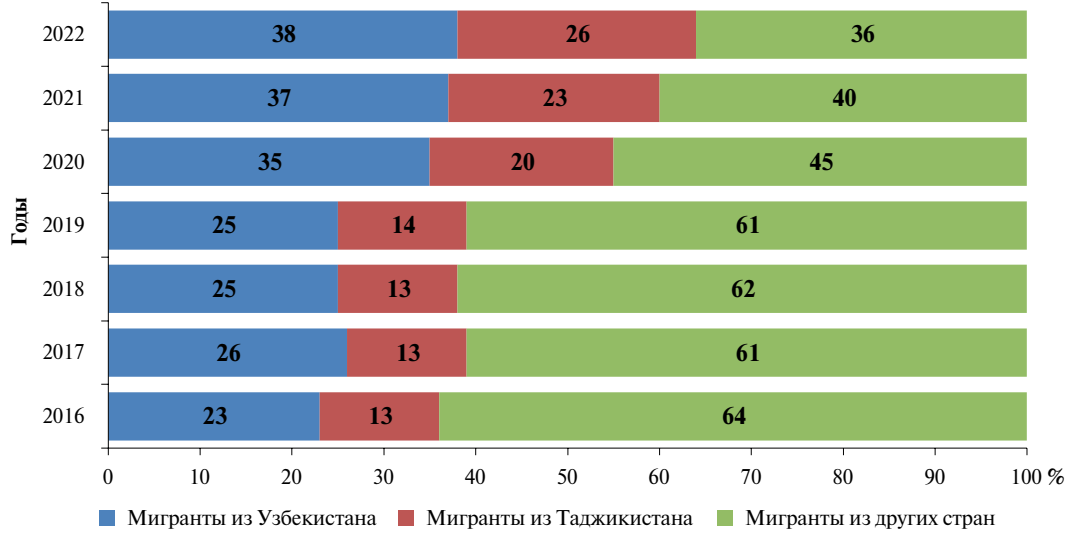


Рис. 4. Структура иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию, 2016–2022 гг., %

цинского освидетельствования. Во многих регионах в такие перечни включены частные медицинские организации, в которых диагностика и терапия сифилиса нередко проводятся формально, а эпидемиологический контроль за распространением сифилиса и учет случаев выявления заболевания не осуществляется [13–15]. В связи с тем что на сегодняшний день отсутствуют нормативно-правовые документы, регламентирующие сбор статистической информации от медицинских организаций частного сектора, можно предполагать значительный недоучет случаев заболевания сифилисом не только у мигрантов, но и у населения Российской Федерации в целом.

Интересным для анализа представляется тот факт, что в течение многих лет в силу эпидемиологических особенностей заболеваемость гонококковой инфекцией среди населения была значительно выше, чем сифилисом. До 1993 г. уровень различия заболеваемости между двумя инфекциями в зависимости от колебаний ежегодных значений сифилиса и гонококковой инфекции варьировал в пределах от 5 до 44 случаев. В 1992 г. началось реформирование системы здравоохранения с образованием частных медицинских организаций, в том числе по оказанию медицинских услуг пациентам с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и уже с 1994 г. соотношение заболеваемости сифилис / гонококковая инфекция стало сокращаться, а к 2004 г. нивелировалось [16, 17]. Далее произошло изменение соотношения сифилис / гонококковая инфекция в сторону заболеваемости сифилисом, уровень которой стал превышать уровень заболеваемости гонококковой инфекцией, что парадоксально. Одной из причин сложившейся ситуации может являться и активное обращение пациентов для лечения ИППП в частные медицинские организации. Вместе с тем нельзя не принимать во внимание тот факт, что в последние годы для лечения гонококковой инфекции применяются антибактериальные препараты широкого спектра действия, в том числе с однократным приемом стандартной терапевтической дозы, которые назначаются и для терапии других инфекционных процессов. Также необходимо учесть и большой процент самостоятельного лечения больных гонококковой инфекцией, чему способствует доступность безрецептурных антибактериальных лекарственных препаратов (рис. 5).

Анализ показателей заболеваемости сифилисом в субъектах Российской Федерации и в целом по стране, в том числе среди иностранных граждан-мигрантов в 2011–2022 гг.

В ряде исследовательских работ, посвященных влиянию миграции на уровень заболеваемости социально значимыми инфекциями, в том числе сифилисом, было установлено, что трудовые мигранты являются так называемой группой риска, которая влияет на общую заболеваемость как в целом в России, так и в регионах, где наблюдается активность миграционного процесса. Высокая заболеваемость сифилисом среди мигрантов обусловлена повышенным уровнем рискованного сексуального поведения, низкой информированностью об ИППП, ограничением доступа к медицинским услугам и профилактическим программам на бесплатной основе. Большинство авторов Российской Федерации и ряда зарубежных стран, занимающихся вопросами влияния миграции на эпидемиологическую ситуацию принимающей территории, сходятся во мнении, что вопреки утверждениям Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения миграция, в том числе трудовая, вносит значительный вклад в распространение социально значимых болезней [18–36].

В 2011–2019 гг. в Российской Федерации уровень заболеваемости сифилисом неуклонно снижался (с 37,6 до 15,1 случая на 100 тыс. населения), темп снижения за данный период в среднем составлял 11% в год. В 2020 г. реализация комплекса мер по недопущению распространения коронавирусной инфекции в стране привела к снижению как обращаемости граждан Российской Федерации в медицинские организации в плановом порядке, в том числе для проведения медицинских осмотров, так и к уменьшению миграционного потока (на 49,7%), тем самым снизив статистические показатели общей заболеваемости сифилисом на 31,1% по отношению к 2019 г. В 2021 г. постепенное снятие карантинных мер привело к увеличению числа мигрантов, прибывающих в страну, на 35,7%, и в этом же году в Российской Федерации был зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом на 39,4% (с 10,4 до 14,5 случаев на 100 тыс. населения), во многом обусловленный увеличением данного показателя среди иностранных граждан (с 2801 случая в 2020 г. до 7710 случаев в 2021-м). В 2022 г. заболеваемость си-

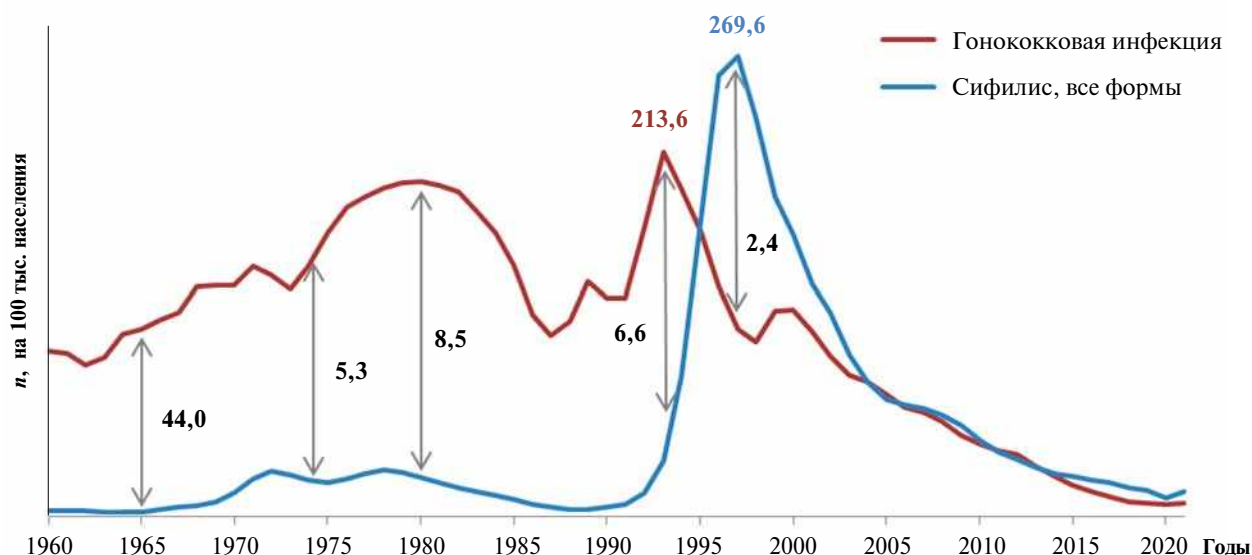


Рис. 5. Диапазон заболеваемости сифилисом / гонококковой инфекцией, 1960–2020 гг., на 100 тыс. населения

Таблица 1. Число случаев сифилиса, зарегистрированных в Российской Федерации, в том числе у иностранных граждан, и число иностранных граждан, прибывших в страну, 2015–2022 гг.

Год	Число случаев сифилиса, зарегистрированных в РФ, абс.		Число иностранных граждан, прибывших в РФ, млн (доля заболевших сифилисом среди них, %)
	С учетом иностранных граждан	Среди иностранных граждан (их доля от числа случаев сифилиса, зарегистрированных в РФ, %)	
2015	34 426	5704 (17)	14,0 (0,04)
2016	31 143	6028 (19)	14,3 (0,04)
2017	28 753	5820 (20)	15,7 (0,04)
2018	24 563	5223 (21)	17,7 (0,03)
2019	22 101	4576 (21)	19,5 (0,02)
2020	15 313	2801 (18)	9,8 (0,03)
2021	21 152	7710 (36)	13,3 (0,06)
2022	27 788	12 748 (46)	16,8 (0,08)

филисом выросла еще на 30,3% по отношению к 2021 г., составив 18,9 случая на 100 тыс. населения, где на долю мигрантов приходилось почти 50% от общего числа больных сифилисом, зарегистрированных в Российской Федерации (табл. 1, рис. 6).

Обращает на себя внимание, что в 2011–2019 гг. регистрировались примерно равные темпы снижения заболеваемости сифилисом как в целом по стране с учетом иностранных граждан (на 11%), так и отдельно у граждан Российской Федерации (на 13%). В 2021–2022 гг. суммарный темп роста показателей заболеваемости составил у граждан Российской Федерации +20,2%, в то время как в целом по стране — +69,7%. Таким образом, показатели заболеваемости сифилисом российских граждан вернулись к значениям до периода коронавирусной болезни, а темпы роста заболеваемости сифилисом в целом по стране (с учетом иностранных граждан) значительно увеличились.

Детальный анализ структуры заболеваемости сифилисом в 2011–2022 гг. продемонстрировал рост доли больных сифилисом среди иностранных граждан на фоне снижения доли больных сифилисом граждан Российской

Федерации. Если в 2011 г. процент больных сифилисом мигрантов составлял 5,4%, а 94,6% приходилось на долю больных сифилисом граждан России, то в 2022 г. процентное соотношение изменилось, составив почти 1:1 (45,6% больных сифилисом мигрантов и 54,4% больных сифилисом граждан России) (рис. 7).

Как было представлено ранее, прибывшие в страну мигранты при оформлении разрешительных документов на временное пребывание на территории страны проходят медицинский осмотр, включающий обследование на сифилис. Анализируя количество фактов постановки на миграционный учет иностранных граждан, приведенных в сводке основных показателей деятельности по миграционной ситуации в Российской Федерации за 2015–2022 гг., и число случаев сифилиса, выявленных у иностранных граждан, можно рассчитать показатель заболеваемости среди данной категории граждан. В 2022 г. заболеваемость среди них составила 75,6 случая на 100 тыс. прибывших в страну иностранных граждан и поставленных на миграционный учет, что на 86,7% выше аналогичного показателя 2015 г. (рис. 8). Однако в процессе анализа было установлено, что увеличение



Рис. 6. Заболеваемость сифилисом граждан Российской Федерации и в целом по стране (с учетом иностранных граждан), 2011–2022 гг., на 100 тыс. населения

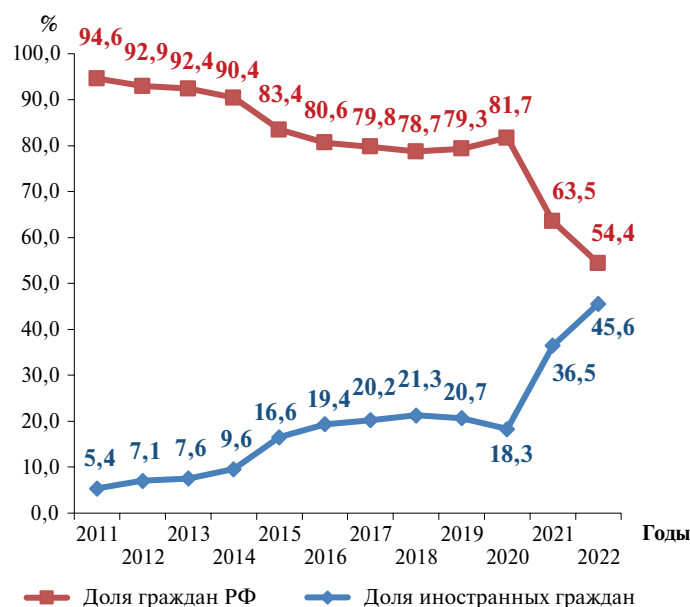


Рис. 7. Доля граждан Российской Федерации и иностранных граждан в заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, 2011–2022 гг., %

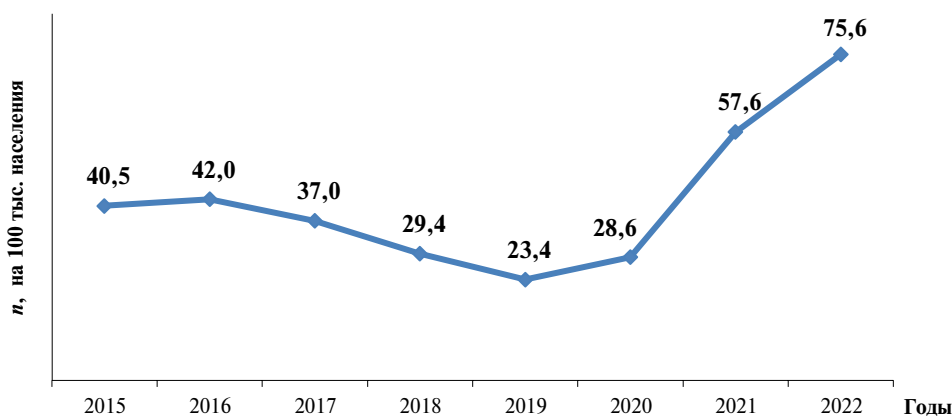


Рис. 8. Заболеваемость сифилисом иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию, 2015–2022 гг., на 100 тыс. иностранных граждан, поставленных на миграционный учет в Российской Федерации

миграционного потока не имело прямой взаимосвязи с числом выявленных мигрантов с вновь установленным диагнозом «сифилис». Так, в 2017–2019 гг. наблюдалось ежегодное увеличение миграционного потока в среднем на 11%, но в то же время доля иностранных граждан с вновь установленным диагнозом «сифилис» среди них снижалась в среднем на 9% в год. В 2020 г. число мигрантов и доля больных сифилисом среди них сократились на 50 и 39% соответственно, а в 2021 г. на фоне роста общего миграционного потока на 37% доля выявленных случаев сифилиса у мигрантов увеличилась сразу в 2,7 раза. И наконец в 2022 г. число иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию, возросло на 26%, а доля больных сифилисом среди них увеличилась на 65% (рис. 9).

Увеличение числа выявленных случаев сифилиса у иностранных граждан в 2021 г. по отношению к 2020 г. наблюдалось во всех федеральных округах России: в Центральном — в 3,0 раза; в Северо-Западном — 2,7; в Южном — 1,8; в Северо-Кавказском — 3,4; в Приволжском — 1,5; в Уральском — 3,1; в Сибирском — 2,4; в Дальневосточном — в 2,3 раза (табл. 2), при этом данный показатель значительно варьировал в субъектах

Российской Федерации. Так, в 2021 г. в Центральном ФО наибольшее число иностранных граждан с вновь установленным диагнозом «сифилис» было зарегистрировано в Москве (3673 случая), Московской (766), Калужской (283), Тверской (200) и Тульской (144 случая) областях. Вместе с тем в ряде субъектов округа (например, Белгородской, Ивановской, Костромской, Тамбовской областях) данный показатель находился в пределах 2–5 случаев, а в Орловской и Смоленской областях в 2021 г. не было выявлено ни одного случая сифилиса среди иностранных граждан. Подобная ситуация может быть связана, в числе прочего, с организацией проведения медицинского освидетельствования иностранных граждан в данных субъектах, а именно недоучетом случаев заболевания у мигрантов в связи с их обследованием в частных медицинских организациях.

В 2022 г. на фоне роста общей заболеваемости сифилисом в целом по стране на 25,2% по отношению к 2019 г. (до начала пандемии COVID-19) во всех ФО, кроме Центрального и Северо-Западного, отмечалась тенденция к снижению показателей или их сохранению на прежнем уровне. Увеличение показателя заболеваемости сифилисом по указанным округам, соответственно, и повлияло



Рис. 9. Динамические изменения доли прибывших мигрантов к доле мигрантов с вновь установленным диагнозом «сифилис», 2016–2022 гг., %

Таблица 2. Число случаев сифилиса, зарегистрированных в федеральных округах Российской Федерации у иностранных граждан, 2020–2022 гг., абс.

Федеральный округ	2020	2021	2022	Изменение показателя заболеваемости, %	
				2021/2020	2022/2021
Российская Федерация — всего	2 801	7 710	12 748	275,3	65,3
В том числе:					
Центральный	1 762	5 433	10 175	308,3	87,3
Северо-Западный	264	648	554	245,5	–14,5
Южный	155	275	344	177,4	25,1
Северо-Кавказский	25	85	64	340,0	–32,8
Приволжский	278	411	490	147,8	19,2
Уральский	134	419	448	312,7	6,9
Сибирский	124	301	443	242,7	47,2
Дальневосточный	59	138	230	233,9	66,7

на рост заболеваемости в целом по Российской Федерации (табл. 3). В Северо-Западном ФО регистрировался незначительный рост заболеваемости сифилитической инфекцией на 11,7% (с 14,5 до 16,2 случая на 100 тыс. населения), но за счет увеличения доли больных сифилисом среди граждан Российской Федерации. Иная ситуация наблюдалась в Центральном ФО, где уровень заболеваемости сифилисом превосходил уровень заболеваемости в целом по стране на 97,3% и по сравнению с 2019 г. вырос в 2 раза (с 18,1 до 37,3 случая на 100 тыс. населения) за счет увеличения доли больных сифилисом среди иностранных граждан (+82%). Отметим, что резкое увеличение числа мигрантов в этот период регистрировалось в следующих регионах Центрального ФО: Владимирской области — в 8 раз; Брянской и Ярославской областях — в 3 раза; Воронежской, Калужской, Курской, Липецкой, Тамбовской, Тульской областях и г. Москве — в 2 раза. При этом в г. Москве на долю больных сифилисом мигрантов приходилось 81,6%, в то время как на долю граждан Российской Федерации — всего 18,4%.

Нами были дополнительно проанализированы данные о числе выявленных случаев и клинических формах сифилиса у данного контингента лиц, а также информа-

ция по принятым действиям после установления диагноза (лечение, депортация и т.д.) 17 субъектов Российской Федерации, в которых наблюдался наибольший рост показателей заболеваемости сифилисом среди иностранных граждан в 2021 г. Согласно представленной информации в данных территориях было зарегистрировано 6049 случаев сифилиса среди иностранных граждан, из которых 61% приходилось на г. Москву (3673 человека).

Проведенный анализ структуры клинических форм сифилиса позволил установить, что у 878 (14,5%) иностранных граждан были выявлены ранние формы заболевания, из них: первичный сифилис — 8 случаев; вторичный сифилис — 59 случаев; ранний скрытый сифилис — 811 случаев; поздние формы — у 3365 (55,6%) иностранных граждан, из них кардиоваскулярный сифилис — 12 случаев, нейросифилис — 6 случаев, поздний скрытый сифилис — 3318 случаев, поздний неуточненный сифилис — 29 случаев. У 1806 (29,9%) граждан был диагностирован сифилис скрытый неуточненный, как ранний или поздний. Значительная часть неуточненных форм сифилиса, выявленных у иностранных граждан, объясняется отсутствием финансовой возможности у данной категории лиц для дальнейшего

Таблица 3. Заболеваемость сифилисом в субъектах Российской Федерации и в целом по стране, а также заболеваемость сифилисом граждан Российской Федерации и доля иностранных граждан в заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, 2019–2022 гг.

Федеральный округ	Заболеваемость сифилисом, на 100 тыс. населения								Доля иностранных граждан (мигрантов) в заболеваемости сифилисом в РФ, %			
	С учетом мигрантов				Без учета мигрантов							
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Российская Федерация — всего	15,1	10,4	14,5	18,9	11,9	8,6	9,1	10,3	20,8	18,3	36,5	45,6
В том числе: Центральный	18,1	13,4	23,8	37,3	11,4	8,9	10,4	12,1	37,2	33,6	56,6	67,7
Северо-Западный	14,5	10,4	15,1	16,2	10,2	8,5	10,5	12,2	29,5	18,3	30,8	24,6
Южный	11,2	8,8	9,8	11,1	9,5	7,9	8,2	9,1	15,4	10,7	16,8	18,5
Северо-Кавказский	9,0	6,3	7,3	7,9	8,6	6,0	6,4	7,3	5,0	4,0	11,5	8,0
Приволжский	13,4	8,9	8,6	9,3	12,1	7,9	7,1	7,6	10,0	10,8	16,6	18,2
Уральский	12,6	9,9	12,4	12,4	11,0	8,8	9,0	8,7	12,7	11,0	27,6	29,4
Сибирский	16,6	10,6	13,0	15,2	15,0	9,8	11,2	12,5	9,5	6,9	13,8	17,4
Дальневосточный	21,8	11,6	11,2	13,4	20,2	10,9	9,5	10,5	7,1	6,2	15,4	21,6

обследования и уточнения диагноза в медицинских организациях.

Следует отметить, что лечение было проведено только 1341 (22,2%) иностранному гражданину; 259 (4,3%) мигрантов отказались от лечения, в связи с чем информация о них была направлена в территориальные органы Роспотребнадзора для принятия решения о нежелательности пребывания данной категории граждан на территории Российской Федерации, но информация о факте депортации остается неизвестной. Кроме того, 776 (12,8%) иностранных граждан из общего числа мигрантов данных территорий в связи с выявленным заболеванием были направлены по месту регистрации, но данные о проведенном лечении и его исходе также отсутствуют. Информация о мерах, принятых в отношении 3673 (60,7%) больных сифилисом иностранных граждан, выявленных в г. Москве, отсутствует.

Обсуждение

Миграционные процессы активно влияют на распространение и уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации. За последние семь лет миграционный поток в стране увеличился на 17,5%, а число трудовых мигрантов среди них выросло в 3 раза (с 4,2 млн до 11,8 млн человек). Являясь «группой риска», данная категория граждан больше всего подвержена рискованному сексуальному поведению и заражению ИППП. В 2022 г. по сравнению с 2016 г. значительно увеличилось число мигрантов, прибывших из Узбекистана (с 3,3 млн до 6,3 млн человек) и Таджикистана (с 1,8 млн до 4,4 млн человек), а их доля в общем миграционном потоке в 2022 г. составила 64%. В результате анализа статистических показателей по заболеваемости ИППП за 2021 и 2022 гг. в Российской Федерации был установлен значительный рост заболеваемости сифилисом: по сравнению с 2020 г. уровень заболеваемости возрос на 69,7% (с 10,4 до 18,9 случая на 100 тыс. населения) и всего на 3,6% остается ниже аналогичного показателя 2017 г. (19,6 случая на 100 тыс. населения). Повышение уровня заболеваемости сифилисом во многом обусловлено ростом данного показателя среди иностранных граждан: с 2801 случая в 2020 г. до 12 748 в 2022-м. Доля зарегистрированных случаев сифилиса

у иностранных граждан в 2022 г. составила 45,9% от всех выявленных случаев заболевания, при этом 80% больных сифилисом мигрантов являлись гражданами одного из трех государств — Киргизской Республики (30%), Республики Узбекистан (27%) и Республики Таджикистан (23%).

Рост заболеваемости сифилисом регистрируется в регионах с активными миграционными процессами. Так, в Центральном ФО, на который приходится в среднем 42% от общего миграционного потока, за последние три года отмечается значительный рост числа иностранных граждан, прибывших и поставленных на миграционный учет. В то же время отмечается рост уровня заболеваемости сифилисом в данном регионе, превосходящий уровень данного показателя в целом по стране.

Требуется внимания тот факт, что в структуре клинических форм сифилиса, выявленных у иностранных граждан, 98% составляют скрытые и неуточненные формы заболевания, что представляет собой потенциальную опасность в его распространении, и при этом только 22% больных сифилисом мигрантов были пролечены. Информация о выявленных случаях сифилиса 78% иностранных граждан передается в иные организации межведомственного взаимодействия в соответствии с полномочиями, установленными законодательством Российской Федерации, для принятия решения о нежелательности их пребывания и/или проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий. Наличие скрытых форм заболевания и низкий процент пролеченных иностранных граждан с выявленным сифилисом оказывают отрицательное влияние на эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости сифилисом. Диагностика преимущественно поздних форм сифилиса у мигрантов дополнительно может указывать на неадекватно проведенное лечение либо его отсутствие.

Кроме того, в связи с особенностями течения инфекционного процесса сифилиса обязательным условием эпидемиологического контроля за распространением заболеваемости является проведение двукратного контроля излеченности (через 3 и 6 мес после проведенного лечения) и обследование половых контактов больного сифилисом (в ряде случаев — и тесных бытовых контактов). Однако в настоящее время отсутствуют правовые основания проведения клинико-серологического контроля и обследования членов семьи иностранных граждан-мигрантов.

Заключение

Указанные в статье факты свидетельствуют о формировании рисков эпидемиологической опасности сифилиса среди иностранцев, въезжающих на территорию страны, что несет прямую угрозу биологической безопасности Российской Федерации и требует разработки и внедрения комплекса мер по предупреждению распространения заболевания.

С учетом данных проведенного исследования представляется целесообразным сократить сроки, в течение которых иностранцы, прибывшие в Российскую Федерацию, обязаны пройти медицинское освидетельствование, установить обязанность проведения медицинского освидетельствования членов семьи больных сифилисом, а также усилить контроль за обследованием мигрантов из стран с повышенным уровнем заболеваемости сифилисом.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.Р. Рахматулина — общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение рукописи; Е.Ю. Новоселова — обработка и анализ данных, написание текста статьи; Л.Е. Мелехина — обработка и анализ данных, написание текста статьи; А.А. Кубанов — общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриченко Л.В., Масловская Т.С., Плюгина И.В. Государственное управление в сфере миграции: опыт Российской Федерации и Республики Беларусь // *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения*. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 53–68. [Andrichenko LV, Maslovskaya TS, Plyugina IV. State administration of migration sphere: the experience of the Russian Federation and the Republic of Belarus. *Journal of Foreign Legislation and Comparative Law*. 2022;18(2):53–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.12737/jflcl.2022.023>
2. Алешковский И.А., Бочарова З.С. Россия в глобальных миграционных потоках: история и современность // *Вестник Московского Университета. Сер. 27. Глобалистика и геополитика*. — 2014. — № 3 (4). — С. 3–24. [Aleshkovski IA, Bocharova ZS. Russia in the system of global migrational processes: history and modernity. *Bulletin of the Moscow University. Episode 27. Globalistics and Geopolitics*. 2014;3(4):3–24. (In Russ.)]
3. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. *Сифилис: феномен, эволюция, новации*. — М.: БИНОМ, 2010. — С. 48–66. [Dmitriev GA, Dolya OV, Vasilenko TI. *Syphilis: phenomenon, evolution, innovations*. Moscow: BINOM; 2010. P. 48–66. (In Russ.)]
4. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Асхаков М.С. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? // *Medicus*. — 2015. — № 1. — С. 12–14. [Chebotarev VV, Chebotareva NV, Askhakov MS. Syphilis: was the situation predicable? *Medicus*. 2015;1:12–14. (In Russ.)]
5. Постановление Правительства РФ от 10.05.2007 № 280 «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)», Подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем». Available from: <https://base.garant.ru/4184672/> (accessed: 23.01.2023).
6. Постановление Правительства РФ от 13.11.2001 № 790 «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)», Подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем». Available from: <https://base.garant.ru/12124874/> (accessed: 23.01.2023).
7. Распоряжение Правительства РФ от 11.12.2006 № 1706-р «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)». Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4083964/> (accessed: 23.01.2023).
8. Приказ Минздрава России от 30.07.2001 № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». Available from: <https://base.garant.ru/4177729/> (accessed: 23.01.2023).
9. Приказ Минздрава России от 07.12.1993 № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем». Available from: <https://base.garant.ru/5365366/> (accessed: 23.01.2023).
10. Министерство внутренних дел Российской Федерации. Статистические сведения по миграционной ситуации. Available from: <https://мвд.рф/dejatelnost/statistics/migracionnaya> (accessed: 07.02.2023).
11. Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики «Численность и миграция населения в Российской Федерации за 2015–2022 гг.». Available from: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13283> (accessed: 10.12.2022).
12. Федеральный закон от 25.07.2002 № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Available from: <https://base.garant.ru/184755/> (16.12.2022).
13. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 08.02.2022 № 77 «Об установлении Перечня медицинских организаций, уполномоченных на территории Санкт-Петербурга на проведение медицинского освидетельствования иностранного гражданина...». Available from: <https://docs.cntd.ru/document/728111299> (accessed: 23.01.2023).
14. Постановление Правительства Красноярского края от 05.04.2016 № 154-п «О внесении изменения в постановление Правительства Красноярского края от 20.01.2015 № 7-п «Об утверждении перечня медицинских организаций...» Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/document/2400201604080005?index=2> (accessed: 12.02.2023).
15. Постановление Правительства Кемеровской области — Кузбасса от 23.06.2020 № 361 «Об утверждении перечней медицинских организаций...». Available from: <https://docs.cntd.ru/document/570842069> (accessed: 12.02.2023).
16. Основные показатели медицинского обслуживания больных кожно-венерическими заболеваниями в СССР: стат. сб. М., 1960–1990.
17. Формы федерального статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями» в 1991–2020 гг.

18. Струин Н.Л., Шубина А.С. Социальные инфекции у мигрантов, факторы, способствующие заболеваемости: обзор литературы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2015. — № 11 (5). — С. 676–679. [Struin NL, Shubina AS. Social infection of migrants, factors contributing to morbidity: a review. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;11(5):676–679. (In Russ.)]
19. Щербак Н.Я., Улюкин И.М. Опыт организации медицинского освидетельствования иностранных граждан и лиц без гражданства в условиях мегаполиса // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. — 2014. — № 2. — С. 481–487. [Neklyudova NP, Lifshitz ML. Experience in organizing medical examinations of foreign citizens and stateless persons in a megalopolis. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2014;2:481–487. (In Russ.)]
20. Алсалих Н.Д., Сычев Д.А., Подопригора И.В. Распространенность вирусного гепатита С среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию // *Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2017. — Т. 19. — № 7. — С. 6–13. [Alsalihi NJ, Sychev DA, Podoprighora IV. The prevalence of viral hepatitis C among labor migrants arriving in the Russian Federation. *Bulletin "Health and Education Millenium"*. 2017;19(7):6–13. (In Russ.)]
21. Алсалих Н.Д., Сычев Д.А., Потемкин И.А., и др. Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию // *Журнал инфектологии*. — 2017. — Т. 9. — № 2. — С. 80–85. [Alsalihi ND, Sychev DA, Potemkin IA, et al. The prevalence of serological markers of viral hepatitis among labor migrants arriving in the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2017;9(2):80–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-80-85>
22. Рашкевич Е.Е., Фролова Ю.В., Ермашова М.А., и др. Скрининг и верификация туберкулезной инфекции у детей из семей мигрантов // *Смоленский медицинский альманах*. — 2016. — № 1. — С. 197–200. [Rashkevich EE, Frolova YuV, Ermakova MA, et al. Screening and verification of tuberculosis infection in children from migrant families. *Smolensk Medical Almanac*. 2016;1:197–200. (In Russ.)]
23. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3302> (accessed: 10.01.2023).
24. Rodríguez DC, Krishnan AK, Kumarasamy N, et al. Two sides of the same story: alcohol use and HIV risk taking in South India. *AIDS Behav*. 2010;14(Suppl 1):136–146. doi: <https://doi.org/10.1007/s10461-010-9722-z>
25. Hesketh T, Ye XJ, Li L, et al. Health status and access to health care of migrant workers in China. *Public Health Rep*. 2008;123(2):189–197. doi: <https://doi.org/10.1177/003335490812300211>
26. Доклад о здоровье беженцев и мигрантов в Европейском регионе ВОЗ. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311370/9789289053921-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1> (accessed: 10.01.2023).
27. Norris AH, Loewenberg Weisband Y, Wiles M, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among Tanzanian migrants: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2017;28(10):991–1000. doi: <https://doi.org/10.1177/0956462416685486>
28. Camlin CS, Hosegood V, Newell ML, et al. Gender, migration and HIV in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One*. 2010;5(7):e11539. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011539>
29. Padovese V, Farrugia A, Almabrok Ali Ghath S, Rossoni I. Sexually transmitted infections' epidemiology and knowledge, attitude and practice survey in a set of migrants attending the sexual health clinic in Malta. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):509–516. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16949>
30. Koschollek C, Kuehne A, Müllerschön J, et al. Knowledge, information needs and behavior regarding HIV and sexually transmitted infections among migrants from sub-Saharan Africa living in Germany: Results of a participatory health research survey. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227178. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227178>
31. Strathdee SA, Lozada R, Ojeda VD, et al. Differential effects of migration and deportation on HIV infection among male and female injection drug users in Tijuana, Mexico. *PLoS One*. 2008;3(7):e2690. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002690>
32. Ruan S, Yang H, Zhu Y, et al. HIV prevalence and correlates of unprotected anal intercourse among men who have sex with men, Jinan, China. *AIDS Behav*. 2008;12(3):469–475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9361-9>
33. Moyer LB, Brouwer KC, Brodine SK, et al. Barriers and missed opportunities to HIV testing among injection drug users in two Mexico — US border cities. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27(1):39–45. doi: <https://doi.org/10.1080/09595230701710845>
34. Beyrer C, Wirtz AL, O'Hara G, et al. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002462. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
35. Promoting a Rights-based Approach to Migration, Health, and HIV and AIDS: a Framework for Action. Available from: https://www.ilo.org/global/docs/WCMS_605763/lang--en/index.htm (accessed: 10.01.2023).
36. Рузиев М.М. Особенности распространения ВИЧ-инфекции, сифилиса и вирусного гепатита среди трудовых мигрантов Республики Таджикистан // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. — 2016. — № 4. — С. 86–92. [Ruziev MM. The spread of HIV infection, syphilis and viral hepatitis among labor migrants of Tajikistan. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2016;4:86–92. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новоселова Елена Юрьевна, врач-методист [Elena Yu. Novoselova, Methodologist]; **адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bldg 6 Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; **e-mail:** novoselova@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 6955-5842, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>

Рахматулина Маргарита Рафиковна, д.м.н., профессор [Margarita R. Rakhmatulina, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** rahmatulina@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 6222-8684, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>

Мелехина Лидия Ефимовна, старший научный сотрудник [Lidia E. Melekhina, Senior Researcher]; **e-mail:** stat@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 5992-6450, **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0004-0150-9287>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** alex@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

В.Г. Акимкин¹, Т.А. Семенов², Д.В. Дубоделов¹,
К.Ф. Хафизов¹, С.В. Углева¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Российская Федерация

²Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19

Обоснование. Пандемия COVID-19 в очередной раз подтвердила правильность теории академика РАМН В.Д. Белякова, согласно которой основу развития эпидемического процесса составляет фазовое изменение гетерогенности биологических свойств взаимодействующих популяций возбудителя и человека. В соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем, изменения связаны не только с генетической вариабельностью, но и с другими полидетерминантными характеристиками возбудителя: при появлении новых геновариантов SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным. Это обстоятельство важно не только для теоретической, но и практической эпидемиологии, так как дает возможность прогнозировать направления развития эпидемической ситуации. **Цель исследования** — оценить проявления эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 через призму теории саморегуляции паразитарных систем. **Методы.** Проведен эпидемиологический ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19, включающий изучение абсолютных и интенсивных показателей заболеваемости на 100 тыс. населения, динамику изменения свойств популяции коронавируса, выявление геновариантов SARS-CoV-2 за период с марта 2020 по апрель 2023 г. Для анализа геновариантов SARS-CoV-2 на различных этапах пандемии использованы данные о секвенировании, представленные на платформе агрегации информации о геномах SARS-CoV-2 Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus), — более 248 тыс. генетических последовательностей. **Результаты.** За время пандемии отмечено семь подъемов и спадов уровня заболеваемости COVID-19. За период циркуляции в человеческой популяции и адаптации к новому хозяину накопился значительный массив данных об эволюционных изменениях генома SARS-CoV-2 с учетом тенденций приобретения новых эпидемиологических свойств. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что основные проявления эпидемического процесса COVID-19 соответствуют положениям теории саморегуляции паразитарных систем.

Ключевые слова: теория саморегуляции паразитарных систем, COVID-19, заболеваемость, эпидемический процесс, SARS-CoV-2

Для цитирования: Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Дубоделов Д.В., Хафизов К.Ф., Углева С.В. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. Вестник РАМН. 2024;79(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>

33

V.G. Akimkin¹, T.A. Semenenko², D.V. Dubodelov¹, K.F. Khafizov¹, S.V. Ugleva¹

¹Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

²National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,
Moscow, Russian Federation

The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems and COVID-19

Background. The COVID-19 pandemic once again confirmed the correctness of the theory of Academician V.D. Belyakov, according to which the basis for the development of the epidemic process is a phase change in the heterogeneity of the biological properties of the interacting populations of the pathogen and humans. In accordance with the theory of self-regulation of parasitic systems, changes are associated not only with genetic variability, but also with other polydeterminant characteristics of the pathogen: when new genovariants appeared, SARS-CoV-2 became less pathogenic for humans, but more contagious. This circumstance is important not only for theoretical, but also for practical epidemiology, as it makes it possible to predict the direction of development of the epidemic situation. **Aims** — to evaluate the manifestations of the epidemic process of the new coronavirus infection COVID-19 through the prism of the theory of self-regulation of parasitic systems. **Methods.** An epidemiological retrospective analysis of the incidence of COVID-19 was carried out, including the study of absolute and intensive incidence rates per 100,000 population, the dynamics of changes in the properties of the coronavirus population, and the identification of SARS-CoV-2 genovariants for the period from 03.2020 to 04.2023. To analyze SARS-CoV-2 genovariants at various stages of the pandemic, we used sequencing data presented on the SARS-CoV-2 genome information aggregation platform Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus) — more than 248 thousand genetic sequences. **Results.** During the pandemic, there have been seven ups and downs in the incidence of COVID-19. During the period of circulation in the human population and adaptation to a new host, a significant amount of data has accumulated on the evolutionary changes in the SARS-CoV-2 genome, taking into account the trends in the acquisition of new epidemiological properties. **Conclusion.** An analysis of the manifestations of the epidemic process of COVID-19, as a classic aerosol anthroponosis, confirmed the correctness of the theory of Academician V.D. Belyakov, according to which the basis of its development is a phase change in the heterogeneity of the biological properties of the interacting populations of the pathogen and humans, based on negative feedback in the process of self-regulation.

Keywords: theory of self-regulation of parasitic systems, COVID-19, incidence, epidemic process, SARS-CoV-2

For citation: Akimkin VG, Semenenko TA, Dubodelov DV, Khafizov KF, Ugleva SV. The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems and COVID-19. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>

Обоснование

В течение длительного периода времени закономерности парадигмы эпидемиологии основывались на принципе постоянства патогенных признаков возбудителя при односторонней зависимости от них восприимчивого макроорганизма. Уровень эпидемиологической науки еще не позволял диалектически решить вопрос о причинности эпидемического процесса, в связи с чем приоритетным направлением считалось воздействие на пути и факторы передачи возбудителей инфекций для предупреждения заражения людей и ликвидации эпидемических очагов [1–3]. Господствовавшая в то время теория эпидемического процесса, разработанная ведущим эпидемиологом страны Л.В. Громашевским в середине прошлого века, нуждалась в уточнении, так как ряд выявленных тенденций не поддавался удовлетворительному объяснению и не позволял осуществлять эффективный эпидемиологический надзор и прогноз ситуации даже в пределах ограниченного региона.

Стремительное развитие ряда смежных с эпидемиологией фундаментальных биологических наук, в первую очередь иммунологии, вирусологии и генетики, привело, с одной стороны, к значительному расширению представлений о биологии возбудителей и факторах их патогенного воздействия, а с другой — к пониманию механизмов резистентности организма потенциальных хозяев. Соответственно, пришло осознание, что взаимодействие возбудителей инфекционных заболеваний и вовлекаемых в эпидемический процесс людей и животных в действительности является значительно более сложным, нежели это представлялось ранее.

Одним из ведущих ученых страны, кто первым оценил и понял необходимость ревизии теории эпидемиологии, был академик РАМН В.Д. Беляков, который в 1985 г. на совместной сессии отделений АН СССР, ВАСХНИЛ и АМН СССР сделал доклад на тему «Общие закономерности функционирования паразитарных систем». В соответствии с предложенной ученым теорией, зарегистрированной через год как научное открытие, межпопуляционное взаимоотношение паразита и хозяина представляет собой систему, подчиняющуюся внутренним саморегуляционным процессам. Фундаментальная и универсальная теория саморегуляции паразитарных систем существенно обогатила идеологический базис эпидемиологии и вооружила ее методическими подходами, позволяющими дать объяснение целому ряду особенностей развития эпидемического процесса, ранее не поддающихся удовлетворительной интерпретации. Это в первую очередь касалось периодического угасания активности эпидемического процесса за счет формирующегося у населения популяционного иммунитета, оказывающего сдерживающее влияние на распространение эпидемического варианта возбудителя, с последующим возобновлением интенсивности процесса его циркуляции. Кроме того, стало очевидным, что формирование антропонозов в процессе адаптации возбудителя к новому виду хозяина и эволюционное становление механизмов взаимодействия популяций паразита и хозяина в ходе эпидемического процесса происходят при непосредственном участии и под воздействием природно-социальных факторов [4–6].

Конкретизируя результаты разработанной теории, В.Д. Беляков сформулировал основные положения, определяющие механизм саморегуляции паразитарных систем, такие как:

- генотипическая и фенотипическая гетерогенность популяций паразита и хозяина по признакам отношения друг к другу;
- динамическая изменчивость биологических свойств взаимодействующих популяций;
- фазовая самоперестройка популяций паразита, определяющая неравномерность развития эпидемического процесса;
- регулирующая роль социальных и природных условий в фазовых преобразованиях эпидемического процесса.

В первых двух положениях теории к эпидемиологически значимым свойствам возбудителя отнесены патогенность, контагиозность, иммуногенность, которые во многом связаны с непрерывными мутационными процессами и естественным отбором, лежащими в основе адаптационной изменчивости популяции патогенов. Гетерогенность популяции хозяина определяется степенью распределения в ней восприимчивых и невосприимчивых особей, обусловленного полиморфизмом генов, которые детерминируют наследственно-конституциональные особенности функционирования иммунной системы, фенотипическим разнообразием, связанным с пребыванием в разных природно-социальных условиях, и воздействием факторов, способных влиять на функциональное состояние иммунной системы [7]. Эти показатели находятся в постоянной динамике и выступают важным фактором, регулирующим интенсивность эпидемического процесса. По мнению автора теории саморегуляции паразитарных систем, изменчивость биологических свойств популяций хозяина и паразита при их взаимодействии — это материальная основа (движущая сила) возникновения и развития эпидемического процесса и его саморегуляции. В этом особенно активно проявляется стабилизирующая (управляющая) роль обратных положительных и отрицательных связей в процессе саморегуляции. Так, популяция возбудителей, в ходе эпидемического процесса попадая в популяцию макроорганизмов, вызывает не только инфекционный процесс или инфекционную болезнь, но также и развитие иммунитета [8–10].

Третье положение относится к одному из ключевых в теории саморегуляции эпидемического процесса — наличию фазовой самоперестройки популяции паразита. Взаимодействием неоднородных и динамически изменяющихся популяций паразита и хозяина, а также активностью иммуногенетических факторов объясняется неравномерность эпидемического процесса на отдельных территориях, во времени и среди отдельных социальных, возрастных и бытовых групп населения, а также фазовая перестройка возбудителей и эпидемического процесса с последовательной сменой четырех фаз: I — резервации, II — эпидемического преобразования, III — эпидемического распространения и IV — резервационного преобразования (табл. 1).

И наконец в четвертом положении определена роль социальных и природных условий в качестве факторов, действующих на фазовые преобразования в ходе эпидемического процесса.

Многообразие этих факторов можно объединить в три основных группы:

- 1) определяющие различные формы «перемешивания» людей при формировании организованных коллективов, естественных и искусственных миграциях;
- 2) обуславливающие активизацию механизма передачи возбудителя;
- 3) снижающие иммунитет и резистентность организма человека.

Таблица 1. Фазы эпидемического процесса, по В.Д. Белякову

Фаза	Среда обитания	Характер гетерогенности по признаку вирулентности
Резервации (I)	Иммунные организмы хозяина и/или внешняя среда	Мало- или невирулентный вариант
Эпидемического преобразования (II)	Начинается пассаж через восприимчивых особей	Маловирулентный и вирулентный варианты
Эпидемического распространения (III)	Восприимчивые особи	Высоковирулентный вариант
Резервационного преобразования (IV)	Начинается пассаж через иммунных особей	Вирулентный и маловирулентный варианты

Теория саморегуляции эпидемического процесса была разработана на примере антропонозных воздушно-капельных инфекций, таких как ОРЗ, стрептококковая инфекция, дифтерия и др. [8–10]. Как показали результаты научных исследований, новая коронавирусная инфекция COVID-19 также относится к инфекциям с преимущественно аэрозольным механизмом передачи возбудителя [11–14]. Глобальное и стремительное распространение COVID-19 оказало огромное влияние на все отрасли здравоохранения во всем мире и расширило имеющиеся представления о характере течения этого заболевания, однако многие вопросы эпидемиологии новой инфекции еще не получили своего окончательного объяснения.

Цель исследования — оценить проявления эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 через призму теории саморегуляции паразитарных систем.

Методы

Исследование выполнено в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Использовались данные о динамике заболеваемости COVID-19 с 30 марта 2020 по 24 апреля 2023 г. в Российской Федерации, взятые из отечественного информационного портала Стопкоронавирус.рф и сервиса визуализации и анализа данных Yandex DataLens. Информация о пациентах (возраст, пол, форма заболевания, дата заболевания) извлечена из базы данных, сформированной на основе информации из формы отчета Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию», отчетных форм № 1035 «Мониторинг количества заболевших коронавирусной инфекцией, в том числе внебольничными пневмониями, и летальных исходов» и № 1248 «Результаты молекулярно-генетического мониторинга изолятов SARS-CoV-2».

О наличии фазовой самоперестройки косвенно судили на основании эпидемиологического ретроспективного анализа заболеваемости COVID-19, включающего изучение абсолютных и интенсивных показателей заболеваемости на 100 тыс. населения, динамики изменения свойств популяции коронавируса, выявления геновариантов SARS-CoV-2 за период март 2020 — апрель 2023 г. Для анализа геновариантов SARS-CoV-2 на различных этапах пандемии использованы данные о секвенировании, представленные на платформе агрегации информации о геномах SARS-CoV-2 Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus), — 248 638 генетических последовательностей. Данные филогенетического дерева взяты из базы данных Nextstrain (<https://nextstrain.org/ncov/>

[open/global/6m](https://nextstrain.org/ncov/)). Использована отечественная аналитическая платформа для агрегации, эпидемиологического анализа и прогнозирования динамики эпидемического процесса Superset, разработанная в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Лабораторные исследования проводили в соответствии с МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» и др. Исследования одобрены этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 3 от 27 марта 2020 г.).

Наличие PHK SARS-CoV-2 подтверждено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с применением тест-систем АмплиСенс® Cov-Bat-FL5 и на основе LAMP АмплиСенс® SARS-CoV-2. Для количественного определения PHK SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР использовали набор реагентов АмплиСенс® COVID-19-FL6, для проведения амплификации фрагментов генома и последующего секвенирования — разработанные во ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора праймерные панели.

Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики Microsoft Excel и Statistica 12.0 (StatSoft). Доверительный интервал (95%-й ДИ) рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона (точный метод).

Результаты

Проведенный анализ показал, что основные проявления эпидемического процесса COVID-19 соответствуют положениям теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова и обусловлены наличием фазовой внутренней перестройки популяции SARS-CoV-2 на фоне лабильных социальных и природных условий ее функционирования. Схематично определенная цикличность и смена фаз эпидемического процесса, которые повторяют друг друга в динамике, представлены на рис. 1.

Подтверждением ключевого положения теории саморегуляции о фазности развития эпидемического процесса явилась динамика заболеваемости COVID-19 в России и мире (рис. 2), которая практически полностью повторяет схему, представленную на рис. 1.

Таким образом, в соответствии с классической теорией развития эпидемического процесса можно проследить последовательность событий, происходящих при взаимодействии нового коронавируса SARS-CoV-2 и восприимчивой популяции человека. Как следует из представленных на рис. 2 данных, за время пандемии отмечено семь подъемов и спадов уровня заболеваемости COVID-19.

Первые случаи заболеваний были установлены в России в феврале–марте 2020 г. и знаменовали на-

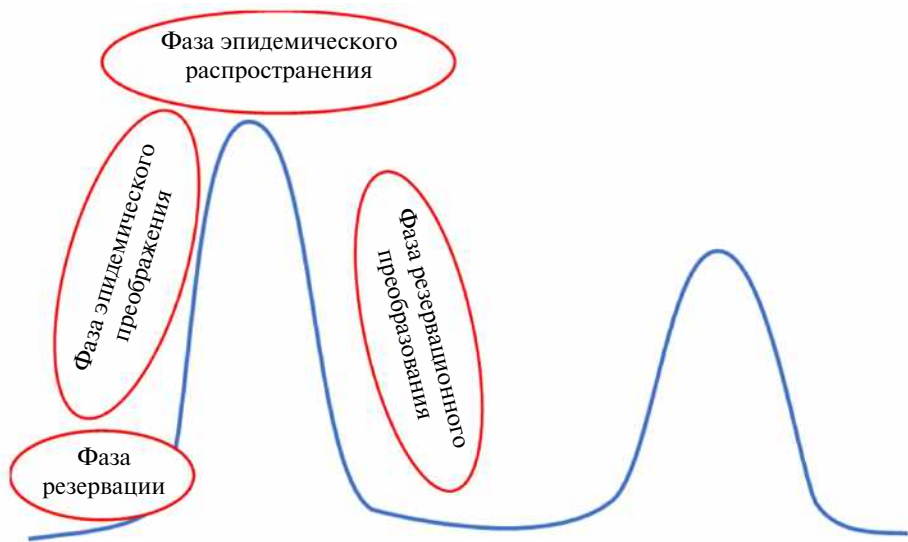


Рис. 1. Фазы развития эпидемического процесса, по В.Д. Белякову (1986)

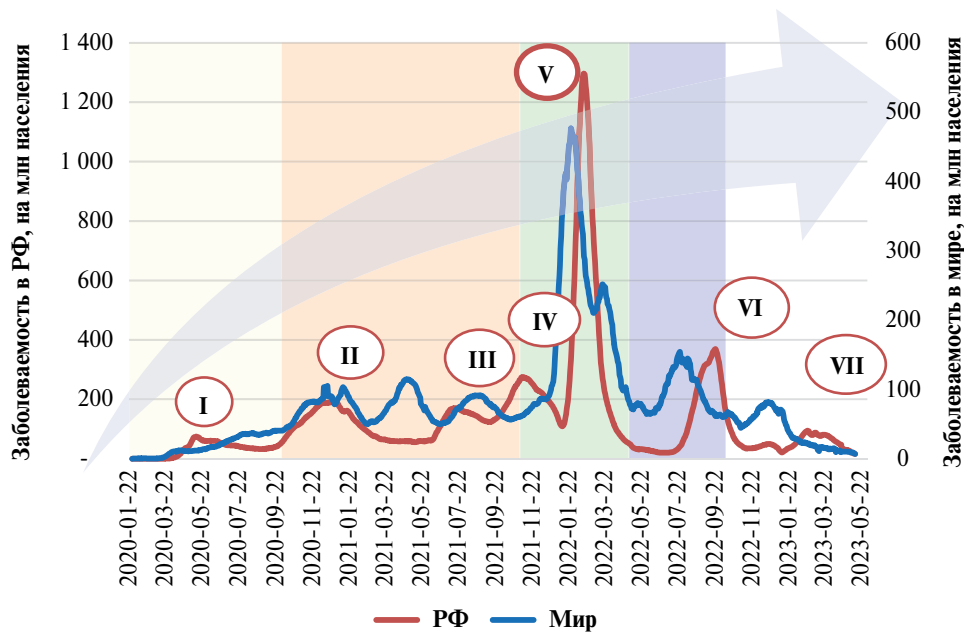


Рис. 2. Динамика периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19 в России и мире

чало предэпидемического периода, когда среди населения присутствовали лишь единичные инфицированные лица, а численность популяции возбудителя была невелика и ее гетерогенность имела минимальную выраженность за счет абсолютного преобладания в ней маловирулентных особей. Начиная с мая 2020 г. вследствие пассажа через восприимчивых особей начались изменения в популяции нового коронавируса (повышение вирулентности, увеличение численности), предшествующие подъему заболеваемости среди населения, т.е. процесс перешел в фазу эпидемического преобразования, а затем и эпидемического распространения. Все это закономерно сопровождалось более тяжелыми случаями заболеваний и высокими показателями летальности. Этот период охарактеризован как первый этап развития пандемии на территории России (март 2020 — январь 2021 г.), который обусловлен неоднородностью (гетерогенностью) взаимодействующих популяций возбудителя и человека, а также введением мер неспецифической профилактики и ограничительных противоэпидемических мероприятий. На первом этапе

эпидемии COVID-19 на территории РФ были зафиксированы два подъема и спада уровня заболеваемости населения, регулируемые социальными и природными факторами.

Второй этап пандемии COVID-19 на территории России (январь 2021 г. — по настоящее время) обусловлен изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих (альфа, бета, гамма, дельта и омикрон) геновариантов и стартом массовой специфической иммунопрофилактики. На данном этапе зафиксировано пять подъемов и спадов уровня заболеваемости, что, вероятно, связано с эволюцией вируса и становлением его эпидемического варианта при закономерном изменении иммунологической структуры популяции человека в цепи циркуляции возбудителя [8, 15]. Фазовая самоперестройка популяции возбудителя привела к снижению как его вирулентности, так и численности, что сопровождалось снижением тяжести заболеваний, числа госпитализированных и умерших больных, что может свидетельствовать о фазе резервационного преобразования.

Последующая фаза резервации коронавируса угрожает ему исчезновением, поэтому сохранение возбудителя как биологического вида невозможно без эволюционного развития, чему способствуют нестабильность генома и мутации, а также расширение диапазона гетерогенности популяции вируса SARS-CoV-2 за счет циркуляции как мало-, так и высоковирулентных вариантов с последующим стабилизирующим отбором и становлением эпидемического варианта возбудителя. Поэтому фаза резервации всегда балансирует на грани с фазой эпидемического преобразования, когда появляются и получают преимущество в естественном отборе новые штаммы, способные обходить ранее сформированную человеческой популяцией защиту, ускользая от вакцин и постинфекционного иммунитета [16].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально отнесла мутации вируса SARS-CoV-2 к вариантам, вызывающим опасения (Variants of Concern, VOCs), и первые значимые из них выявлены в конце 2020 — начале 2021 г.: Alpha (B.1.1.7) — в Великобритании, Beta (B.1.351) — в Южной Африке, Gamma (P.1) — в Бразилии и Delta (B.1.617.2) — в Индии [17]. Возникшие мутации изменили аминокислотную последовательность спайкового (S) белка, который после связывания рецептора ACE2 определяет проникновение вируса в чувствительные клетки человеческого организма и является основным фактором патогенеза COVID-19. Подобные мутации вызывают обоснованные опасения, поскольку от них зависит, станет ли вирус более агрессивным, и требуют проведения непрерывных молекулярно-генетических исследований, являющихся основой для принятия управленческих решений в области профилактических и противоэпидемических мероприятий по предотвращению дальнейшего распространения SARS-CoV-2.

Динамический мониторинг мутационной изменчивости коронавирусов, выявленных на территории России, осуществляется с декабря 2020 г., при обнаружении первого случая завоза геноварианта Alpha (B.1.1.7). Сотрудниками ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора была разработана платформа агрегации информации о геномах вирусов Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus) по изучению (секвенирование + биоинформатический анализ) геномов вируса SARS-CoV-2 и выявлению как известных, так и потенциально новых вариантов патогена с наличием ключевых мутаций, присущих эпидемиологически значимым вариантам. В настоящее время в соответствии с постановлением Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 на основании данных, поступающих от 152 организаций на территории России, на платформу

загружено более 250 тыс. геномных последовательностей вируса SARS-CoV-2.

На территории РФ геновариант Delta нового коронавируса появился в апреле 2021 г. и явился этиологическим агентом COVID-19 в более 80% случаев. Выделено 30 сублиний штамма, однако доминирующим во все месяцы наблюдения с момента начала регистрации геноварианта Delta являлся вариант, которому классификатор Pangolin присвоил название AY.122 (83,3%) [18]. В конце 2021 г. появился новый геновариант коронавируса SARS-CoV-2, впервые идентифицированный в Ботсване и Южно-Африканской Республике. Новая линия получила обозначение BA.2, основная линия выявленного варианта коронавируса — BA.1, общее название варианта осталось неизменным — B.1.1.529 с последующим присвоением ВОЗ мутировавшему вирусу, относящемуся к VOCs, кода Omicron (B.1.1.529+BA.*). Вариант Omicron начал стремительное распространение с декабря 2021 г., и в настоящее время он полностью доминирует на территории России. За период циркуляции в человеческой популяции и адаптации к новому хозяину накопился значительный массив данных об эволюционных изменениях генома SARS-CoV-2 с учетом тенденций приобретения новых эпидемиологических свойств. Отличительная особенность геноварианта Omicron — то, что он включает в себя различные сублинии (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5), а также множество подлиний внутри BA.1 и BA.2. От предыдущих вариантов коронавируса Omicron отличается огромным количеством аминокислотных замен, инсерций и делеций. Только в S-белке (спайковом белке), необходимом патогену для инфицирования клеток человека, ученые выявили более 30 мутаций [19, 20].

К настоящему времени отмечается следующее распределение доминирующих субвариантов Omicron: доля BA.5, доминирующего с лета 2022 г., снижается и составляет не более 6%; доля XBB* (BA.2) — до 88% в настоящее время, в том числе XBB.1.5 «Кракен» — более 40% от общего объема XBB*; увеличивается доля XBB.1.16 («Арктур») — до 4%; в небольших количествах продолжают циркулировать варианты BA.2.75 («Кентавр») — 5% и BQ.1.1 («Цербер») — 1% (рис. 3).

Анализ данных национальной базы VGARus позволил выявить диссоциацию генетической линии Omicron на территории России с наибольшей частотой циркуляции субвариантов BA.1 (54,5%), BA.1.1 (21,6%) и BA.2 (23,8%) в первой половине 2021 г. Субвариант BA.3 не получил столь значимого распространения и на сегодняшний день составляет менее 0,1% в общей структуре популяции Omicron. Однако начиная с июня 2022 г. на смену

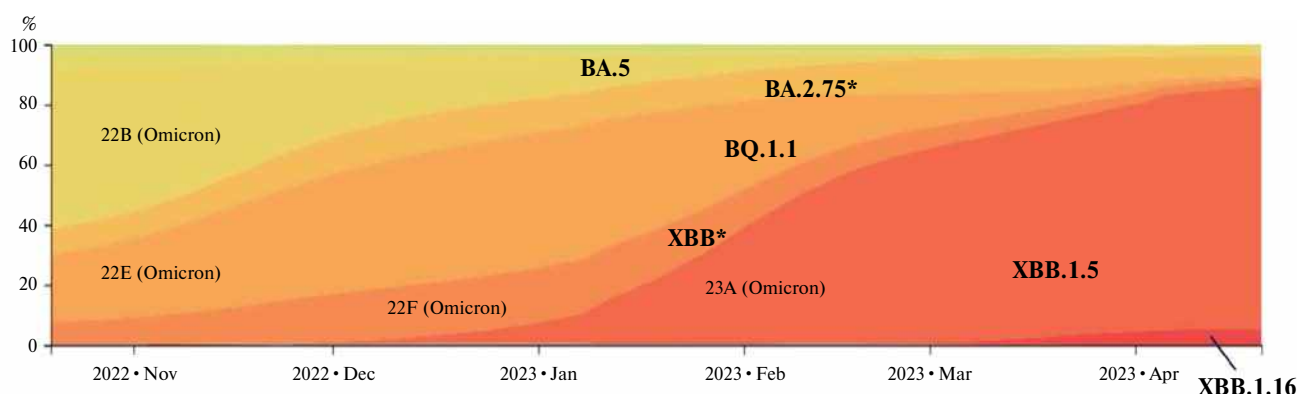


Рис. 3. Динамика изменения свойств популяции вируса SARS-CoV-2 в России в конце 2022 по май 2023 гг. (<https://nextstrain.org/ncov/open/global/6m>)

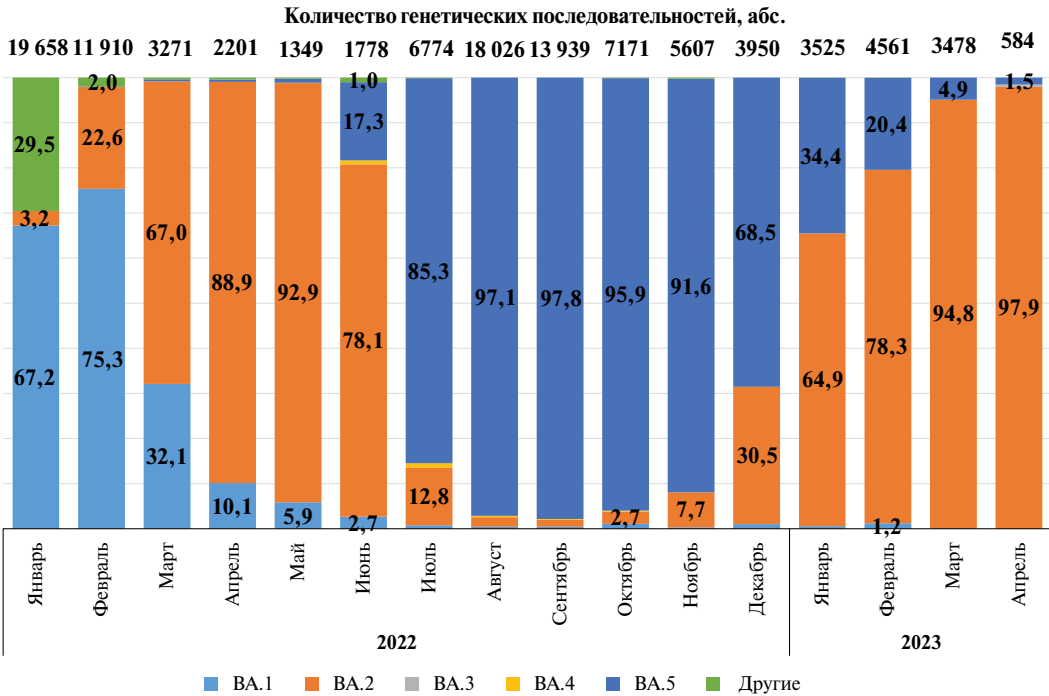


Рис. 4. Динамика структуры субвариантов линии Omicron (B.1.1.529+BA.*), выделенных в России, по данным национальной базы VGARus с января 2022 по апрель 2023 г., %

лидировавших ранее сублиний BA.1, BA.2 пришло доминирование сублиний BA.4 и BA.5, а с января 2023 г. вновь лидирующие позиции занимает субвариант BA.2, который стал более агрессивным и занял свою нишу (рис. 4).

Проанализировав структуру доминирующих геновариантов линий Delta и Omicron, можно отметить, что неоднородность и быстрая смена патогенных свойств и контагиозности вируса однозначно влияют на течение эпидемического процесса. Доказательством этому утверждению служат результаты, полученные при анализе формы № 970 ($n > 11$ млн человек) и данных ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора ($n > 2,6$ млн человек) за 2020–2022 гг., включавшем сравнительную характеристику динамики проявлений эпидемического процесса COVID-19 с учетом эволюции возбудителя SARS-CoV-2. Максимальный уровень заболеваемости в 2020 г. (преобладание Уханьского штамма) составил 51,31 на 100 тыс. населения; в 2021 г. (преобладание штамма Delta) — 192,45; в 2022 г. (преобладание штамма Omicron) — 905,37 на 100 тыс. населения.

Стремительное распространение варианта Omicron в популяции человека и его доминирование способствовали росту заболеваемости COVID-19 (905,37 на 100 тыс. населения), доля детей в возрасте 0–17 лет в общей структуре заболевших увеличилась с 10% в 2020 г. до 17,9% в 2022-м. В то же время на фоне высокой контагиозности возбудителя на протяжении пяти периодов роста заболеваемости COVID-19 отмечено значительное снижение удельного веса тяжелых форм инфекции в общей структуре клинических форм течения заболевания, %: 1-й период — 4,5; 2-й — 3,1; 3-й — 2,6; 4-й — 2,2; 5-й период — 0,4 [15].

Обсуждение

Молекулярно-генетический мониторинг изменчивости нового коронавируса SARS-CoV-2 с помощью пол-

ногеномного секвенирования способствовал не только подтверждению, но и развитию теории саморегуляции эпидемического процесса. Важный вклад в понимание происходящих событий внесла разработанная в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора национальная платформа VGARus, содержащая информацию о нуклеотидных последовательностях вирусов SARS-CoV-2 и их мутациях, распространенных в разных регионах России.

На фоне расширения гетерогенности популяции за счет циркуляции различных геновариантов вируса началось постепенное накопление соответствующих среде обитания эпидемических штаммов вируса, которые привели к широкому распространению инфекции. Вмешательство социальных факторов в виде режима самоизоляции (локдаунов), определяющих снижение эффективности механизма передачи возбудителя, во многом способствовало постепенному снижению заболеваемости после их введения, поскольку изменились благоприятные условия для активного эпидемического распространения SARS-CoV-2. Однако многочисленные мутации, которым подвержены РНК-вирусы на фоне высокой репродуктивной активности, привели к значимой адаптационной изменчивости популяции SARS-CoV-2, обладающей высокой контагиозностью, но умеренной вирулентностью, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса.

Следует отметить, что популяция хозяина также чрезвычайно гетерогенна и среди населения выявляются лица с разной степенью функциональной активности иммунной системы, которая со временем, а также под действием внешних факторов может изменяться. Причины гетерогенности популяции хозяина в отношении возбудителей обусловлены полиморфизмом генов, детерминирующих наследственно-конституциональные особенности функционирования иммунной системы, а также фенотипическим разнообразием, связанным с пребыванием в разных природно-социальных условиях. Для лиц

с гено- или фенотипически приобретенными состояниями иммунодефицита характерны нарушение механизмов распознавания антигенов и реализации перекрестных иммунологических реакций на родственные антигены, кратковременность клеточной памяти о предшествующих инфицированиях, недостаточная активность факторов, способных влиять на формирование и напряженность специфического иммунитета (в том числе поствакцинального) к конкретному возбудителю. В соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем, именно иммунокомпроментированные лица составляют одновременно группы риска по заболеваемости и сохранению резервуара возбудителей аэрозольных инфекций, включая COVID-19, среди населения. Они же первыми вовлекаются в эпидемический процесс, «способствуя» формированию эпидемических вариантов и активно их распространяя. В эту категорию входит часть детей и подростков, пожилых людей и лиц, находящихся в организованных коллективах большой численности, так как число восприимчивых индивидуумов в цепи циркуляции возбудителя за единицу времени является важным фактором, предопределяющим скорость формирования эпидемического варианта возбудителя и его вирулентный потенциал [7, 8, 21].

Природные и социальные факторы, в свою очередь, способны не только влиять, но и регулировать фазовые преобразования паразитарных систем и создавать более или менее благоприятные условия для формирования и распространения вирулентного варианта возбудителя и, соответственно, для возникновения или повышения интенсивности уже возникшего эпидемического процесса или снижения его интенсивности до уровня, обеспечивающего лишь сохранение возбудителя на протяжении межэпидемического периода [7, 8, 18].

Заключение

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 как классического аэрозольного антропоноза подтвердил правильность теории академика В.Д. Белякова, согласно которой основу его развития составляет фазовое изменение гетерогенности биологических свойств взаимодействующих популяций возбудителя и человека, основанной на обратных отрицательных связях в процессе саморегуляции, при этом важное значение имеют социальные и природные факторы. В соответствии с теорией

саморегуляции паразитарных систем, изменения связаны не только с генетической вариабельностью, но и с другими полидетерминантными характеристиками возбудителя: при появлении новых геновариантов SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным. Это обстоятельство важно не только для теоретической, но и практической эпидемиологии, так как дает возможность прогнозировать направления развития эпидемической ситуации [15].

Разумеется, некоторые особенности SARS-CoV-2 и COVID-19 недостаточно хорошо изучены, в частности потенциал повышения трансмиссивности вируса и антигенного дрейфа, причины бессимптомного инфицирования, зависимость течения болезни от хронических заболеваний, причины стойких и длительных эффектов после перенесенной болезни [22]. На сегодняшний день имеется ограниченная информация об эпидемиологических и иммунологических характеристиках нового коронавируса, что требует не только проведения дополнительных, углубленных исследований, но и постоянного популяционного мониторинга на наличие специфических антител, РНК SARS-CoV-2 и геновариантов возбудителя [23–25], что позволяет получать объективную информацию о развитии эпидемического процесса в режиме реального времени.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организации по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования, написание текста; Т.А. Семенов — разработка концепции исследования, написание текста; Д.В. Дубоделов — подбор методик; К.Ф. Хафизов — подбор методик; С.В. Углева — написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации. Все авторы внесли значимый вклад и одобрили рукопись перед публикацией. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елкин И.И. *Общая и частная эпидемиология (руководство для врачей)*: в 2 т. — М.: Медицина, 1973. — Т. 1–2. — 896 с. [Elkin I. *General and private epidemiology (manual for doctors)*. Vol. 1–2. Moscow: Medicine; 1973. 896 p. (In Russ.)]
2. Жданов В.М. *Эпидемиология: учебник*. — М.: Медгиз, 1961. — 336 с. [Zhdanov V.M. *Epidemiology: textbook*. Moscow: Medgiz, 1961. 336 p. (In Russ.)]
3. Громашевский Л.В. *Общая эпидемиология: руководство для врачей и студентов*. — 4-е изд. — М.: Медицина, 1965. — 290 с. [Gromashevsky L.V. *General epidemiology: a guide for doctors and students*. 4th ed. Moscow: Medicine; 1965. 290 p. (In Russ.)]
4. Белов А.Б., Кузин А.А., Зобов А.Е. Академик В.Д. Беляков — творец современной отечественной теории эпидемиологической науки: к столетию со дня рождения выдающегося ученого, педагога и военного эпидемиолога // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2021. — Т. 98. — № 5. — С. 597–606. [Belov AB, Kuzin AA, Zobov AE. Academician V.D. Belyakov is the creator of the modern Russian theory of epidemiological science: to the centenary of the birth of an outstanding scientist, teacher and military epidemiologist. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(5):597–606. (In Russ.)]
5. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе // *Вестник РАМН*. — 2018. — Т. 73. — № 3. — С. 195–205. [Yakovlev AA, Pozdeyeva ES. Possible mechanisms of self-regulation of parasitic systems in biogeocenosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):195–205. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn880>

6. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., и др. *Инфекционные болезни и эпидемиология*: учебник. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1008 с. [Pokrovskiy VI, Pak SG, Briko NI, et al. *Infectious diseases and epidemiology*: textbook. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-media; 2016. 1008 p. (In Russ.)]
7. Мамедов М.К. Теория саморегуляции эпидемического процесса — основа перспектив развития эпидемиологии // *Биомедицина*. — 2012. — № 3. — С. 47–55. [Mamedov MK. The self-control theory of epidemic process — a basis of epidemiology development perspectives. *Biomedicine*. 2012;3:47–55. (In Russ.)]
8. Беляков В.Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции) // *Паразитология*. — 1986. — Т. 20. — № 4. — С. 249–255. [Belyakov VD. General laws of functioning of parasitic systems (mechanisms of self-regulation). *Parasitology*. 1986;20(4):249–255. (In Russ.)]
9. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*: учебник. — М.: Медицина, 1989. — 416 с. [Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiology*: textbook. Moscow: Medicine; 1989. 416 p. (In Russ.)]
10. Беляков В.Д., Семененко Т.А., Шпара М.Х. *Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека*: учеб. пособие для студентов мед. вузов. — М.: Медицина, 2001. — 262 с. [Belyakov VD, Semenenko TA, Shraga MH. *Introduction to the epidemiology of infectious and non-communicable human diseases*: textbook for students of medical universities. Moscow: Medicine; 2001. 262 p. (In Russ.)]
11. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 4–15. [Semenenko TA, Akimkin VG, Burtseva EI, et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
12. Sridhar S, Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2 — what is known and what remains a mystery. *Respirology*. 2021;26(7):652–665. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.14091>
13. Готвянская Т.П., Мукашева Е.А., Ноздрачева А.В., и др. Заболеваемость и популяционный иммунитет к гриппу и ОРВИ в условиях пандемии COVID-19 // *Санитарный врач*. — 2023. — № 3. — С. 153–163. [Gotvyanskaya TP, Mukasheva EA, Nozdracheva AV, et al. Morbidity and population immunity to influenza and SARS in the context of the COVID-19 pandemic. *Sanitary doctor*. 2023;3:153–163. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03>
14. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
15. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: Проявления эпидемического процесса COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 3. — С. 269–286. [Akimkin VG, Popova AY, Ploskireva AA, et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Message I: Manifestations of the epidemic process COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii* = *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(3):269–286. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
16. Если пандемию не удастся победить, ее можно контролировать // *Ведомости*. 2021. 5 авг. Available from: <https://www.vedomosti.ru/opinion/articles/2021/08/04/880895-pandemiyu-kontrolirovat>
17. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022. 22 March. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-march-2022>
18. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 4. — С. 381–396. [Akimkin VG, Popova AY, Khafizov KF, et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: Dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* = *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(4):381–396. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
19. Berkhout B, Herrera-Carrillo E. SARS-CoV-2 evolution: on the sudden appearance of the omicron variant. *J Virol*. 2022;96(7):e0009022. doi: <https://doi.org/10.1128/jvi.00090-22>
20. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol*. 2022;32(5):e2381. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2381>
21. Белов А.Б. Проблемы теории эпидемиологической науки и возможные пути ее развития (к дискуссии по материалам статьи С.Л. Колпакова) // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2018. — Т. 3. — № 4. — С. 93–106. [Belov AB. Problems in theory of epidemiology and possible routes of its development (to the discussion on the article by Sergey L. Kolpakov). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):93–106. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-4-93-106>
22. Ильичева Т.Н., Нетесов С.В., Гуреев В.Н. COVID-19, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: этиология, иммунопатогенез, диагностика и лечение. Часть I: COVID-19 и грипп // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2022. — Т. 40. — № 1. — С. 3–11. [Ilyicheva TN, Netesov SV, Gureyev VN. COVID-19, influenza, and other acute respiratory viral infections: etiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment. Part I: COVID-19 and influenza. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022;40(1):3–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/molgen2022400113>
23. Семененко Т.А., Акимкин В.Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2018. — Т. 95. — № 2. — С. 87–94. [Semenenko TA, Akimkin VG. Seroepidemiology in the surveillance of vaccine-preventable diseases. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* = *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2018;95(2):87–94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-2-87-94>
24. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Смоленский В.Ю., и др. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации. — Саратов: Амيري, 2021. — 608 с. [Popova AY, Yezhova EB, Smolensky VY, et al. *COVID-19: Scientific and practical aspects of combating the pandemic in the Russian Federation*. Saratov: Amiri; 2021. 608 p. (In Russ.)]
25. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В., и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // *Вестник РАМН*. — 2022. — Т. 77. — № 4. — С. 254–260. [Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):254–260. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [*Svetlana V. Ugleva*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [**address:** 3a Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; **e-mail:** uglevas@bk.ru, **SPIN-код:** 8840-5814, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** vgakimkin@yandex.ru, **SPIN-код:** 4038-7455, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [*Tatiana A. Semenenko*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** meddy@inbox.ru, **SPIN-код:** 8375-2270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Дубоделов Дмитрий Васильевич, к.м.н., с.н.с. [*Dmitry V. Dubodelov*, MD, PhD, Senior Research Associate]; **e-mail:** dubodelov@cmd.su, **SPIN-код:** 4860-7909, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

Хафизов Камил Фаридович, к.б.н. [*Kamil F. Khafizov*, PhD in Biology]; **e-mail:** khafizov@cmd.su, **SPIN-код:** 9082-5749, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Е.А. Медведева^{1, 2}, К.А. Зыков^{1, 3}, Г.Г. Марьин^{2, 4},
А.А. Плоскирева⁵, О.А. Свитич⁶, А.Н. Каира^{4, 6},
Д.А. Назаров⁷, И.О. Волынков⁷, А.А. Кузин⁸,
А.В. Кубышкин⁹, А.В. Тутельян⁵, В.В. Береговых², Т.А. Чеботарева⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁵Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

⁶Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

⁷Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

⁸Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского,
Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

Анализ риска заболевания COVID-19 в поствакцинальный период по результатам многоцентрового исследования — анкетирования медицинских работников

42

Обоснование. Одной из уязвимых категорий населения в период пандемии COVID-19 стали сотрудники медицинских и учебных учреждений. Своевременно и правильно организованная профилактика, основанная на проведении противоэпидемических мероприятий, в основу которых положена вакцинация, необходима не только для снижения частоты возникновения заболевания, а прежде всего для уменьшения тяжести в случае его возникновения, снижения риска госпитализации. Понимание эффективности профилактики инфекций SARS-CoV-2 среди работников здравоохранения является важнейшим компонентом политики и стратегии в области охраны труда. **Цель исследования** — анализ частоты возникновения COVID-19 после вакцинации у медицинских сотрудников и профессорско-преподавательского состава медицинских высших учебных заведений (вузов). **Методы.** В период с января по март 2022 г. проведено поперечное исследование (анонимные анкеты, размещенные на платформе «Анкетолог»). Опрос завершили 6032 респондента. Согласно критериям, из исследования было исключено 2114 опрошенных. Анализ проведен по данным анкет 3918 респондентов, в том числе оценена заболеваемость после вакцинации ($n = 3668$ респондентов). **Результаты.** Заболели после двукратной вакцинации в течение 5 мес 663 (16,9%) респондента. Невакцинированные респонденты сообщили, что в течение 5 мес, предшествующих опросу, перенесли лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию, — 116 (46,4%). Отсутствие вакцинации повышало риск возникновения SARS-CoV-2 (ОШ $1,78 \pm 0,14$; 95%-й ДИ: 1,34–2,36). Эффективность в течение 5 мес поствакцинального периода составила 55,5% (95%-й ДИ: 42,2–57,7%) для вакцины Спутник V; 71,9% (95%-й ДИ: 68,1–85,4%) — для вакцины Спутник Лайт. Выявлено, что пол и возраст не являлись факторами риска возникновения заболевания в поствакцинальном периоде. Наличие в анамнезе перенесенной COVID-19 увеличивало риск возникновения заболевания в поствакцинальном периоде у лиц до 35 лет (ОШ $2,323 \pm 0,102$; 95%-й ДИ: 1,903–2,836), в возрасте 36–64 года (ОШ $2,547 \pm 0,086$; 95%-й ДИ: 2,150–3,016), старше 65 лет (ОШ $1,323 \pm 0,280$; 95%-й ДИ: 0,764–2,290). Респонденты, имеющие в анамнезе сочетание хронической сердечно-сосудистой патологии и перенесенную COVID-19, имели более высокий риск заболеть в поствакцинальном периоде (ОШ $1,338 \pm 0,160$; 95%-й ДИ: 0,977–1,832). **Заключение.** По данным анкетирования установлено, что важным фактором, влияющим на риск возникновения COVID-19 в поствакцинальном периоде, является перенесенная до вакцинации коронавирусная инфекция, повышающая шанс возникновения заболевания при наличии других факторов риска (хронической патологии, возраста, курения, употребления алкоголя).

Ключевые слова: вакцинация, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Медведева Е.А., Зыков К.А., Марьин Г.Г., Плоскирева А.А., Свитич О.А., Каира А.Н., Назаров Д.А., Волынков И.О., Кузин А.А., Кубышкин А.В., Тутельян А.В., Береговых В.В., Чеботарева Т.А. Анализ риска заболевания COVID-19 в поствакцинальный период по результатам многоцентрового исследования — анкетирования медицинских работников. Вестник РАМН. 2024;79(1):42–51. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13998>

Обоснование

Одной из уязвимых категорий населения в период пандемии COVID-19 стали сотрудники медицинских и учебных учреждений [1]. Работники медицинских учреждений и профессорско-преподавательский состав вузов относятся к очень высокой и высокой группам риска по заражению COVID-19 [1]. Они представля-

ют группы, на которые ежедневно воздействует значительное количество факторов производственной среды и трудового процесса, способствующих иммунной компрометации и риску возникновения инфекционных заболеваний (большое количество контактов, в том числе лица с бессимптомными или легкими формами, нередко ненормированный рабочий день, интеллектуальная и психологическая нагрузка, высокая степень ответ-

ственности за совершаемые действия, необходимость принимать решения в нестандартных и экстренных ситуациях, нередкая стигматизация со стороны общества) [1]. Воздействие указанных неблагоприятных факторов приводит к повышению общего риска возникновения заболевания и тяжести его течения. Заболеваемость различными инфекциями в этой профессиональной группе превышает аналогичный показатель среди взрослого населения [1].

Своевременно и правильно организованная профилактика, основанная на проведении противоэпидемических мероприятий, в основу которых положена вакцинация, необходима не только для снижения частоты возникновения заболевания, а прежде всего для уменьшения тяжести в случае его возникновения, снижения риска госпитализации, проведения ИВЛ и лечения в условиях реанимационного отделений [1]. Понимание бремени инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди работников здравоохранения — важнейший компонент политики и стратегии в области охраны труда.

В начале 2020 г. была расшифрована генетическая последовательность SARS-CoV-2, после чего различные научные организации и организации здравоохранения начали разработку вакцин против COVID-19 [2, 3]. Вакцины против SARS-CoV-2 показали эффективность от «уханьского» варианта вируса, но не смогли обеспечить эффективную защиту против гетерологичных вариантов коронавируса, появившихся в ходе мутаций [3, 7–10]. Растущий объем эпидемиологических данных свидетельствует о том, что вакцинация способна снизить риск тяжелого течения и летального исхода [3–7].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в России на 3 мая 2023 г. зарегистрировано 22 858 855 подтвержденных случаев COVID-19, из которых закончилось летально 398 тыс. По состоянию на 20 апреля 2023 г. было введено в общей сложности 186 636 075 доз вакцины [3]. Всего в Российской Федерации в 2022 г. было выявлено 12 102 028 случаев новой коронавирусной инфекции (в 2021 г. — 9,054 млн) во всех регионах страны, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения соста-

E.A. Medvedeva^{1, 2}, K.A. Zykov^{1, 3}, G.G. Maryin^{2, 4}, A.A. Ploskireva⁵,
O.A. Svitich⁶, A.N. Kaira^{4, 6}, D.A. Nazarov⁷, I.O. Volynkov⁷, A.A. Kuzin⁸, A.V. Kubyshkin⁹,
A.V. Tutelyan⁵, V.V. Beregovykh², T.A. Chebotareva⁴

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³Institution Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

⁶I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

⁷Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

⁸Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Analysis of the Risk of COVID-19 in the Post-Vaccination Period Based on the Results of a Multicenter Study — a Survey of Medical Workers

Background. One of the vulnerable categories of the population during the COVID-19 pandemic has become employees of medical and educational institutions. Timely and properly organized prevention, based on anti-epidemic measures based on vaccination, is necessary not only to reduce the incidence of the disease, but primarily to reduce the severity in case of its occurrence, reduce the risk of hospitalization. Understanding the effectiveness of preventing SARS-CoV-2 infections among healthcare workers is a critical component of occupational health and safety policy and strategy. **Aim** — analysis of the incidence of COVID-19 after vaccination among medical staff and teaching staff of medical higher educational institutions. **Methods.** In the period from January to March 2022, a cross-sectional retrospective single-stage online study was conducted (anonymous questionnaires posted on the Anketologist platform). The survey was completed by 6032 respondents (82% efficiency). According to the criteria, 2114 respondents were excluded from the study. The analysis was carried out according to the questionnaires of 3918 respondents, including an assessment of the incidence after vaccination ($n = 3668$ respondents). **Results.** Fell ill after a double vaccination for 5 months — 663 (16.9%). Unvaccinated respondents reported that within 5 months. prior to the survey, 116 (46.4%) had a laboratory-confirmed new coronavirus infection. Lack of vaccination increased the risk of SARS-CoV-2 (OR 1.78 ± 0.14; 95% CI: 1.34–2.36). Efficiency within 5 months post-vaccination period was 55.5% (95% CI: 42.2–57.7%) for Sputnik V; 71.9% (95% CI: 68.1–85.4%) — Sputnik Light. It was found that gender and age were not a risk factor for the onset of the disease in the post-vaccination period. The presence of a history of previous COVID-19 increased the risk of disease in the post-vaccination period in individuals under 35 years of age (OR 2.323 ± 0.102; 95% CI: 1.903–2.836), aged 36–64 years (OR 2.547 ± 0.086; 95% CI: 2.150–3.016), older than 65 years (OR 1.323 ± 0.280; 95% CI: 0.764–2.290). Respondents with a history of a combination of chronic cardiovascular pathology and past COVID-19 had a higher risk of getting sick in the post-vaccination period (OR 1.338 ± 0.160; 95% CI: 0.977–1.832). **Conclusion.** According to the questionnaire, an important factor affecting the risk of COVID-19 in the post-vaccination period is the presence of SARS-CoV-2 before vaccination, which can increase the chance of developing the disease in the presence of other risk factors (chronic pathology, age, smoking, alcohol consumption).

Keywords: vaccination, coronavirus infection, SARS-CoV-2

For citation: Medvedeva EA, Zykov KA, Maryin GG, Ploskireva AA, Svitich OA, Kaira AN, Nazarov DA, Volynkov IO, Kuzin AA, Kubyshkin AV, Tutelyan AV, Beregovykh VV, Chebotareva TA. Analysis of the risk of COVID-19 in the post-vaccination period based on the results of a multicenter study — a survey of medical workers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):42–51. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13998>

вил 8296,77, что при сравнении с 2021 г. свидетельствует о росте заболеваемости на 34,2% [11]. По данным Роспотребнадзора России, в 2022 г. число случаев инфекций, связанных с медицинской помощью, составило 53 808, из них 41 207 случаев пришлось на COVID-19. Наибольшее количество заболеваний (76,6%) зарегистрировано среди медицинского персонала [11].

Во всем мире зарегистрированы мутации вируса COVID-19 с появлением новых геновариантов. Первая значимая мутация выявлена в Великобритании в декабре 2020 г. — геновариант B.1.1.7 («альфа», британский), в апреле 2021 г. — геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 («дельта»/«каппа», индийский), в ноябре появился новый геновариант B.1.1.529 («омикрон»). На протяжении всего 2022 г. на территории Российской Федерации практически в 100% случаев преобладал геновариант «омикрон» [11].

Перенесенная COVID-19 оказывает продолжительное влияние на все органы и системы, создавая предпосылки для возникновения/обострения хронических заболеваний. Наравне с этим пандемия и условия работы способны привести к физическому и психоэмоциональному напряжению на рабочем месте, повышая уровень стресса и обуславливая формирование стрессиндуцированных синдромов (заболеваний), в том числе тревоги, депрессии, выгорания, и, следовательно, снижая эффективность работы такого сотрудника. Кроме того, в случае бессимптомного течения инфекции сотрудник может стать источником заражения для большого количества лиц. Поэтому особую актуальность приобретает вакцинация групп риска — сотрудников медицинских и учебных организаций. Учитывая непродолжительный период использования вакцин, данных, посвященных медицинским сотрудникам, крайне мало. А результаты, полученные при использовании зарубежных вакцин, не могут быть полностью транслированы на российскую популяцию ввиду различия применяемых схем и состава вакцин.

Цель исследования — анализ частоты возникновения COVID-19 после вакцинации у медицинских сотрудников и профессорско-преподавательского состава медицинских высших учебных заведений (вузов).

Методы

Обоснование дизайна исследования

Размер выборки был определен с помощью расчета ожидаемой распространенности возникновения нежелательных эффектов и частоты возникновения COVID-19 после проведенной вакцинации против новой коронавирусной инфекции. Выбор группы обследованных (сотрудников медицинских учреждений или преподавателей вузов) осуществлен на основании научного подхода: данные лица ввиду специфики своей работы относятся к группам, имеющим повышенный риск возникновения инфекционной заболеваемости. Исследование проведено с включением респондентов из различных регионов России: Москвы и Санкт-Петербурга, Московской области, Республики Крым, Самары и Самарской области. Сплошное формирование выборки планировалось за счет участия в опросе респондентов, работающих одновременно в медицинских вузах и медицинских учреждениях или трудящихся в подведомственных медицинских организациях. Зарубежные популяционные исследования, отражающие частоту возникновения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не мо-

гут быть полностью экстраполированы на российскую популяцию в связи с различием в составе вакцин. Проведенные как в России, так и за рубежом исследования, посвященные данной когорте, малочисленны.

Параллельно с вакцинированными в исследовании приняли участие невакцинированные лица. Сравнение результатов тестирования позволило получить данные о влиянии вакцинации на частоту заболеваемости новой коронавирусной инфекцией у вакцинированных лиц.

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование при участии российских сотрудников медицинских вузов и подведомственных медицинских учреждений. Выборку исследования составили респонденты из разных федеральных округов России — Центрального, Северо-Западного, Крымского, Приволжского. Для исследования была разработана анкета, состоящая из двух частей: паспортной и со специальными вопросами. Паспортная часть анкеты включала данные о возрасте, профессии, месте проживания. Первый специальный блок анкеты состоял: из вопросов о вредных привычках; индексе массы тела; данных о хронических заболеваниях, перенесенных инфекциях; сведений о вакцинации против новой коронавирусной инфекции и поствакцинальном периоде, частоте возникновения острых респираторных инфекций (ОРИ) и COVID-19 в поствакцинальном периоде; особенностях использования средств индивидуальной защиты и отношении к вакцинации. Второй блок специальных вопросов был посвящен вопросам, отражающим психологическую составляющую респондента. Исследование проведено через сеть Интернет (анкету распространяли в электронном виде, через платформу «Анкетолог»). По представленной ссылке на страницу исследования перешли 7346 человек, опрос завершили 6032 респондента, среднее время заполнения всех пунктов опросника составило 31 мин. Все респонденты, участвовавшие в исследовании, были добровольцами, согласием на проведение исследования считалось добровольное заполнение опросника.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- принадлежность к сотрудникам медицинских вузов и/или подведомственных им клиник, медицинских учреждений;
- добровольное согласие на заполнение онлайн-опросника.

Критерии исключения из исследования:

- заполнение онлайн-анкеты в течение менее 8 мин;
- лица, имеющие другую профессиональную принадлежность и не относящиеся к сотрудникам медицинского учреждения.

Согласно критериям исключения и критериям качества заполнения анкет из исследования было исключено 2114 опрошенных. Анализ проведен по данным заполненных анкет 3918 респондентов, в том числе среди вакцинированных лиц ($n = 3668$). Вакцинированными считались лица, завершившие вакцинацию в соответствии с Методическими рекомендациями Минздрава России «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» (№ 30-4/И/2-17927 от 30 октября 2021 г., действовавшими на момент проведения опроса).

Условия проведения

Исследование проведено через сеть Интернет посредством анонимных онлайн-анкет, размещенных на платформе «Анкетолог».

Продолжительность исследования

Поперечное исследование проведено с января по март 2022 г. Период исследования пришелся на третью и четвертую волны пандемии COVID-19, характеризующиеся циркуляцией различных штаммов SARS-CoV-2 («омикрон») [1, 11].

Этическая экспертиза

Исследование проведено в рамках НИР «Оценка протективного иммунитета, ковид». Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (протокол № 12 от 20 декабря 2021 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки [12]. Расчет размера выборки осуществлен по формулам Мартина Блэнда:

1) при сравнении двух частот

$$n = \frac{(A + B)^2 \times (p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2};$$

2) при оценке одной-единственной частоты

$$n = \frac{15,4 \times p_1 \times (100 - p_1)}{W^2}.$$

Расчет числа отобранных серий осуществлен по формуле

$$r = \frac{t^2 \times \delta^2 \times R}{\Delta^2 \times R \times t^2 \times \delta^2}.$$

При уровне повышенной точности, уровне значимости $\alpha = 0,001$, мощности исследования 95%, доверительном коэффициенте $t = 2$, предельно допустимой ошибке $\Delta = 5$, ширине доверительного интервала (W) в 10% значение переменной A (метод М. Бланда) составляло 3,29; а значение переменной B (метод М. Бланда) — 1,64; минимальная клинически значимая разность показателей (δ) была равна 5.

Значение стандартизованной разницы составляло

$$\frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\bar{p}(100 - \bar{p})}} = 1,24.$$

При формировании выборки с числом серий (R) в генеральной совокупности, равным 2, значении межгрупповой дисперсии $\sigma^2 = 4$ и предполагаемой ожидаемой частоте заболевших среди вакцинированных (P_1) в 18% и невакцинированных (P_2) в 80% минимальный размер выборки при сравнении двух частот составил минимально 20, максимально — 228. При выборе предельно допустимой ошибки $\Delta = 2$ минимальный размер выборки составил 30, максимальный — 1853.

Методы статистического анализа данных. Весь статистический анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали частоты и доли (в %) в каждой выборке. Сравнение двух независимых групп номинальных данных провели с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, для таблиц 2×2 использовали точный вариант критерия χ^2 критерий Фише-

ра. Двухзначные значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты**Объекты (участники) исследования**

Четверть опрошенных (26,2%) были врачами различного профиля; 23,1% являлись ординаторами и курсантами; 21,7% работали в качестве среднего; а 17,6% — младшего медицинского персонала; 7,3% относились к профессорско-преподавательскому составу. К сотрудникам медицинского учреждения, не осуществляющим лечебную деятельность, себя отнесли 3,9%. Опрошенные проживали в различных регионах России — Москве (38,3%), Московской области (9,7%), Санкт-Петербурге и Ленинградской области (8,3%), Самаре и Самарской области (12,8%), в Крыму (16,6%), другое (14,2%).

Вакцинировано Спутник V (Гам-Ковид-Вак) / Sputnik V (Gam-Kovid-Vak) — 2253 (мужчины — 1015, женщины — 1238, возраст — $40,8 \pm 15,2$); Спутник Лайт / Sputnik Light — 350 (мужчины — 123, женщины — 227, возраст — $42,1 \pm 14,2$); КовиВак/KoviVac — 119 (мужчины — 63, женщины — 56, возраст — $36,8 \pm 11,8$); ЭпиВакКорона/EpiVacCorona — 73 (мужчины — 33, женщины — 40, возраст — $39,0 \pm 12,7$); Спутник V + Сутник Лайт / Sputnik V + Sutnik Light — 688 (мужчины — 230, женщины — 458, возраст — $43,7 \pm 15,6$); другие комбинации вакцин — 185 (мужчины — 88, женщины — 97, возраст — $42,3 \pm 13,8$).

Невакцинированные — 250 (мужчины — 131, женщины — 119, возраст — $42,1 \pm 10,5$).

Основные результаты исследования

Согласно данным опроса, в течение 21 дня после второй вакцинации заболели 47 (0,1%), в течение 5 мес после двукратного введения вакцины — 616 (16,8%). Невакцинированные респонденты сообщили, что в течение 5 мес, предшествующих опросу, перенесли лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию 116 (46,4%), затруднились ответить 74 (29,6%) человека. Установлено, что отсутствие вакцинации повышало риск возникновения заболевания (ОШ $1,78 \pm 0,14$; 95%-й ДИ: 1,34–2,36).

Учитывая малочисленность опрошенных в группах КовиВак ($n = 119$) и ЭпиВакКорона ($n = 73$), было принято решение о необходимости исключения данных подгрупп при проведении отдельной оценки заболеваемости и эффективности каждой вакцины ввиду возможной нерепрезентативности выборки, обусловленной количеством участников, результаты которых мы не можем экстраполировать на популяцию лиц, иммунизированных вакцинами КовиВак и ЭпиВакКорона.

Определено, что наиболее часто COVID-19 в поствакцинальном периоде встречалась у респондентов, вакцинированных Спутник V (табл. 1). Однако статистически значимая разница частоты возникновения заболевания была зарегистрирована только в группе Спутник лайт (см. табл. 1). Особенностью вакцинированных из группы КовиВак была более низкая частота регистрации SARS-CoV-2 в течение 5 мес после двукратной вакцинации, однако, учитывая малочисленность группы, результаты не могут считаться достоверными.

Вакцинация и наличие в анамнезе перенесенной ранее COVID-19

Изучена связь частоты возникновения заболевания после вакцинации в зависимости от ранее перенесенной

COVID-19 как предиктора неблагоприятных последствий для здоровья в острой и подострой фазе повторного заражения.

В табл. 2 приведен сравнительный анализ анамнестических данных по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией при использовании вакцин. Однако при сравнительном анализе болевших и неболевших внутри подгрупп различных вакцин статистически значимые различия удалось определить только в группе Спутник V — 10,9 против 15,0% ($p \leq 0,01$). Перенесенная COVID-19 до вакцинации увеличивала риск возникновения коронавирусной инфекции в поствакцинальный период (ОШ $1,58 \pm 0,062$; 95%-й ДИ: 1,40–1,78).

Отмечено, что у вакцинированных респондентов статистически значимо увеличилась частота ОРИ в течение 5 мес поствакцинального периода. Не выявлено гендерных различий в частоте ОРИ до и после вакцинации (табл. 3). Также не удалось установить статистически значимых различий между респондентами из разных групп вакцин.

Факторы риска возникновения заболеваемости в поствакцинальный период

Для оценки значимости вклада экзогенных факторов проанализированы основные причины, способные увеличить риск возникновения COVID-19 в поствакцинальном периоде, проведен анализ влияния факторов риска в группе вакцинированных и невакцинированных (табл. 4). Выявлено, что пол и возраст не являлись факторами риска возникновения новой коронавирусной инфекции в поствакцинальном периоде. При этом, если

респондент имел в анамнезе перенесенную COVID-19, увеличивался риск возникновения заболевания в поствакцинальном периоде до 35 лет (ОШ $2,323 \pm 0,102$; 95%-й ДИ: 1,903–2,836), 36–64 года (ОШ $2,547 \pm 0,086$; 95%-й ДИ: 2,150–3,016), старше 65 лет (ОШ $1,323 \pm 0,280$; 95%-й ДИ: 0,764–2,290).

Не удалось установить различий в частоте возникновения COVID-19 в зависимости от количества привычно выкуренных сигарет в день. Курение в группе вакцинированных не повышало риск возникновения COVID-19 в поствакцинальном периоде (ОШ $0,994 \pm 0,080$; 95%-й ДИ: 0,851–1,162). Однако курящие вакцинированные респонденты имели риск заболеть в 2 раза выше, чем курящие невакцинированные (см. табл. 4).

Алкоголь как фактор риска был рассмотрен только при еженедельном употреблении (употребление алкоголя 1 раз в неделю), количественное увеличение употребления которого статистически значимо не повышало риск заболеть (ОШ $0,970 \pm 0,082$; 95%-й ДИ: 0,826–1,140).

Не обнаружено статистически значимых различий в частоте возникновения новой коронавирусной инфекции в зависимости от нозологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности) хронической патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Следует отметить, что курение (ОШ $1,023 \pm 0,165$; 95%-й ДИ: 0,741–1,413) и алкоголь (ОШ $0,904 \pm 0,311$; 95%-й ДИ: 0,491–1,662) в группе вакцинированных, имеющих хроническую патологию СССР, не повышали риск возникновения заболевания. Определено, что пациенты, имеющие в анамнезе сочетание хронической патологии СССР и перенесенную

Таблица 1. Частота возникновения COVID-19 после вакцинации

Вакцина/Vaccine	Всего в группе, абс.	Не болел, абс. (%)	Коронавирусная инфекция возникла после 2-й инъекции вакцины, абс. (%)	Коронавирусная инфекция возникла после двукратного введения вакцины в течение 5 мес, абс. (%)
Спутник V (Гам-Ковид-Вак) / Sputnik V (Gam-Kovid-Vak)	2253	1251 (55,5) ¹	25 (1,1)	379 (16,8)
Спутник Лайт / Sputnik Light	350	253 (72,3) ^{1, 2}	2 (0,6)	48 (13,7)
Спутник V + Сутник Лайт / Sputnik V + Sutnik Light	688	370 (53,7) ²	8 (1,2)	134 (19,4)
Другие комбинации вакцин / Other vaccine combinations	377	213 (56,5)	12 (3,2)	55 (14,6)
Всего/Total	3668	2087 (56,9)	47 (0,1)	616 (16,8)

¹ Статистически значимая разница между частотой возникновения заболевания после вакцинации из групп Спутник V и Спутник Лайт ($p \leq 0,001$).

² Статистически значимая разница между частотой возникновения заболевания после вакцинации из групп Спутник Лайт и последовательной комбинации Спутник V и Спутник Лайт ($p \leq 0,001$).

Таблица 2. Частота возникновения COVID-19 после вакцинации в зависимости от данных анамнеза

Показатель	Спутник V (Гам-Ковид-Вак)		Спутник Лайт	
	Не болел COVID-19 до вакцинации (n = 1027), абс. (%)	Болел COVID-19 до вакцинации (n = 965), абс. (%)	Не болел COVID-19 до вакцинации (n = 216), абс. (%)	Болел COVID-19 до вакцинации (n = 110), абс. (%)
Болели после второго введения вакцины (всего)	112 (10,9)**	145 (15,0)**	29 (13,4)	15 (13,6)

Примечание. ** — статистически значимая разница внутри группы между болевшими и не болевшими до вакцинации ($p \leq 0,01$).

Таблица 3. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями вакцинированных против COVID-19, абс. (%)

Вакцини- рованные	Не болел			До 2 раз			До 4 раз			5 раз и более		
	До вакцинации	После	<i>p</i>	До вакцинации	После	<i>p</i>	До вакцинации	После	<i>p</i>	До вакцинации	После	<i>p</i>
Мужчины (<i>n</i> = 1551)	1322 (85,2)	750 (48,6)	*	177 (11,4)	636 (41)	*	40 (2,6)	135 (8,7)	*	12 (0,8)	30 (1,9)	**
Женщины (<i>n</i> = 2117)	1839 (86,9)	1137 (53,7)	*	225 (10,6)	798 (37,7)	*	43 (2,1)	147 (7)	*	10 (0,5)	35 (1,6)	**
Всего (<i>n</i> = 3668)	3161 (86,2)	1887 (51,4)	*	402 (11,0)	1434 (39,1)	*	83 (2,3)	282 (7,7)	*	22 (0,6)	65 (1,8)	**

Примечание. * — статистически значимая разница внутри группы между болевшими и не болевшими до вакцинации ($p \leq 0,001$); ** — статистически значимая разница внутри группы между болевшими и не болевшими до вакцинации ($p \leq 0,01$).

Таблица 4. Оценка факторов риска возникновения COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных респондентов

Фактор риска	Вакцинированные (<i>n</i> = 3668)		Невакцинированные (<i>n</i> = 250)		ОШ (OR)	<i>S</i>	95%-й ДИ
	<i>n</i>	Частота возникновения COVID-19	<i>n</i>	Частота возникновения COVID-19			
Пол: • мужчины • женщины	1551 2117	0,43 0,42	131 119	0,40 0,42	1,131 0,999	0,186 0,191	0,785–1,629 0,687–1,452
Возраст, лет: • до 35 • 36–64 • старше 65	1452 2026 190	0,43 0,42 0,42	119 89 42	0,39 0,44 0,33	1,196 0,929 1,455	0,196 0,218 0,359	0,815–1,755 0,605–1,424 0,720–2,939
Курение	753	0,38	34	0,24	1,990	0,411	0,889–4,456
Алкоголь	655	0,44	29	0,35	1,491	0,399	0,683–3,256
Хронические заболевания: • ССС	775	0,4	56	0,29	1,596	0,305	0,878–2,901
• ЖКТ	1297	0,43	78	0,37	1,244	0,241	0,776–1,995
• эндокринной системы	697	0,35	55	0,38	0,872	0,289	0,495–1,536
• урогенитальной системы	447	0,41	45	0,24	2,143	0,360	1,058–4,339
• бронхолегочной системы	456	0,36	40	0,33	1,166	0,351	0,586–2,323
Онкологические заболевания	71	0,36	4	0,5	1,030	0,578	0,077–4,349

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОШ — отношение шансов (OR); *S* — стандартная ошибка отношения шансов; 95%-й ДИ — доверительный интервал (нижняя граница 95% ДИ и верхняя граница 95%).

новую коронавирусную инфекцию, имели более высокий риск заболеть в поствакцинальном периоде (ОШ $1,338 \pm 0,160$; 95%-й ДИ: 0,977–1,832). Согласно ответам респондентов, вакцинированные пациенты с хронической патологией ССС заболевали на 59,6% чаще, чем из группы невакцинированных (см. табл. 4).

Наличие перенесенной COVID-19 прямо коррелировало с риском возникновения коронавирусной инфекции независимо от статуса вакцинации респондента ($r = 0,784$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция, несмотря на ожидания научного сообщества, оказалась нетипична, даже высокие титры иммунного ответа не гарантировали абсолютной защиты от возникновения заболевания в катамнезе. Учитывая отсутствие закономерности, для-

тельности циркуляции иммуноглобулинов у различных индивидов, отсутствовала четкая возможность полноценного прогноза тяжести течения и риска наступления заболевания.

В связи с этим особую важность приобрели дополнительные факторы риска и индивидуальные особенности вакцинируемого. Имеющиеся на сегодняшний день программы вакцинации свидетельствуют об эффективности вакцины против COVID-19 только относительно нескольких вариантов SARS-CoV-2 в условиях реальной практики [13]. По данным ВОЗ, вакцина не защищает от заболевания, вызванного мутировавшими штаммами, однако снижает риск госпитализации и летального исхода [2]. Общая рекомендация ВОЗ заключается в продолжении проведения вакцинации для достижения иммунной прослойки по меньшей мере 70% всего населения, уделяя приоритетное внимание 100%-й вакцинации работников здравоохранения и 100%-й вакцинации наиболее уязвимых групп, включая людей старше 60 лет и тех, у кого

ослаблен иммунитет или имеются сопутствующие заболевания [13].

С целью понимания эффективности вакцинации против COVID-19 важно изучение не только всех аспектов формирования и поддержания иммунитета, но и факторов, влияющих на тяжесть и риск повторного заболевания при реинфекции после выздоровления SARS-CoV-2 или после вакцинации. Изучение факторов эффективности поствакцинального и постинфекционного иммунитета имеет важное значение для прогнозирования популяционной восприимчивости, моделирования передачи заболевания. В ряде работ показано, что риски возникновения повторной COVID-19, тяжелого заболевания, госпитализации и смерти различаются в зависимости от индивидуальных характеристик, немаловажной частью которых являются профессиональные риски [1, 2].

Под эффективностью вакцинации понимают степень защиты, при которой вакцина предотвращает симптоматическую или бессимптомную инфекцию в контролируемых условиях, таких как клинические испытания, т.е. насколько эффективно вакцина защищает вакцинированного в реальных условиях [14]. Привычное понимание эффективности вакцинации ассоциировалось с уровнем выработки антительного ответа на введение вакцины [6, 15–17]. Так, по данным метаанализа, опубликованного в августе 2022 г., большинство исследований было сосредоточено на результатах иммуногенности, особенно сероконверсии, основанной на измерениях связывающих антител и титрах иммуноглобулина G. В незначительном количестве исследований в клинических испытаниях основной конечной точкой была профилактика симптоматической COVID-19, тогда как в обсервационных исследованиях конечные точки были различными и включали бессимптомную инфекцию SARS-CoV-2, COVID-19, госпитализацию или смертность [16].

По данным опроса, частота возникновения COVID-19 в поствакцинальном периоде отличалась от опубликованных ранее сведений о заболеваемости. Так, по опубликованным в Lancet данным, при проведении вакцинации Спутник V ($n = 16\,501$) через 21 день после первой дозы вакцины (день введения второй дозы) у 16 (0,1%) из 14 964 участников в группе вакцинации и у 62 (1,3%) из 4902 в группе плацебо была подтверждена COVID-19; эффективность вакцины составила 91,6% (95%-й ДИ: 85,6–95,2) [8].

Эффективность защиты от госпитализации пациентов с COVID-19, вакцинированных Спутником V (анализ проведен в период доминирования «омикрона»), составила 85,9% (95%-й ДИ: 83,0–88,0%) для тех, кто получил более одной дозы, и 87,6% (95%-й ДИ: 85,4–89,5%) и 97,0% (95%-й ДИ: 95,9–97,8%) для тех, кто получил соответственно более двух или трех доз. Эффективность в случаях более тяжелых форм была выше, чем при менее тяжелых [18].

По полученным нами результатам при проведении анонимного онлайн-анкетирования медицинских сотрудников, через 21 день после введения второй дозы заболели 25 (1,1%), а в течение 5 мес после двукратного введения вакцины — 379 (16,8%). Эти данные отличались от полученных Г.Т. Сухих и др. (2022 г.) на когорте медицинских сотрудников Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени Кулакова Минздрава России [19]. Эпидемиологическая эффективность вакцин Спутник V и Спутник Лайт для профилактики COVID-19 среди сотрудников ($n = 2621$) составила 89,1% (86,9–91,0) и 81,7%

(73,1–81,5) соответственно за весь период и за период доминирования «дельты». Эпидемиологическая эффективность за весь период увеличилась до 96,5% (75,0–99,5) среди тех, кто получил три или четыре дозы вакцины [19].

Следует отметить важность проведения скринингового исследования на довакцинальном периоде с целью повышения эффективности вакцинации. Так, в исследованиях, в которых до вакцинации всем прививаемым проводили обследование методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа) и определяли уровень постинфекционного антительного ответа к вирусу, эффективность вакцин в катamnестическом наблюдении была выше 90% [3, 6].

В ряде исследований показана возможность снижения эффективности вакцинации с течением времени, а также более высокая эффективность вакцины для варианта «дельта», чем для варианта «омикрон». По данным популяционного исследования, при изучении эффективности вакцинации после первичной иммунизации двумя дозами вакцины Pfizer-BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) или mRNA-1273 (Moderna) и после бустерной дозы вакцины Pfizer-BioNTech, AstraZeneca или Moderna авторы установили: что через 20 нед после двух доз AstraZeneca не было отмечено эффекта против варианта «омикрон», тогда как эффективность вакцины после двух доз Pfizer-BioNTech составила 65,5% (95%-й ДИ: 63,9–67,0) через 2–4 нед и снизилась до 8,8% (95%-й ДИ: 7,0–10,5) через 25 нед или более. Среди вакцинированных первичного курса иммунизации AstraZeneca эффективность вакцины увеличилась до 62,4% (95%-й ДИ: 61,8–63,0) через 2–4 нед после бустерного введения Pfizer-BioNTech, прежде чем снизиться до 39,6% (95%-й ДИ: 38,0–41,1) через 10 нед или более. Среди получателей первичного курса Pfizer-BioNTech эффективность вакцины увеличилась до 67,2% (95%-й ДИ: 66,5–67,8) через 2–4 нед после бустерного введения Pfizer-BioNTech и снижалась до 45,7% (95%-й ДИ: 44,7–46,7) через 10 нед или более. Эффективность вакцины после первичного курса AstraZeneca увеличилась до 70,1% (95%-й ДИ: 69,5–70,7) через 2–4 нед после бустера Moderna и снизилась до 60,9% (95%-й ДИ: 59,7–62,1) через 5–9 нед. После первичного курса Pfizer-BioNTech бустер Moderna увеличил эффективность вакцины до 73,9% (95%-й ДИ: 73,1–74,6) через 2–4 нед, эффективность вакцины снизилась до 64,4% (95%-й ДИ: 62,6–66,1) через 5–9 нед [20].

Полученные нами результаты, отличающиеся от ранее опубликованных по отечественным вакцинам, могут быть обусловлены циркуляцией различных мутантных штаммов SARS-CoV-2 и отдаленностью от момента вакцинации.

При рассмотрении классического ответа на инфекцию предыдущее воздействие вируса гипотетически должно снизить риск повторного заражения и его тяжесть, однако SARS-CoV-2 быстро мутирует и новые варианты и субварианты заменяют старые каждые несколько месяцев [21, 22].

Выявлено, что риск повторного заражения особенно высок при варианте «омикрон», который обладает выраженной способностью обходить иммунитет от предыдущей инфекции [22, 23]. С появлением «омикрона» как варианта с дополнительными мутациями к выработанной иммунной защите медицинское сообщество вновь столкнулось с трудноуправляемой инфекцией, несмотря на созданную ранее иммунную прослойку в популяции. Не менее важными оказались данные, свидетельствующие о более

высоком риске повторного заражения у лиц, ранее перенесших новую коронавирусную инфекцию, предшествующую циркулирующим сублиниям «омикрона» [22]. Любая иммунная защита от инфекции (от повторного заражения и его тяжести) также ослабевает с течением времени от момента вакцинации / перенесенной инфекции [23]. Ухудшение здоровья вследствие первой инфекции может привести к повышенному риску неблагоприятных последствий для здоровья при повторной инфекции.

Респонденты сообщили о повышении частоты ОРВИ в течение 5 мес поствакцинального периода. Имеются свидетельства того, что клетки врожденного иммунитета значительно изменяются во время инфекции SARS-CoV-2, при этом у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается снижение общего количества моноцитов и количества и активности естественных киллеров (NK) [23].

Индивидуальные прогностические факторы тяжести течения COVID-19 полностью неясны. Установлено, что наличие онкологической, эндокринной и патологии CCC, хронической обструктивной болезни легких, прием ингибиторов АПФ и иммуносупрессивных препаратов повышают риск тяжести течения у пациентов с COVID-19 [4, 24–26]. В работе B. Bowe et al. показано, что повторная инфекция увеличивает риски смертности, госпитализации и осложнений со стороны различных органов и систем в острой фазе новой коронавирусной инфекции и в периоде реконвалесценции. Для снижения общего бремени смертности и болезней, вызванных SARS-CoV-2, необходимы стратегии профилактики повторного заражения [22]. При этом, несмотря на многие противоречия в исследованиях влияния вакцинации, зарубежными авторами получены дополнительные данные о небольшом снижении частоты симптомов постковидного синдрома среди полностью вакцинированных [27], что согласуется с недавними систематическими обзорами [28, 29].

На начальном этапе изучения эффективности проводимой вакцинации основным критерием исключения являлась перенесенная ранее COVID-19, а вакцинации подлежали только неболевшие лица, после вакцинации которых наблюдалась высокая эффективность вакцинации. Особенности новой инфекции не позволяют однозначно определить причину снижения эффективности проводимых мероприятий. Отсутствие единого мнения о взаимосвязи иммунитета, коморбиды, популяционной когорты, вакцинации и длительности иммунологической защиты в поствакцинальном периоде и риска возникновения заболевания диктует необходимость более индивидуализированно оценивать предикторы, способные снизить эффективность противоэпидемических мероприятий.

Резюме основного результата исследования

Согласно полученным нами данным, отсутствие вакцинации повышало риск возникновения заболевания. Однако у вакцинированных респондентов отмечено увеличение частоты ОРВИ в течение 5 мес поствакцинального периода. Основным отягощающим фактором, влияющим на риск возникновения в поствакцинальном периоде как коронавирусной инфекции, так и ОРВИ, является перенесенная в анамнезе COVID-19 до вакцинации.

Обсуждение основного результата исследования

Наши результаты расширяют эту базу фактических данных и показывают, что у перенесших ранее

COVID-19 еще больше увеличивается риск возникновения заболеваний.

Ограничения исследования

В исследование были включены только работающие лица, и поэтому многие данные среди лиц, находившихся на больничных листах либо уволившихся после тяжелой коронавирусной инфекции или в связи с проявлениями постковида, не были учтены. Это может ограничить интерпретацию полученных данных о факторах риска и эффективности проводимых профилактических мероприятий. Предпринятая нами попытка изучения риска возникновения COVID-19 в поствакцинальный период по данным онлайн-анкетирования при использовании различных вакцин против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений не может быть полностью экстраполирована на всю популяцию данной когорты. Однако полученные результаты расширяют знания о состоянии отдельных аспектов поствакцинального периода у сотрудников медицинских организаций.

Заключение

На фоне проводимых противоэпидемических мероприятий были достигнуты определенные успехи в борьбе с пандемией COVID-19. Однако появившиеся мутировавшие штаммы снизили эффективность вакцин. Ввиду частой генетической изменчивости вируса COVID-19 вакцины, разработанные против «уханьского» штамма, оказались недостаточно эффективными.

Проведенный нами анализ показал, что при вакцинации медицинских сотрудников необходимо учитывать индивидуальные особенности организма вакцинируемого. Важным фактором, влияющим на риск возникновения COVID-19 в поствакцинальном периоде, является наличие в анамнезе перенесенной до вакцинации новой коронавирусной инфекции, способной повысить шанс возникновения COVID-19 при наличии других факторов риска (таких как хроническая патология, возраст, курение, употребление алкоголя). Также необходимо учитывать особенности профессиональных рисков, при которых обязательная вакцинация против COVID-19 не может заменить меры личной защиты при работе. Необходимо введение персонального подхода к специфической и экстренной профилактике когорты медработников — четко собранный анамнез, проведение диагностических тестов перед вакцинацией могут способствовать повышению эффективности мероприятий, в том числе вакцинации, направленных на защиту внутри медицинского сообщества. Основные усилия научного сообщества необходимо сосредоточить не только на изучении звеньев патогенеза, но и на разработке эффективных лекарственных средств для лечения новой коронавирусной инфекции.

Полученные результаты расширяют базу фактических данных течения поствакцинального периода у сотрудников медицинских учреждений и должны быть учтены при разработке персонализированной тактики проведения вакцинации в группах риска.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа осуществлена в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.А. Медведева — концепция научного исследования, поиск, сбор, анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста; К.А. Зыков — концепция научного исследования, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Г.Г. Марьян — концепция научного исследования, редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; А.А. Плоскирева — критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи; О.А. Свитич — редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; А.Н. Каира — редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

ального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; Д.А. Назаров — критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; И.О. Волынков — критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; А.А. Кузин — редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; А.В. Кубышкин — редактирование текста, пересмотр ряда фрагментов рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; А.В. Тутьян — редактирование текста, пересмотр ряда фрагментов рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; В.В. Береговых — редактирование текста, пересмотр ряда фрагментов рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Т.А. Чеботарева — редактирование текста, пересмотр ряда фрагментов рукописи, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под ред. И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. — М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. — 132 с. [New coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: guidelines. Bukhtiyarova IV, Gorblyansky YuYu. (eds). Moscow: AMT, FGBNU "НИИ МТ", Media Sfera; 2021. (In Russ).]
2. Weekly Epidemiological Update on COVID-19 — 20 April 2023. 139 ed. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--20-april-2023>
3. WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. 2022 Jun. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
4. Костинов М.П., Полищук В.Б., Свитич О.А., и др. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Группа МДВ, 2022. — 175 с. [Kostinov MP, Polishchuk VB, Svitich OA, et al. Vaccine prevention of COVID-19 in patients with comorbid diseases: a guide for physicians. Kostinov MP. (ed.). Moscow: MDV Group; 2022. (In Russ).]
5. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(11):2032–2040. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>
6. Rammauro F, Carrión F, Olivero-Deibe N, et al. Humoral immune response characterization of heterologous prime-boost vaccination with CoronaVac and BNT162b2. *Vaccine*. 2022;40(35):5189–5196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.023>
7. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.Б., Шахтахтинская Ф.Ч., и др. Эффективность и безопасность иммунизации пептидной вакциной для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное исследование среди медицинских работников // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 83–94. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Shakhhtakhtinskaya FCh, et al. Efficacy and Safety of Peptide Vaccine in Prevention of SARS-CoV-2 Infection: Prospective Study among Healthcare Professionals. *Current Pediatrics*. 2022;21(2):83–94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386>
8. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
9. Andryukov BG, Besednova NN, Kuznetsova TA, et al. Laboratory-Based Resources for COVID-19 Diagnostics: Traditional Tools and Novel Technologies. A Perspective of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2021;11(1):42. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11010042>
10. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 340 с. [On the state of the sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2023. 340 p. (In Russ).] Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (accessed: 14.06.2023).
12. Введение в медицинскую статистику с основами эпидемиологического анализа: учеб. пособие / под ред. Н.Д. Ющука, Н.Б. Найговзиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 192 с. [Introduction to medical statistics with the basics of epidemiological analysis: textbook. Yushchuk ND, Naygovzina NB. (eds). Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 192 p.] Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970460474.html> (accessed: 12.20.2023).
13. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>
14. Kreuzberger N, Hirsch C, Andreas M, et al. Immunity after COVID-19 vaccination in people with higher risk of compromised immune status: a scoping review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD015021. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015021>
15. Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю., и др. Сравнительная оценка эффективности и иммуногенности вакцин «Гам-КОВИД-Вак» и «КовиВак» против вируса SARS-CoV-2 // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — № 12. — С. 82–87. [Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Comparative assessment of efficacy and immunogenicity of Gam-COVID-Vac and CoviVac vaccines against SARS-CoV-2. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):82–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222512182>

16. Dörr R. Protecting healthcare personnel and patients over 3 years of COVID-19: Effective protection by masks and hygiene: What else was effective? *Herz*. 2023;48(3):190–194. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-023-05169-3>
17. Narowski TM, Raphael K, Adams LE, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine induces robust specific and cross-reactive IgG and unequal neutralizing antibodies in naive and previously infected people. *Cell Rep*. 2022;38(5):110336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110336>
18. Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):938. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10060938>
19. Sukhikh GT, Pripitnevich TV, Ogarkova DA, et al. Sputnik Light and Sputnik V Vaccination Is Effective at Protecting Medical Personnel from COVID-19 during the Period of Delta Variant Dominance. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(11):1804. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10111804>
20. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532–1546. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
21. Burkholz S, Rubsamen M, Blankenberg L, et al. Increasing Cases of SARS-CoV-2 Omicron Reinfection Reveals Ineffective Post-COVID-19 Immunity in Denmark and Conveys the Need for Continued Next-Generation Sequencing. *Public and Global Health*; 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.13.22279912>
22. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. 2022;28(11):2398–2405. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>
23. Brueggeman JM, Zhao J, Schank M, et al. Trained Immunity: An Overview and the Impact on COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:837524. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837524>
24. Primorac D, Vrdoljak K, Brlek P, et al. Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2022;13:848582. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>
25. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*. 2022;376(6593):eabn4947. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abn4947>
26. Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, et al. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front Immunol*. 2020;11:1748. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01748>
27. Thaweethai T, Joley SE, Karlson EW, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2023;329(22):1934–1946. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>
28. Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ, et al. Long COVID risk and pre-COVID vaccination: an EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *medRxiv*. 2022:2022.10.06.22280795. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.10.06.22280795>
29. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020–21, Israel. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00526-5>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Медведева Евгения Александровна, к.м.н. [*Evgeniya A. Medvedeva*, MD, PhD]; адрес: 125284, Москва, ул. Солянка, д. 14, стр. 3, корп. 212 [address: 14 bldg 3-212 Solyanka str., 125284, Moscow, Russia]; e-mail: evgeniya0103med@yandex.ru, SPIN-код: 7164-3821, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7786-3777>

Зыков Кирилл Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Kirill A. Zykov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: kiriliaz@inbox.ru, SPIN-код: 6269-7990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Antonina A. Ploskireva*, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail: zdk@pcr.ru, SPIN-код: 1364-1257, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Марьин Герман Геннадьевич, д.м.н., профессор, доцент [*Herman G. Marin*, MD, PhD, Professor, Assistant Professor]; e-mail: ger-marin@yandex.ru, SPIN-код: 4205-1746, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>

Свитич Оксана Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Oksana A. Svitich*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: svitichoa@yandex.ru, SPIN-код: 8802-5569, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Каира Алла Николаевна, д.м.н., профессор [*Alla N. Kaira*, MD, PhD, Professor]; e-mail: allakaira@inbox.ru, SPIN-код: 5207-4570, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9378-6414>

Кузин Александр Александрович, д.м.н., профессор [*Alexander A. Kuzin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: paster-spb@mail.ru, SPIN-код: 6220-1218, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9154-7017>

Назаров Дмитрий Александрович, заместитель главного врача по лечебной работе [*Dmitry A. Nazarov*, MD]; e-mail: kardiohirurg@mail.ru, SPIN-код: 8830-3003, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2925-1527>

Волышков Игорь Олегович, начальник санитарно-эпидемиологического отделения [*Igor O. Volynkov*]; e-mail: gvkgsed@rambler.ru, SPIN-код: 9936-9140, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3276-7372>

Кубышкин Анатолий Владимирович, д.м.н., профессор [*Anatoly V. Kubyshkin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru, SPIN-код: 6797-9631, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Береговых Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: beregovykh@presidium.ras.ru, SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Тутельян Алексей Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexey V. Tutelyan*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: bio-tav@yandex.ru, SPIN-код: 8150-2230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

Чеботарева Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор [*Tatyana A. Chebotareva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: t_sheina@mail.ru, SPIN-код: 1053-8790, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина,
С.А. Ивянский, А.В. Краснополяская,
Д.О. Владимиров, Т.С. Шаблинова, Е.Н. Тягушева

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
Саранск, Российская Федерация

Электрическая нестабильность миокарда у детей и подростков

В настоящее время не вызывает сомнения актуальность проблемы электрической нестабильности миокарда в детской кардиологии. Определение различных показателей электрической нестабильности миокарда, являющихся предикторами жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти, представляет недостаточно разработанную задачу не только для специалистов по функциональной диагностике, но и педиатров, неонатологов, детских кардиологов и врачей других специальностей. Такие неинвазивные методы исследования, как электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, доступные практически во всех детских лечебно-профилактических учреждениях, довольно информативны в плане выявления электрофизиологической неоднородности миокарда как предиктора внезапной сердечной смерти, что особенно важно у детей из групп риска, а также юных спортсменов. Таким образом, определение показателей электрической нестабильности миокарда представляет большой интерес, является перспективным направлением в современной клинической практике, позволяющим прогнозировать риск развития фатальных аритмий у детей и подростков.

Ключевые слова: электрическая нестабильность миокарда, дети, ЭКГ, QT-интервал, вариабельность ритма

Для цитирования: Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Ивянский С.А., Краснополяская А.В., Владимиров Д.О., Шаблинова Т.С., Тягушева Е.Н. Электрическая нестабильность миокарда у детей и подростков. Вестник РАМН. 2024;79(1):52–59. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13996>

52

Введение

Проблема электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) актуальна не только в современной фундаментальной медицине, но и в клинической практике [1]. Единого общепринятого определения данного понятия не существует до сих пор. С течением времени менялись представления о данном феномене и его значении в практической кардиологии, при этом представители российской кардиологической школы внесли существенный вклад в их развитие [2].

ЭНМ — стереотипная реакция сердца на воздействие различных триггерных факторов, заключающаяся в изменении электрофизиологических свойств миокарда, которая клинически характеризуется различной степенью риска развития нарушений ритма, в том числе фатальных, и в последние десятилетия данный феномен

активно изучается в педиатрии [3, 4]. В основе ЭНМ и жизнеугрожающих аритмий у детей и подростков могут лежать как структурные заболевания сердца (миокардиты, кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца и др.), так и врожденные или приобретенные нарушения структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов и/или экстракардиальные воздействия (вегетативная дисфункция, электролитный дисбаланс, гипоксия и гипоксемия, лекарственные и токсические воздействия и др.) [5, 6].

Клинико-патологическое значение ЭНМ заключается не только в констатации уже существующих нарушений образования и проведения импульса, но и в прогнозировании риска возникновения жизнеопасных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС). Для детей и лиц молодого возраста ВСС — довольно редкое явление (около 0,5–2,5 на 100 тыс.

L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, S.A. Ivyansky, A.V. Krasnopolskaya,
D.O. Vladimirov, T.S. Shablinova, E.N. Tyagusheva

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Electrical Instability of the Myocardium in Children and Adolescents

Currently, there is no doubt that the problem of electrical instability of the myocardium in pediatric cardiology is relevant. The determination of various indicators of electrical instability of the myocardium, which are predictors of life-threatening rhythm disorders and sudden cardiac death, presents an underdeveloped task not only for functional diagnostics specialists, but also for pediatricians, neonatologists, pediatric cardiologists and doctors of other specialties. Non-invasive research methods such as electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring (HM ECG), available in almost all pediatric treatment and prevention institutions, are quite informative in terms of detecting electrophysiological heterogeneity of the myocardium as a predictor of sudden cardiac death, which is especially important in children at risk, as well as young athletes. Thus, the determination of indicators of electrical instability of the myocardium is of great interest, it is a promising direction in modern clinical practice, allowing to predict the risk of developing fatal arrhythmias in children and adolescents.

Keywords: rhythm disturbances, children, electrocardiography, QT interval, rhythm variability

For citation: Balykova LA, Shirmankina MV, Ivyansky SA, Krasnopolskaya AV, Vladimirov DO, Shablinova TS, Tyagusheva EN. Electrical Instability of the Myocardium in Children and Adolescents. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):52–59. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13996>

Таблица 1. ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда

Нарушение деполяризации	Нарушение реполяризации
Снижение амплитуды QRS	Феномен ранней реполяризации желудочков
Высокий вольтаж комплекса QRS	Трансмуральная дисперсия реполяризации
Фрагментированный QRS	Макро- и микроальтернация зубца Т
Поздние потенциалы желудочков	Укорочение интервала QT и QTc
Пространственный угол между векторами QRS и Т (QRS-T)	Удлинение интервала QT и QTc
Бругада-паттерн I типа	Дисперсии интервала QT (QTd)
Эпсилон-волна	QT-динамика
Патологический зубец Q	
Блокада левой ножки пучка Гиса	
Нарушение функции автономной нервной системы	
Турбулентность сердечного ритма	
Вариабельность сердечного ритма	

человеко-лет), при этом у детей имеются два возрастных пика распространенности — возраст до 1 года и подростковый период [7, 8]. По данным главного детского кардиолога ФМБА России профессора Л.М. Макарова, в Российской Федерации на 100 тыс. учеников ежегодно приходится 1,4 внезапной смерти, что сопоставимо с частотой остановок сердца и ВСС в школах Европы и Америки (в среднем — 1,1 на 100 тыс. обучающихся в год, из которых почти половина была подвергнута успешной реанимации) [9, 10].

М. Ackerman et al. считают, что стратегия профилактики ВСС у детей и лиц молодого возраста должна включать не только доступность сердечно-легочной реанимации (в том числе автоматических наружных дефибрилляторов как основной меры помощи) и идентификацию пациентов высокого риска (с кардиомиопатиями и каналопатиями, врожденными пороками сердца и первичной легочной гипертензией, с семейной историей ВСС и/или признаками ЭНМ, а также профессиональных атлетов), но и программы массового кардиоваскулярного скрининга [11], которые, помимо сбора анамнеза и физического обследования, должны включать, как минимум, стандартную ЭКГ. В настоящее время известны различные ЭКГ-маркеры ЭНМ, обсуждаемые как предикторы ВСС, которые включают нарушения де- и реполяризации, однако ни один из них не обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью [12]. Для выявления ЭНМ могут также использоваться холтеровское мониторирование ЭКГ, электрофизиологическое исследование сердца, ЭКГ высокого разрешения (в том числе сигнал-усредненная ЭКГ) и дисперсионное картирование [13, 14]. Однако далеко не для всех маркеров ЭНМ приняты международные консенсусы по стандартам измерения и клинической интерпретации. Более того, в педиатрической практике общепринятые нормативы показателей ЭНМ отсутствуют, что обосновывает актуальность обзора данных современной литературы по рассматриваемой проблеме [15].

До настоящего времени нет общепринятой классификации ЭНМ, однако ЭКГ-маркеры электрофизиологической неоднородности миокарда можно условно подразделить на изменения процессов реполяризации, процессов деполяризации и изменения функции автономной нервной системы (табл. 1).

Поиск литературных источников для настоящего обзора проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, UpToDate, MEDLINE. Ключевыми словами для поиска были: «myocardial electrical instability», «T-wave alternance», «QT interval», «QT dispersion», «heart rate variability», «arrhythmic risk».

Нарушения деполяризации

Снижение амплитуды QRS (рис. 1), по данным исследования М. Merlo et. al., связано с тяжелыми исходами у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Так, снижение амплитуды зубца S в отведении V2 ($p < 0,01$) и зубца R в отведении III ($p < 0,01$) было связано с миокардиальным фиброзом и являлось предиктором ВСС и жизнеугрожающих нарушений ритма [16]. С другой стороны, высокий вольтаж комплекса QRS и высокие показатели индекса Соколова–Лайона (отражающие выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка) связаны с более высокой смертностью при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у детей [17].

К числу ЭКГ-предикторов ЭНМ относится также продолжительность QRS, увеличение которой на каждые 27 мс сопровождается повышением риска ВСС на 27% [18]. Эти данные были недавно подтверждены в крупном популяционном исследовании, где было показано,

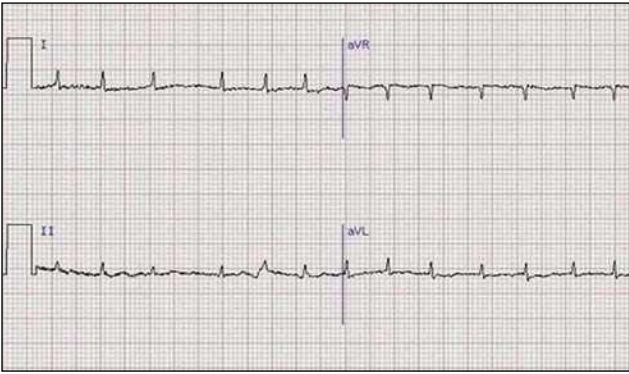


Рис. 1. Снижение амплитуды QRS у ребенка с миокардитом

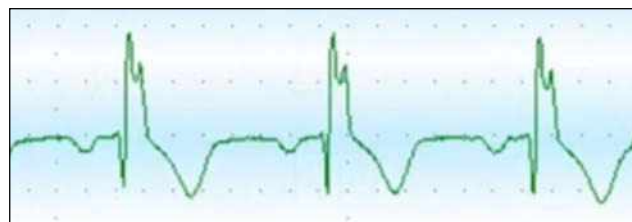


Рис. 2. Фрагментированный QRS (fQRS)



Рис. 3. Эпсилон-волна

что уширение QRS ассоциировалось с ВСС даже с большей статистической значимостью по сравнению с интервалами QTc и JTc [19].

У педиатрических пациентов также был продемонстрирован риск развития тяжелых желудочковых аритмий при уширении комплекса QRS при ДКМП, тетраде Фалло и других врожденных пороках сердца [20, 21].

Еще одним важным ЭКГ-феноменом является *фрагментированный QRS (fQRS)* (рис. 2), отражающий замедленное или беспорядочное проведение импульса вокруг очагов фиброза, аневризм или очагов локального нарушения сократимости левого желудочка. Фрагментированный QRS является предиктором тяжелых нарушений ритма и ВСС в общей популяции, а также фатальных аритмических событий и сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями [22, 23]. Так, в исследовании Y. Kong et al. в группе детей с ДКМП с fQRS фракция выброса левого желудочка была ниже, а частота встречаемости нарушений ритма — выше (36,0 против 7,9%; $p < 0,01$), чем в группе детей с ДКМП без fQRS [24]. Кроме того, fQRS играет важную роль в качестве диагностического и прогностического инструмента у детей с каналопатиями и органическими болезнями сердца, в частности с миокардитами [25].

К ЭКГ-маркерам ЭНМ относится также *пространственный угол между векторами QRS и T (QRS-T)*, отражающий гетерогенность периода перехода от фазы деполяризации к фазе реполяризации. В отсутствие патологических изменений в миокарде угол QRS-T находится в пределах $0-60^\circ$, а его значение более 105° является маркером желудочковых тахикардий, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ВСС [26]. У детей с кардиомиопатиями угол QRS-T $> 120^\circ$, наряду с повышенными уровнями биохимических маркеров повреждения миокарда и более высокой степенью сердечной недостаточности, ассоциировался с риском неблагоприятных исходов [27].

Поздние потенциалы желудочков представляют собой высокочастотные потенциалы низкой амплитуды, возникающие в конечном отделе комплекса QRS или сегмента ST, отражающие ЭНМ. В основе данного электрофизиологического феномена лежит механизм micro re-entry в участках с локальной задержкой проведения возбуждения (зона ишемии миокарда, местные нарушения электролитного баланса, повышения активности симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем). Предложены следующие критерии диагностики поздних потенциалов желудочков при использовании частотного фильтра 40–250 Гц: Tot QRSF ≥ 90 мс; LAS40 ≥ 32 мс; RMS40 ≤ 31 мкВ [28]. Исследования по оценке поздних потенциалов желудочков у детей единичны и в большинстве случаев базируются на их регистрации методом холтеровского мониторирования [29].

R. Zou et al. показано, что у детей с вазовагальным обмороком поздние потенциалы желудочков могут быть маркерами аритмогенного риска [30]. Поздние потенци-

алы чаще наблюдались у детей с пролапсом митрального клапана, чем у здоровых ($p < 0,0001$), а также у детей с пролапсом, страдающих желудочковыми аритмиями, по сравнению с детьми без аритмий ($p < 0,02$). Чувствительность поздних потенциалов желудочков для определения аритмического риска была низкой (52%), но специфичность — высокой (90%) [31].

Эпсилон-волна (рис. 3) — положительное отклонение низкой амплитуды в конце комплекса QRS в отведениях V1–V4, служит проявлением поздней деполяризации стенки миокарда правого желудочка (способной вызывать желудочковые аритмии по типу re-entry) вследствие фиброзно-жировой инфильтрации и рассматривается как критерий диагностики аритмогенной кардиомиопатии (дисплазии) правого желудочка. Однако в последнее время ее абсолютная диагностическая ценность была поставлена под сомнение [32].

Нарушения реполяризации

Феномен ранней реполяризации (рис. 4) на ЭКГ характеризуется элевацией J-волны $\geq 0,1$ мВ (в точке J_r) и наличием зазубрины/волны соединения на нисходящей части зубца R более чем в двух отведениях (исключая V1–V3), где продолжительность QRS составляет < 120 мс. Распространенность и прогностическое значение феномена ранней реполяризации у детей и подростков четко не определены, хотя большинство ученых считают, что это доброкачественное явление [29]. У взрослых обсуждается возможная связь ранней реполяризации с идиопатической фибрилляцией желудочков и повышением риска ВСС [33].

В качестве маркера ЭНМ рассматривается *интервал от пика зубца T до его окончания (Tp–Te)*, связанный с трансмуральной дисперсией реполяризации (вследствие разной продолжительности потенциала действия клеток эпи- и эндокарда) и риском развития жизнеугрожающих аритмий. Так, в исследовании M. Türe et al. удлинение Tp–Te-макс и увеличение отношения Tp–Te/QT были свя-



Рис. 4. Феномен ранней реполяризации желудочков у здорового подростка

заны с повышенным риском развития летального исхода у детей с ДКМП [34]. В то время как в другом большом проспективном исследовании у взрослых связи между удлинением интервала Тр–Те и риском развития ВСС не выявлено ($p = 0,231$) [35].

Альтернация зубца Т (Twa) — это изменение морфологии (формы, амплитуды и полярности) зубца Т в нескольких последовательных кардиоциклах в одном отведении. При холтеровском мониторинге у трети здоровых детей и подростков встречаются преходящие изменения зубца Т. В основе феномена Twa лежат изменения в регуляции уровня внутриклеточного кальция и его взаимодействия с поздним калиевым током, что приводит к изменению продолжительности потенциала действия и может предрасполагать к развитию желудочковых аритмий [36].

М.Е. Alexander et al. исследовали альтернацию Twa у 304 детей с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы при проведении тредмил-теста, при этом значительная Twa была зарегистрирована у 24 (7%) пациентов, в том числе у 19 пациентов с высоким риском осложнений [37]. В исследовании Л.М. Макарова и др. представлены результаты обследования 68 здоровых детей и 85 детей с сердечно-сосудистой патологией, при этом значения Twa у 94% здоровых детей не превышали 55 мкВ, а у 20–50% детей с кардиальной патологией значения Twa превышали 55 мкВ [38].

Микроальтернация — почти незаметное изменение амплитуды зубца Т интенсивностью до одной миллионной доли вольта. Особенностью анализа микровольтной альтернации зубца Т является ее оценка преимущественно в ходе нагрузочных проб, в условиях фармакологических стресс-тестов или электрокардиостимуляции. Финское сердечно-сосудистое исследование (FINCAVAS) включало 3600 пациентов с сохранной функцией левого желудочка, которые были направлены на рутинное тестирование с физической нагрузкой и проанализированы на предмет Twa. Результаты показали, что микровольтная Twa связана с увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты ВСС. Более высокие значения Twa указывали на больший риск [39].

Согласно метаанализу при проведении амбулаторной ЭКГ, группа с положительным Twa имела более чем 7-кратный риск ВСС [40]. А у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT микровольтная Twa ассоциировалась с риском желудочковой тахикардии torsado de pointes (TdP) [6].

Интервал QT представляет собой время между началом деполяризации желудочков и окончанием реполяризации. Интервал QT, его дисперсию, а также производные — скорректированные по частоте сердечных сокращений интервалы QT и JT (соответственно QTc и JTC) считают самыми широко известными маркерами ЭНМ, удлинение которых ассоциируется с повышенным риском развития фатальных аритмических событий, в частности желудочковой тахикардии TdP, фибрилляции желудочков и ВСС [41]. Длительность интервала QT индексируют к частоте сердечных сокращений с помощью различных формул, из которых наиболее надежна и широко используется: $\text{Basett} \times \text{QTc} = \text{QT}/\text{RR}^{1/2}$, а продолжительность интервала QTc более 440 мс на стандартной ЭКГ является нефизиологической в любом возрасте и требует исключения врожденного или приобретенного синдрома удлиненного интервала QT (рис. 5) [42].

У спортсменов продолжительность интервала QT выше, чем у нетренированных. При обследовании

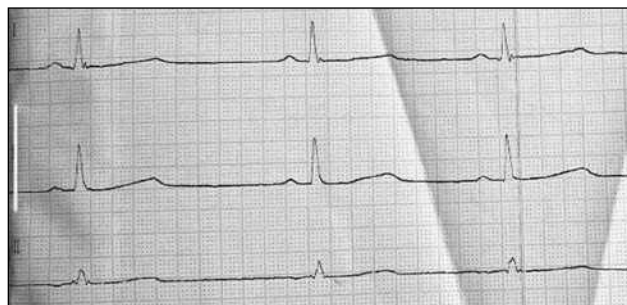


Рис. 5. ЭКГ ребенка с удлинением интервала QTc (QTc 469 мс)

2000 элитных молодых атлетов S. Basavarajiah et al. выявили удлинение интервала QT выше 460 мс в 0,35% случаев и интервала QTc свыше 500 мс — у 0,15% спортсменов. При этом только у одного атлета была выявлена мутация в гене *KCNQ1*, отвечающем за развитие синдрома удлиненного интервала QT. Авторы рекомендуют исключать наследственный синдром удлиненного интервала QT у спортсменов, имеющих интервал QTc более 500 мс [43]. Американские специалисты рекомендуют проводить дополнительные обследования при удлинении интервала QTc у спортсменов более 470 мс у мужчин и более 480 — у женщин, тогда как европейские рекомендации в данном случае более осторожны: интервал QTc у мужчин не должен превышать 440 мс, а у женщин — 460 мс [44].

В совместном со специалистами Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий ФМБА исследовании нами показано, что в ранний период ортостаза происходит укорочение интервала QT и удлинение QTc, при продолжительности которого более 500 мс высоковероятным является диагноз врожденного синдрома удлиненного интервала QT (чувствительность — 73%; специфичность — 93%) [45].

Нормы реакции интервала QT и некоторых его производных на физическую нагрузку, к сожалению, не разработаны. В наших наблюдениях на здоровых подростках 11–15 лет максимальная продолжительность интервала QTc регистрировалась на первой ступени велоэргометрии и не превышала 450 мс у мальчиков и 460 мс у девочек, а в периоде раннего восстановления возвращалась к исходному уровню (не более 450 мс) [46].

Увеличение **дисперсии интервала QT (QTd)** — разницы между максимальным и минимальным интервалом QT — продемонстрировано при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, увеличение QTd отмечается при сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии и имеет прогностическое значение у пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда с риском жизнеугрожающих аритмий [47].

В исследовании The Strong Heart Study прогностическое значение дисперсии QTc было оценено у 1839 пациентов, наблюдаемых в течение $3,7 \pm 0,9$ года. При этом смертность от кардиоваскулярных заболеваний увеличивалась на 34% на каждые 17 мс увеличения дисперсии QTc. В многомерном анализе дисперсия QTc > 58 мс (95-й перцентиль в популяции здоровых людей) была связана с 3,2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности (95%-й ДИ: 1,8–5,7) [48].

В одноцентровом ретроспективном исследовании S. Chen et al. ($n = 137$) было показано, что у детей с ДКМП и жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма имели более значительное удлинение QTc

(488 ± 96 против 453 ± 52 мс; $p < 0,05$) и дисперсии интервала QT ($p < 0,05$) [49]. Однако в другом исследовании, включающем взрослых пациентов с ДКМП, QTd не имел особого значения для стратификации кардиального риска [50], поэтому роль QTd как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией требует дальнейшего изучения. Вероятно, только сильно аномальные значения (> 100 мс) потенциально могут иметь практическое значение [51].

Одним из новых показателей для оценки электрической нестабильности миокарда является метод, называемый «QT-динамика», который оценивает адаптацию интервала QT к частоте сердечных сокращений в ходе холтеровского мониторирования. Метод использует вычисление трех параметров: коэффициента корреляции (r), коэффициента линейной регрессии aX (отражающего скорость укорочения интервала QT на тахикардии и удлинения на брадикардии) и коэффициента сдвига (Intercept QT/RR) [52]. В исследовании, проведенном L. Makarov et al., показано значительное снижение корреляции QT/RR в 1-й день после рождения с нормализацией к 3–4-му дню и возрастание на этом фоне slope QT/RR, что указывает на наличие ЭНМ новорожденного на фоне адаптации к новым условиям существования [53].

Одним из методов оценки ЭНС выступает *турбулентность ритма сердца*, проявляющаяся в виде краткосрочных изменений продолжительности сердечного цикла (первоначально — укорочением, а затем — восстановлением до исходных значений) после желудочковой экстрасистолы. Патологическая турбулентность ритма сердца свидетельствует о нарушении барорецепторного контроля и имеет высокую прогностическую значимость. В.А. Макаровой и И.В. Леонтьевой установлено, что патологические значения турбулентности ритма сердца у детей с ГКМП ассоциировались с наличием «больших» факторов риска ВСС (синкопе, неустойчивая желудочковая тахикардия и др.). Авторы предположили, что турбулентность ритма сердца может быть дополнительным предиктором неблагоприятного прогноза ГКМП у детей [54].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) — метод, позволяющий количественно оценить влияние вегетативной нервной системы на работу сердца. Известно, что высокие уровни ВСР в целом свидетельствуют о достаточном уровне парасимпатического контроля, которые характерны для здорового человека, а низкие — о вегетативной дисфункции вследствие гиперсимпатикотонии и/или уменьшения влияния n.Vagus. За последнее десятилетие было опубликовано много работ, констатирующих нарушение ВСР при различной сердечно-сосудистой патологии [55]. В метаанализе S. Hillebrand et al. было показано, что у пациентов с низкой ВСР риск сердечно-сосудистых заболеваний на 32–45% выше, чем у лиц с высокой ВСР. Более того, авторами продемонстрировано, что низкая ВСР связана с развитием сердечно-сосудистых болезней у ранее здоровых лиц [56].

В современных серийных системах холтеровского мониторирования выделяют два основных вида анализа ВРС — временной (Time Domain) и спектральный (Frequency Domain). Интерпретация параметров ВРС у детей имеет свои особенности. Во время роста ребенка ВРС постепенно возрастает. Исследования показали, что большинство показателей ВРС (индексы iR-R, SDNN, RMSSD и HF) у новорожденных и детей раннего

возраста находятся на самом низком уровне и с возрастом постепенно повышаются [57].

Кроме того, доказано, что наличие ожирения (низкой физической активности и/или метаболических нарушений) связано с более низкой ВСР, а регулярные физические упражнения и активный образ жизни — напротив, с повышением ВСР у подростков независимо от их состояния питания [58].

N. Ling et al. установили, что у детей с вирусным миокардитом имеет место снижение вариабельности сердечного ритма, но оно особенно выражено у пациентов с желудочковыми аритмиями по отношению как к контрольной группе, так и к больным миокардитом без нарушений ритма [59]. У 53 подростков и молодых взрослых с ГКМП и известными маркерами риска ВСС было обнаружено снижение временных и спектральных показателей ВСР и увеличение соотношения LF/HF, свидетельствовавшее о повышенной симпатической активности с ВСС. Однако в ходе многофакторного логистического регрессионного анализа в данной когорте авторам не удалось доказать значение ВСР как независимого предиктора неблагоприятного исхода [60].

Для комплексного определения ЭНМ предложен модифицированный метод оценки «электрической добротности сердца», который может быть использован для оценки состояния сердечно-сосудистой системы независимо от возраста и пола.

Рассчитывается показатель как отношение

$$(aR/aT) : (QT/QRS),$$

где aR и aT — амплитуда зубцов R и T; QT — интервал QT; QRS — комплекс QRS.

Снижение показателя может свидетельствовать о выраженной электрической нестабильности миокарда [61].

Заключение

В настоящее время проблема определения электрической нестабильности миокарда не потеряла свою актуальность в клинической практике. Оценка данного показателя не только играет роль предиктора жизнеугрожающих аритмий, ВСС, но и является важным аспектом в стратификации риска пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Л.А. Балыкова — идея и концепция обзора, написание текста, сбор источников, редактирование; М.В. Ширманкина — написание текста, сбор источников; С.А. Ивянский — написание текста, сбор источников; А.В. Краснополянская — написание текста, сбор источников; Д.О. Владимиров — написание текста, сбор источников; Т.С. Паршина — написание текста, сбор источников; Е.Н. Тягушева — написание текста, сбор источников. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Münkler P, Klatt N, Scherschel K, et al. Repolarization indicates electrical instability in ventricular arrhythmia originating from papillary muscle. *Europace*. 2023;25(2):688–697. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac126>
- Vorobiev AP, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Digital Electrocardiographic System for Assessing Myocardial Electrical Instability: Principles and Applications. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;12(6):15–19. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.02>
- Karpuz D, Hallıoğlu O, Yılmaz DÇ. Increased microvolt T-wave alternans in children and adolescents with Eisenmenger syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(5):303–310. doi: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.60487>
- Moghadam EA, Hamzehlou L, Moazzami B, et al. Increased QT Interval Dispersion is Associated with Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease. *Oman Med J*. 2020;35(1):e88. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2020.06>
- Линяева В.В., Леонтьева И.В., Павлов В.И., и др. Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 2. [Linyeva V.V., Leonteva IV, Pavlov VI, et al. Biochemical and electrophysiological markers of myocardial instability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(2). (In Russ.)]
- Takasugi N, Goto H, Takasugi M, et al. Prevalence of Microvolt T-Wave Alternans in Patients with Long QT Syndrome and Its Association with Torsade de Pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(2):e003206. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003206>
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441–2452. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510687>
- Winkel BG, Risgaard B, Sadjadieh G, et al. Sudden cardiac death in children (1–18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J*. 2014;35(13):868–875. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs09>
- Макаров Л.Н., Комолятова В.Н., Киселева И.И., и др. Остановки сердца и внезапная смерть детей в школах // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 180–186. [Makarov LM, Kiseleva II, Komolyatova VN, et al. Cardiac arrests and sudden death of children in schools. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(6):180–186. (In Russ.)]
- Monda E, Lioncino M, Rubino M, et al. The Risk of Sudden Unexpected Cardiac Death in Children: Epidemiology, Clinical Causes, and Prevention. *Heart Fail Clin*. 2022;18(1):115–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.002>
- Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden Cardiac Death in the Young. *Circulation*. 2016;133(10):1006–1026. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020254>
- Chugh SS. Einthoven and electrical risk: Value of the electrocardiogram to predict sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(1):61–63. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.13360>
- Hassanzadeh M, Mardani E, Hosseinpour A, et al. Signal averaged ECG in patients with early repolarization. *J Arrhythm*. 2021;37(2):432–437. doi: <https://doi.org/10.1002/joa3.12523>
- Duca ȘT, Roca M, Costache AD, et al. T-Wave Analysis on the 24 h Holter ECG Monitoring as a Predictive Assessment of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction: A Literature Review and Future Perspectives. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1155. doi: <https://doi.org/10.3390/life13051155>
- Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility — consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1309–1324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029>
- Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):317–324. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.16>
- Östman-Smith I. What Aspects of Phenotype Determine Risk for Sudden Cardiac Death in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):124. doi: <https://doi.org/10.3390/jcdd9050124>
- Kurl S, Makikallio TH, Rautaharju P, et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012;125(21):2588–2594. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577>
- Tikkanen JT, Kentta T, Porthan K, et al. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population. *Heart Rhythm*. 2022;19(8):1297–1303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.04.016>
- Dao DT, Hollander SA, Rosenthal DN, et al. QRS prolongation is strongly associated with life-threatening ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):1013–1019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.06.007>
- Bassareo PP, Mercuro G. QRS Complex Enlargement as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients Affected by Surgically Treated Tetralogy of Fallot: A Comprehensive Literature Review and Historical Overview. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:782508. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/782508>
- Toukola T, Junttila MJ, Holmström LTA, et al. Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(1):55–60. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.13341>
- Zhao L, Lu J, Cui ZM, et al. Changes in left ventricular synchrony and systolic function in dilated cardiomyopathy patients with fragmented QRS complexes. *Europace*. 2015;17(11):1712–1719. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euu408>
- Kong Y, Song J, Kang IS, et al. Clinical Implications of Fragmented QRS Complex as an Outcome Predictor in Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(2):255–263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02473-1>
- Ferrero P, Piazza I. QRS fragmentation in children with suspected myocarditis: a possible additional diagnostic sign. *Cardiol Young*. 2020;30(7):962–966. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951120001262>
- Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1357–1364. doi: [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00203-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00203-3)
- Luczak-Wozniak K, Obszajczyk K, Niszczota C, et al. Electrocardiographic Parameters Associated with Adverse Outcomes in Children with Cardiomyopathies. *J Clin Med*. 2022;11(23):6930. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11236930>
- Богатырева М.М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2018. — Т. 6. — № 20. — С. 4–14. [Bogaty'reva MM-B. Pozdnie potencialy' zheludochkov: znachimost' v klinicheskoy praktike. *Mezhdunarodny' zhurnal serdca i sosudisty'x zabolevanij*. 2018;6(20):4–14. (In Russ.)]
- Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование*. — 4-е изд. — М.: Медпрактика-М, 2017. — 502 с. [Makarov LM. *Kholterovskoe monitorirovanie*. 4-e izd. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 502 p. (In Russ.)]
- Zou R, Li Y, Wu L, et al. The ventricular late potentials in children with vasodepressor response of vasovagal syncope. *Int J Cardiol*. 2016;220:414–416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.230>

31. Bobkowski W, Siwińska A, Zachwieja J, et al. A prospective study to determine the significance of ventricular late potentials in children with mitral valvar prolapse. *Cardiol Young*. 2002;12(4):333–338. doi: <https://doi.org/10.1017/s1047951100012920>
32. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e021987. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021987>
33. Mellor G, Nelson CP, Robb C, et al. The Prevalence and Significance of the Early Repolarization Pattern in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(6):e003960. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.003960>
34. Türe M, Balık H, Akin A, et al. The relationship between electrocardiographic data and mortality in children diagnosed with dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):813–819. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03569-9>
35. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, et al. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(4):690–696. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000356>
36. Aro AL, Kenttä TV, Huikuri HV. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(1):37–40. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2015.28.1>
37. Alexander ME, Cecchin F, Huang KP, et al. Microvolt t-wave alternans with exercise in pediatrics and congenital heart disease: limitations and predictive value. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(7):733–741. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00427.x>
38. Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010;15(2):138–144. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2010.00354.x>
39. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2332–2337. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm271>
40. Quan XQ, Zhou HL, Ruan L, et al. Ability of ambulatory ECG-based T-wave alternans to modify risk assessment of cardiac events: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;4:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-198>
41. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, et al. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):16–25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>
42. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. — 3-е изд. — М.: Медпрактика-М, 2013. — 695 с. [Makarov LM. *EKG v pediatrii*. 3-e izd. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 695. (In Russ.)]
43. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, et al. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2944–2949. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm404>
44. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31(2):243–259. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp473>
45. Комолотова В.Н., Макаров Л.М., Киселева И.И., и др. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT // *Медицинский алфавит*. — 2019. — Т. 2. — № 21. — С. 18–21. [Komoliatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval. *Meditsinskij alfavit*. 2019;2(21):18–21. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21\(396\)-18-21](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-18-21)
46. Balykova LA, Kotlyarov AA, Ivyskiy SA, et al. Electrophysiological predictors of sudden cardiac death on physical exercise test in young athletes. *Journal of Physics Conference Series*. 2017;784(1):012011. doi: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/784/1/012011>
47. Bazoukis G, Yeung C, Wui Hang Ho R, et al. Association of QT dispersion with mortality and arrhythmic events—A meta-analysis of observational studies. *J Arrhythm*. 2019;36(1):105–115. doi: <https://doi.org/10.1002/joa3.12253>
48. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101(1):61–66. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.61>
49. Chen S, Motonaga KS, Hollander SA, et al. Electrocardiographic repolarization abnormalities and increased risk of life-threatening arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1289–1296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.014>
50. Fauchier L, Douglas J, Babuty D, et al. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):277–282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.07.009>
51. Calò L, Lanza O, Crescenzi C, et al. The value of the 12-lead electrocardiogram in the prediction of sudden cardiac death. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(SupplC):C218–C226. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad023>
52. Zareba W, Bayes de Luna A. QT dynamics and variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(2):256–262. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.10205.x>
53. Makarov L, Komoliatova V, Zevald S, et al. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol*. 2010;43(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.11.001>
54. Макарова В.А., Леонтьева И.В. Турбулентность ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией как маркер электрической нестабильности миокарда // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — № 4. — С. 64–68. [Makarova VA, Leontieva IV. Heart rate turbulence as a marker of myocardial electrical instability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;4:64–68. (In Russ.)]
55. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. doi: <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>
56. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace*. 2013;15(5):742–749. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>
57. Eyre EL, Duncan MJ, Birch SL, et al. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: a review. *Auton Neurosci*. 2014;186:8–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.019>
58. Farah BQ, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, et al. Physical activity and heart rate variability in adolescents with abdominal obesity. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(3):466–472. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1775-6>
59. Ling N, Li CL, Wang ZZ, et al. Heart rate variability in children with myocarditis presenting with ventricular arrhythmias. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(4):1102–1105. doi: https://doi.org/10.26355/eurev_201802_14397
60. Limongelli G, Miele T, Pacileo G, et al. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93(1):117–118. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.087338>
61. Мельникова И.Ю., Токарева Ю.А. Индекс «электрической добротности сердца» позволяет прогнозировать степень риска фатальных кардиогенных состояний у детей и подростков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 185. — № 1. — С. 150–154. [Melnikova IYu, Tokareva YuA. The index of “electrical quality of the heart” allows predicting the degree of risk of fatal cardiogenic conditions in children and adolescents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):150–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-150-154>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Larisa A. Balykova*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 98
[**address:** 98 Bolshevistskaya str., 430005, Saransk, Russia]; **e-mail:** larisabalykova@yandex.ru, **SPIN-код:** 2024-5807, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Ширманкина Марина Васильевна, ординатор [*Marina V. Shirmankina*, Clinical Resident];
e-mail: shirmankina99@mail.ru, **SPIN-код:** 2141-2903, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9049-5662>

Ивянский Станислав Александрович, к.м.н. [*Stanislav A. Iyanskiy*, MD, PhD]; **e-mail:** stivdoctor@yandex.ru,
SPIN-код: 9931-6767, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0087-4421>

Краснопольская Анна Валерьевна, к.м.н. [*Anna V. Krasnopolskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** abalykova@gmail.ru,
SPIN-код: 6033-5816, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3990-9353>

Владимиров Денис Олегович, аспирант [*Denis O. Vladimirov*, Post-Graduate Student]; **e-mail:** d.o.vladimirov@yandex.ru,
SPIN-код: 1070-6203, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2121-8346>

Шаблинова Татьяна Сергеевна, аспирант [*Tatyana S. Shablinova*, Post-Graduate Student];
e-mail: Doc.Parshina@yandex.ru, **SPIN-код:** 7409-3568, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4401-8395>

Тягушева Евгения Николаевна, студент [*Evgenia N. Tyagusheva*, Student]; **e-mail:** evgenia.tyagusheva@yandex.ru,
SPIN-код: 5039-9934, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1193-3178>

О.П. Ковтун, Т.О. Бродовская, М.А. Устюжанина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Избыточная масса тела и ожирение у детей как предикторы раннего полового созревания: метаанализ

Обоснование. Ожирение и избыточная масса тела среди детей остаются актуальной проблемой системы здравоохранения. До настоящего времени не определена связь данной патологии с темпом полового созревания. **Цель** — выявить отдельные закономерности формирования преждевременного полового созревания у мальчиков и девочек с избыточной массой тела и ожирением. **Методы.** Поиск релевантных источников проведен в базах Medline/PubMed, Researchgate, Elibrary, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialresults.org за период с 2000 по 2023 г. Для включения в метаанализ отобрано 9 исследований с общим количеством наблюдений 24 542 детей в возрасте от 0 до 18 лет. **Результаты.** Установлена значимая взаимосвязь между преждевременным половым созреванием у девочек с избыточной массой тела / ожирением OR 2,23 (CI 1,63–3,05; $p < 0,00001$) и тенденция к ускоренному пубертату у мальчиков OR 1,43 (CI 0,92–2,23; $p = 0,11$). **Заключение.** Избыточная масса тела и ожирение у детей являются детерминантами опережающего темпа полового созревания, в частности, среди девочек.

Ключевые слова: ожирение, лишний вес, дети, подростки, пубертат

Для цитирования: Ковтун О.П., Бродовская Т.О., Устюжанина М.А. Избыточная масса тела и ожирение у детей как предикторы раннего полового созревания: метаанализ. Вестник РАМН. 2024;79(1):60–69. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8810>

Обоснование

Избыточная масса тела / ожирение в детском возрасте — глобальная проблема общественного здравоохранения, которая распространена как в развивающихся, так и в развитых странах [1, 2]. По данным И.И. Дедова, до 12,9% подростков в Российской Федерации имеют избыточную массу тела, а ожирением страдают 9,5% детей [3]. Сообщается, что в Китае до 19,2% лиц в возрасте 7–18 лет имеют избыточную массу тела или ожирение [4], тогда как в США ожирением страдает практически каждый пятый подросток [5].

Избыточная масса тела / ожирение в детстве и подростковом возрасте рассматриваются специалистами как факторы риска неблагоприятных последствий, таких как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, депрессия, деменция в более позднем возрасте [6]. Вместе с тем литературные данные о вкладе

метаболических нарушений в детстве в процесс полового созревания остаются противоречивыми [7,8]. Так, в когортном исследовании в Соединенных Штатах среди девочек, у которых было отмечено повышение индекса массы тела (ИМТ), с большей вероятностью отмечается раннее половое созревание в течение 36 мес по сравнению с девочками, имеющими нормальную массу тела [9]. Аналогичные результаты отмечаются отдельными исследователями и среди мальчиков. Обследование близнецов в Швеции показало, что мальчики, у которых рано появились признаки полового созревания, имели более высокий ИМТ в детстве [10]. Европейское исследование также сообщило о наличии положительной связи между ИМТ до подросткового возраста и ранним пубертатом у мальчиков [11]. Тем не менее в исследовании, проведенном в США, у мальчиков выявлена отрицательная связь между детским ожирением и возрастом наступления полового созревания [12]. И.И. Дедовым приводятся данные о том,

O.P. Kovtun, T.O. Brodovskaya, M.A. Ustyuzhanina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Overweight and Obesity in Children as Predictors of Early Puberty: A Meta-Analysis

Background. Obesity and overweight among children remains to be an actual problem. To date, the relationship between them and puberty has not been determined. **Objective** — to estimate the overweight and obesity impact on puberty in boys and girls. **Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Medline/PubMed, Researchgate, Elibrary, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialresults.org databases for the period from 2000 to 2023. Nine studies with a total of 24, 542 participants aged 0 to 18 years were selected for inclusion in the meta-analysis. **Results.** A significant relationship was established between precocious puberty in overweight/obese girls OR 2.23 (CI 1.63–3.05; $p < 0.00001$) and a tendency to accelerated puberty in boys OR 1.43 (CI 0.92–2.23; $p = 0.11$). **Conclusion.** Overweight and obesity in children are determinants of faster rates of puberty, in particular among girls.

Keywords: obesity, overweight, children, adolescents, puberty

For citation: Kovtun OP, Brodovskaya TO, Ustyuzhanina MA. Overweight and Obesity in Children as Predictors of Early Puberty: A Meta-Analysis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):60–69. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8810>

что увеличение содержания жировой ткани у мальчиков может оказывать тормозящий эффект на темпы полового созревания [3].

Таким образом, учитывая неблагоприятные последствия раннего полового созревания во взрослом возрасте и влияние ожирения среди детей и подростков на репродуктивное, физическое и психическое здоровье в будущем, представляется важным установить взаимосвязь между избыточной массой тела / ожирением в детстве и пубертатом у мальчиков, а также девочек, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — выявить отдельные закономерности формирования преждевременного полового созревания у мальчиков и девочек с избыточной массой тела и ожирением.

Методы

Оценка взаимосвязи пубертата и метаболических нарушений осуществлена с помощью метаанализа, выполненного в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA).

Источники и подбор данных

Поиск литературы проводился с 2000 по 2023 г. в следующих базах: Medline/PubMed, Researchgate, Elibrary, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialresults.org. В поисковые запросы включены релевантные ключевые слова, такие как: «раннее половое созревание», «пубертат», «ожирение», «избыточная масса тела», «дети», «подростки», «менархе», «телархе», «пубархе», «адренархе». Материалы были представлены на русском и английском языках.

Критерии включения и исключения

В настоящее исследование включались результаты оригинальных публикаций, связанных с оценкой взаимосвязи избыточной массы тела / ожирения в детстве и подростковом возрасте (возрастной диапазон — 0–18 лет)

и раннего полового созревания. Пубертат определялся как возраст наступления менархе, пубархе, телархе у девочек, гонадархе и изменений голоса у мальчиков по шкале Таннера. Критериями отбора являлись полнотекстовые публикации в рецензируемых журналах с результатами наблюдательных исследований, численностью выборки не менее 10 участников, с описанием критериев верификации полового созревания и избыточной массы тела / ожирения, достаточным описанием полученных авторами результатов (исходов).

Исключались описания отдельных случаев или серии случаев, рефераты научных исследований, материалы научных конференций, нерецензируемые препринты оригинальных исследований, оригинальные результаты, опубликованные в нерецензируемых журналах, метаанализы, систематические обзоры. Кроме того, к критериям исключения относили неполное представление полученных результатов, включение детей с любыми заболеваниями, которые могли оказать влияние на половое развитие участников исследования. Если в одной и той же популяции было проведено более одного исследования, в настоящий метаанализ включался только самый полный или последний из опубликованных источников. Решение о включении источника в настоящий метаанализ принималось с согласия всех авторов.

Извлечение данных и оценка качества

Поиск в базе данных, просмотр материалов и отбор исследований проводились независимо двумя авторами с использованием стандартизированного подхода, включая подробности публикаций, критерии включения / исключения, демографические данные пациентов, описание определения избыточной массы тела / ожирения и результатов (критериев полового созревания), объем выборок. Любое разногласие в извлеченных данных разрешалось третьим рецензентом. Блок-схема, отражающая процесс данных по поиску и обзору литературы, представлена на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Методологическое качество исследований оценивали с помощью шкалы Ньюкасла–Оттавы (NOS) (табл. 1). Шкала NOS состояла из восьми пунктов, результаты оценки варьировали от 1 до 9 баллов. Авторы оценивали качество каждого исследования на основе трех параметров: отбора, сопоставимости и результатов (когорта исследования) или воздействия (исследования «случай–контроль»). Окончательный средний балл ≥ 6 был принят в качестве критерия высокого качества исследования.

Системные ошибки публикационного смещения оценивались с помощью построения воронкообразных графиков (funnel plots).

Анализ данных

Для оценки взаимосвязи избыточной массы тела / ожирения и полового созревания рассчитаны отношения шансов исходов в двух группах (Odds Ratio). Проверка статистической гетерогенности исследований осуществлялась с помощью Q -теста на основе χ^2 . Модель случайных эффектов была принята при $p < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта при $p \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$.

Статистический анализ был проведен в программе RevMan, версия 5.4.

марное количество наблюдений составило 24 542 обследованных. В качестве критериев избыточной массы тела и ожирения большинство исследований использовали ИМТ, в одном случае наличие избыточного содержания определялось по толщине кожной складки [17], в другом — согласно оценке процентного содержания жира в компонентном составе тела [18]. В трети включенных исследований в качестве участников протоколов рекрутировали детей и подростков обоих полов, пять исследований включали только девочек, одно исследование — только мальчиков.

Избыточная масса тела / ожирение и наступление пубертата у девочек

Для оценки взаимосвязей между избыточной массой тела и темпом полового созревания у девочек в метаанализ включено восемь исследований. Результаты метаанализа, представленные на рис. 2, проанализированы с включением 12 663 участниц.

Рассчитанное отношение шансов раннего полового созревания у девочек с избыточной массой тела и ожирением составило OR 2,23 (CI 1,63–3,05) со значительной неоднородностью ($I^2 = 94\%$; $p < 0,00001$) (рис. 3).

С целью оценки чувствительности проводили повторные метаанализы после последовательного исключения каждого исследования (табл. 2). Результаты показали, что исключение любого отдельного источника существенно не изменило оценку риска раннего полового созревания у девочек (OR варьировались от 1,6 и 2,7; $p < 0,00001$, с сохраняющейся высокой гетерогенностью $I^2 86–95\%$).

Результаты

Первоначальная стратегия поиска обнаружила 6143 источника. Согласно критериям включения/исключения было отобрано 9 протоколов. Общая характеристика исследований представлена в табл. 1. В метаанализ были взяты исследования за период с 2002 по 2017 г. Сум-

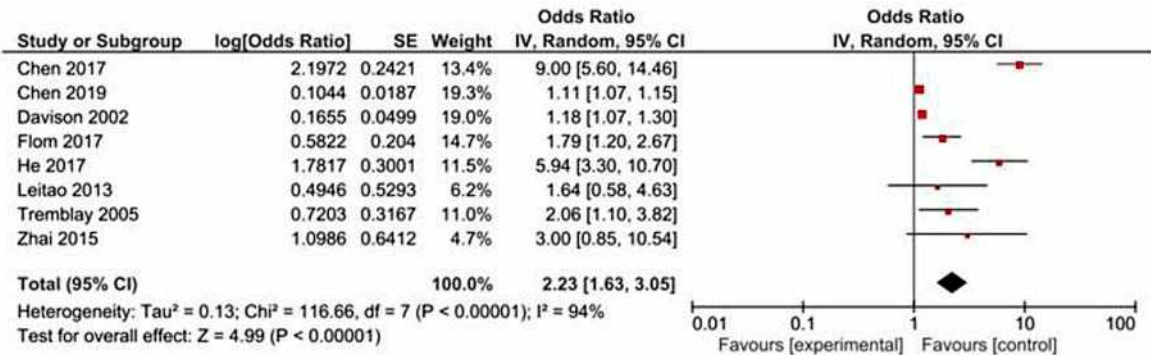


Рис. 2. Результаты метаанализа о влиянии избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек

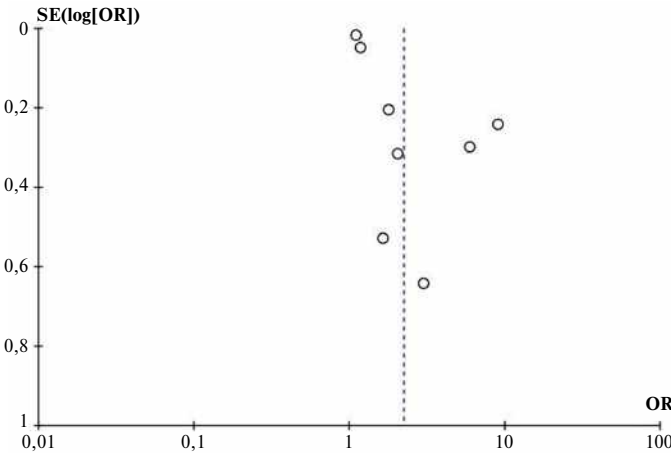


Рис. 3. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Источник	Пол участников	Размер выборки	Определение ожирения / избыточной массы тела	Определение раннего пубертата	Регион проживания	Качество исследования
Chen, 2019 [13]	Мальчики и девочки	3109	Ожирение: ИМТ ≥ 95 -й перцентиль. Избыточная масса тела — 85-й ИМТ до 94-го перцентилья	Менархе < 12 лет. Возраст изменения голоса < 13 лет у мальчиков	КНР	9
Chen, 2017 [14]	Мальчики и девочки	15 937	Ожирение детей по ВОЗ — ИМТ ≥ 2 SD. Избыточная масса тела детей по ВОЗ — ИМТ ≥ 1 SD	< 8 лет телархе/пубархе. Таннера II стадии или выше. < 10 лет менархе. < 9 лет для II стадии Таннера или выше для пубархе или развития яичек (T2) (тестикулярный объем, TV ≥ 4 мл) у мальчиков	КНР	8
Flom, 2017 [15]	Девочки	1126	Ожирение — точка отсечения для 85-го перцентилья. ИМТ (17,626 кг/м ²)	Менархе < 12 лет	США	9
He, 2017 [16]	Девочки и мальчики	2778	Определение китайской рабочей группы по ожирению	< 8 лет телархе/пубархе. Таннера II стадии или выше. < 10 лет менархе. < 9 лет для II стадии Таннера или выше для пубархе или развития яичек (T2) (тестикулярный объем, TV ≥ 4 мл) у мальчиков	Швеция	8
Zhai, 2015 [17]	Девочки	120	Ожирение — процент жировых отложений с помощью толщины кожной складки $\geq 25\%$	Телархе II стадии по Таннеру в возрасте < 9,2 года	КНР	8
Leitao, 2013 [18]	Девочки	109	Ожирение — > 30% содержание жира	Менархе < 12 лет	Португалия	9
Lee, 2010 [11]	Мальчики	401	Ожирение — ИМТ > 95-го перцентилья. Избыточный вес — ИМТ 85–95-й перцентиль	Развитие II стадии и выше по Таннеру в возрасте 9,5 и 10,5 года	США	9
Tremblay, 2005 [19]	Девочки	811	Ожирение — ИМТ > 95-го перцентилья. Избыточный вес — ИМТ 86–95-й перцентиль	Менархе < 12 лет	Канада	9
Davison, 2002 [9]	Девочки	181	Ожирение — согласно таблице роста Центра контроля болезней и профилактики [20]	1 — высший тертиль для эстрадиола; 2 — В3 по Таннеру; 3 — наивысший тертиль по шкале развития полового созревания	США	7

Таблица 2. Анализ чувствительности взаимосвязей между избыточной массой тела / ожирением у девочек

Исследование	OR (CI)	p	I ² , %
Chen, 2017	1,6 (1,27–2,02)	< 0,00001	86
Chen, 2019	2,73 (1,37–5,44)	< 0,00001	94
He, 2017	1,91 (1,42–2,58)	< 0,00001	93
Zhai, 2015	2,19 (1,59–3,02)	< 0,00001	95
Tremblay, 2005	2,25 (1,61–3,14)	< 0,00001	95
Flom, 2017	2,32 (1,64–3,26)	< 0,00001	95
Leitao, 2013	2,27 (1,64–3,15)	< 0,00001	95
Davison, 2002	2,7 (1,32–5,55)	< 0,00001	95

На следующем этапе нашего исследования проведен анализ взаимосвязи между избыточной массой тела и опережающим темпом полового созревания в зависимости от географического региона. Метаанализ установил, что европейские (OR 3,36; CI 0,96–11,76; $p = 0,06$) (рис. 4, 5) и китайские (OR 3,08; CI 0,6–15,67; $p = 0,18$) (рис. 6, 7) девочки имеют статистически незначимые шансы наступления преждевременного полового созревания по сравнению с девочками, проживающими в Северной Америке (OR 1,51; CI 1,04–2,19; $p = 0,03$) (рис. 8, 9). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о более чем двукратном увеличении возможности раннего полового созревания у девочек с избыточной массой тела и ожирением. Учет региона проживания как конфаундера установил преобладающие шансы ускоренного пубертата у девочек Северной Америки по сравнению с теми, кто проживает в Европе и Китае.

Избыточная масса тела / ожирение и наступление пубертата у мальчиков

С целью оценки взаимосвязи между избыточной массой тела / ожирением и ранним половым созреванием у мальчиков в метаанализ включено четыре исследования с общей численностью 11 909 участников (рис. 10). Расчет отношения шансов преждевременного полового созревания у мальчиков выявил тенденцию к ускоренному пубертату (OR 1,43; CI 0,92–2,23; $p = 0,11$) с высокой гетерогенностью источников ($I^2 = 76\%$; $p = 0,006$) (рис. 11). Оценка чувствительности, проведенная с последовательным исключением каждого источника из метаанализа, показала, что общий тренд к увеличению риска раннего полового развития у мальчиков с избыточной массой тела / ожирением сохраняется (OR 1,21–1,73; зна-

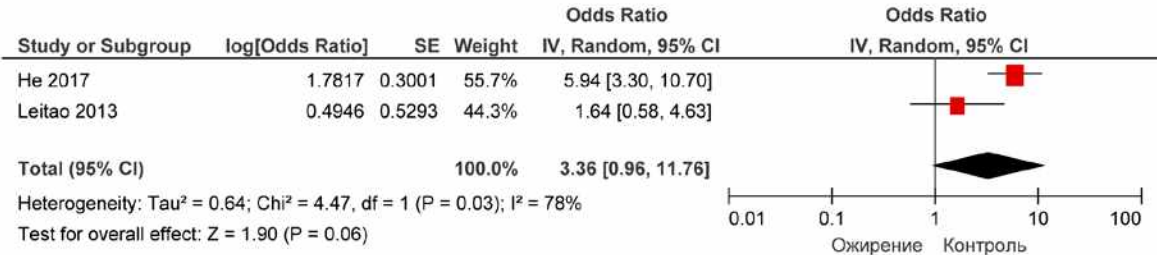


Рис. 4. Результаты метаанализа о влиянии избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Европы

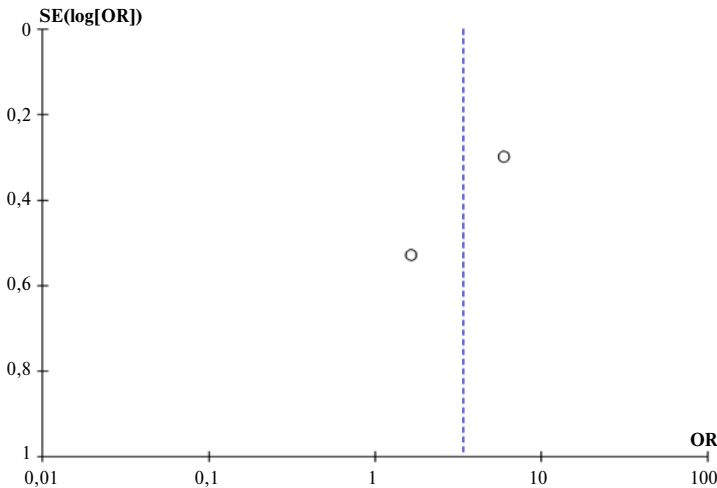


Рис. 5. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Европы

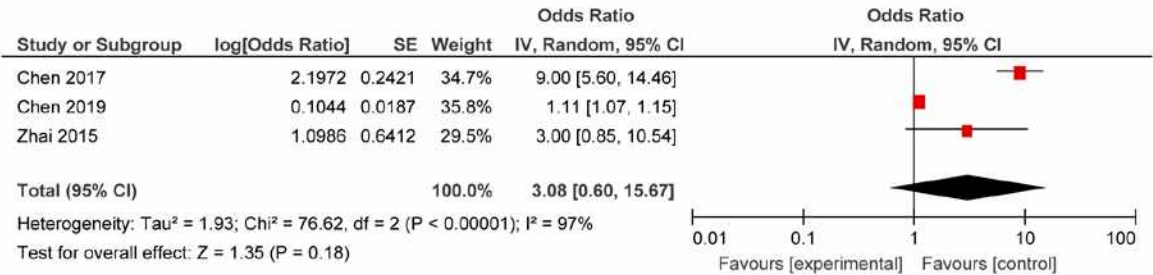


Рис. 6. Результаты метаанализа о влиянии избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Китая

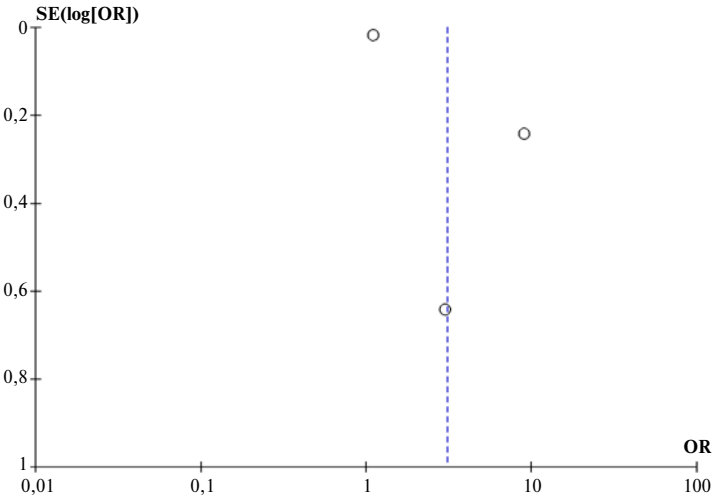


Рис. 7. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Китая

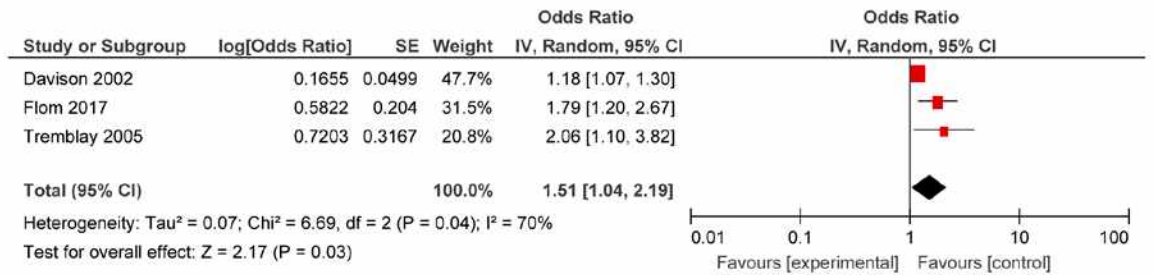


Рис. 8. Результаты метаанализа о влиянии избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Северной Америки

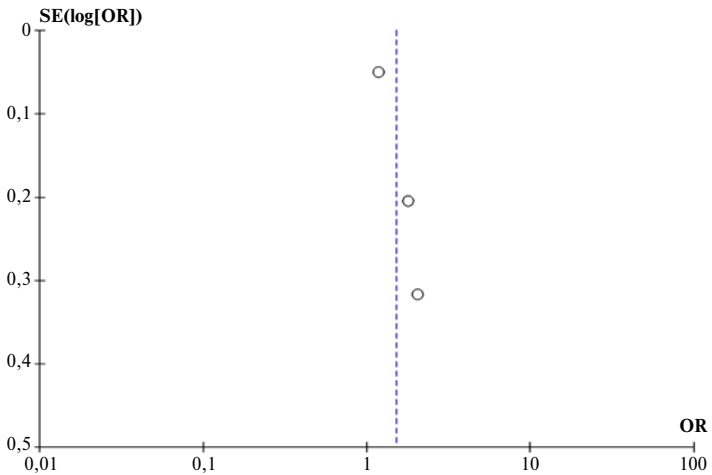


Рис. 9. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у девочек Северной Америки

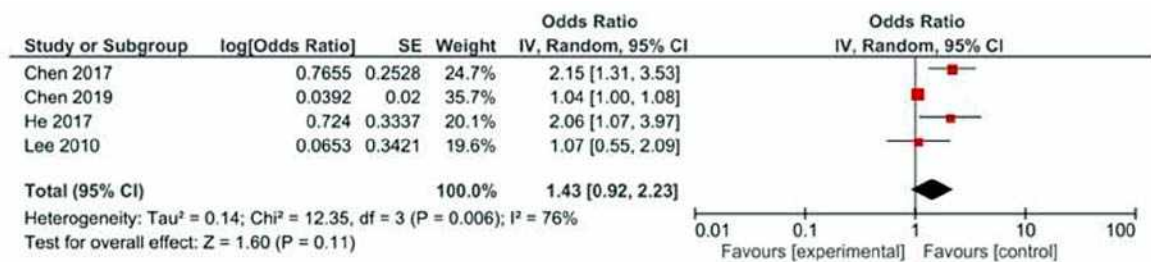


Рис. 10. Результаты метаанализа влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков

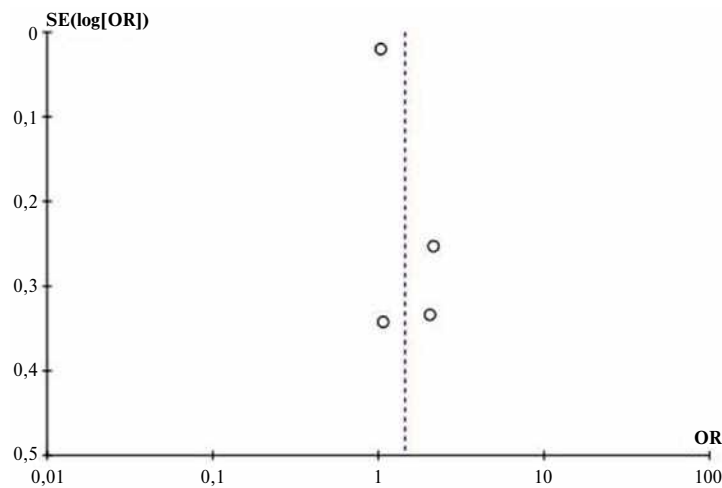


Рис. 11. График funnel plot оценки риска публикационного смещения избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков

чение p варьировало от 0,002 до 0,12 с гетерогенностью I^2 от 33% в исследовании Y.-C. Chen (2019) [13] до 84% в протоколе J.M. Lee (2010) [19]) (табл. 3).

На следующем этапе нашего исследования проведен анализ влияния региона проживания на полученные результаты. Поскольку данные по европейским [16] и американским [11] странам носили единичный характер, что ограничивало проведение метаанализа, они были объединены (рис. 12, 13). Установлено, что у мальчиков, в отличие от девочек, регион проживания не оказывает влияния на возможность ускоренного полового созревания (рис. 14, 15). Так, шансы мальчиков, проживающих в западных регионах (страны Европы и Северной Америки), составляли OR 1,49 (CI 0,78–2,84; $p = 0,23$), в то время как мальчиков, находящихся в КНР, — OR 1,43 (CI 0,71–2,9; $p = 0,32$).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о тенденции влияния избыточной массы тела / ожирения на раннее развитие пубертата у мальчиков, без статистически значимой разницы между группами вне зависимости от региона проживания.

Подводя итоги, отметим, что проведенное исследование показало взаимосвязь между избыточной массой тела / ожирением у детей и подростков с опережающим

темпом полового развития, более выраженную среди девочек, проживающих в странах Северной Америки, в то время как у мальчиков географические особенности проживания не оказывали влияния на изучаемый исход.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования показали, что во всем мире значительно увеличилось число детей с преждевременным половым созреванием [3]. Раннее наступление пубертата негативно влияет на физическое и психическое здоровье детей и может увеличить риск гипертонии, диабета, ожирения и бесплодия во взрослом возрасте. В связи с этим поиск факторов, потенцирующих половое развитие детей и подростков, становится важной задачей современной педиатрии, а причины преждевременного полового созревания у детей должны быть установлены как можно раньше с целью своевременной доклинической профилактики осложнений.

Настоящий метаанализ представляет новые доказательства того, что избыточная масса тела / ожирение в детстве связаны с повышением риска раннего полового созревания у подростков. Установлено, что вероятность

Таблица 3. Анализ чувствительности взаимосвязей между избыточной массой тела / ожирением у мальчиков

Исследование	OR (CI)	p	I ² , %
Chen, 2017	1,21 (0,83–1,76)	0,12	52
Chen, 2019	1,78 (1,26–2,29)	0,22	33
He, 2017	1,31 (0,81–2,1)	0,02	76
Lee, 2010	1,58 (0,88–2,81)	0,002	84

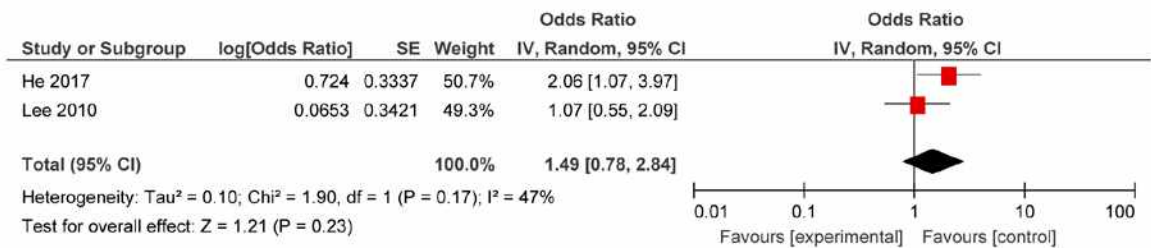


Рис. 12. Результаты метаанализа влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков Европы и Северной Америки

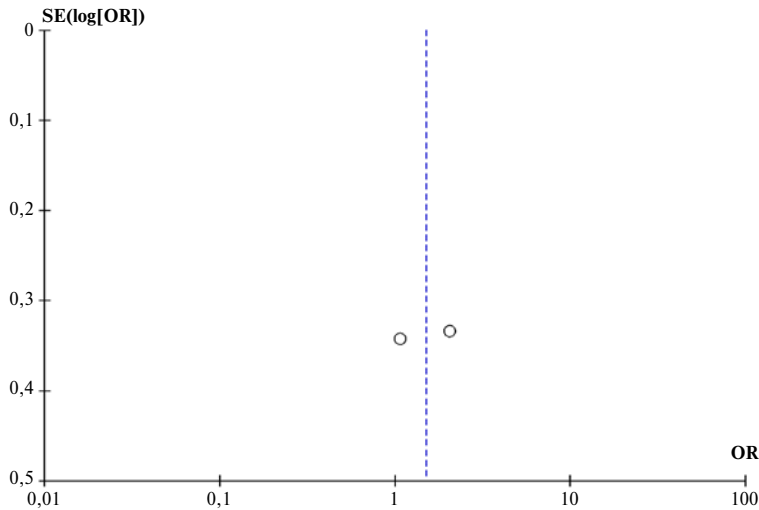


Рис. 13. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков Европы и Северной Америки

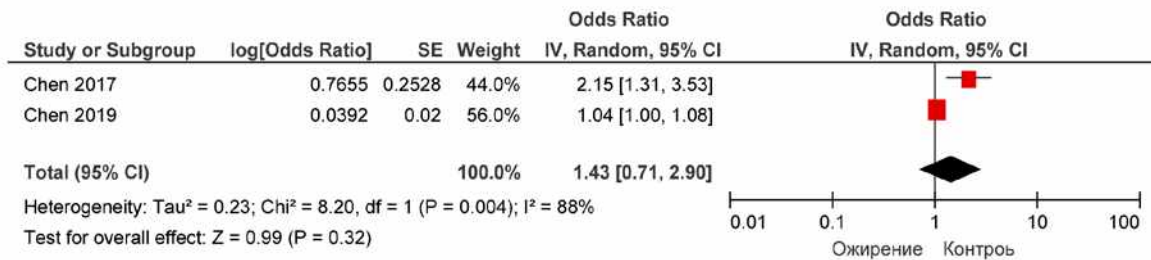


Рис. 14. Результаты метаанализа влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков Китая

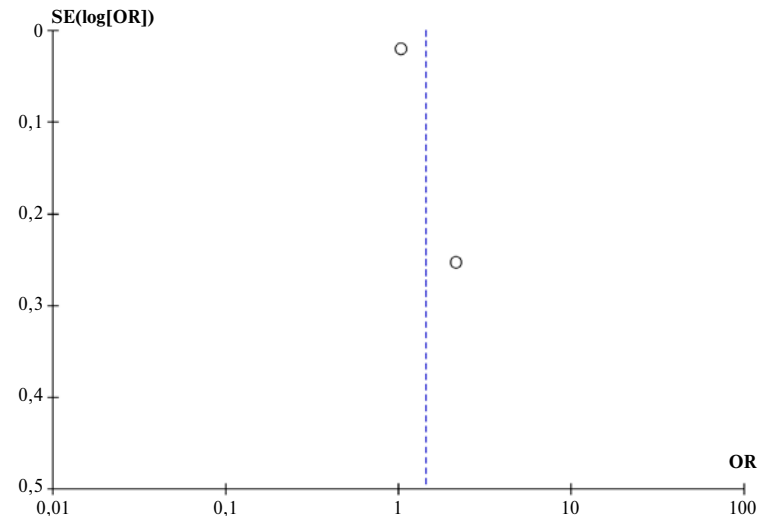


Рис. 15. График funnel plot оценки риска публикационного смещения влияния избыточной массы тела / ожирения на пубертат у мальчиков Китая

преждевременного пубертата у девочек статистически значимо повышается в 2,23 раза, а девочки США и Канады более подвержены негативному влиянию избыточной массы тела на изучаемый исход, чем европейские и китайские девочки. Увеличение риска раннего полового созревания, связанного с избыточной массой тела / ожирением в детстве, было также отмечено у мальчиков, хотя связь не оказалась статистически значимой, а регион проживания не оказывал существенного влияния на полученные результаты.

Следует полагать, что выявленное нами влияние избыточной массой тела / ожирения в детстве на раннее половое созревание может стать важной терапевтической мишенью в программировании здоровья и долголетия в более позднем возрасте. С целью эффективной профилактики онкологической, сердечно-сосудистой, психиатрической, репродуктивной патологии современному педиатру необходимо своевременно давать практические рекомендации родителям, детям и подросткам по составу и калорийности питания, режиму физической активности, осуществлять информационное консультирование, а в ряде случаев оказывать психологическую и социальную поддержку семьям детей с рисками ожирения и раннего полового развития.

Известно о существовании ряда потенциальных механизмов, объясняющих влияние метаболических нарушений на темп полового созревания у детей и подростков. Так, обсуждается, что избыточная масса тела приводит к увеличению продукции провоспалительных медиаторов, что, в свою очередь, способствует индукции ароматазы и ускорению конверсии андрогенов в эстрогены [21]. Имеются данные о том, что увеличение количества жировой ткани у девочек связано со значительным увеличением содержания базального эстрогена, именно это в конечном итоге способствует ускорению полового созревания [3]. Также известно, что на увеличение содержания эстрогенов оказывает влияние изменение синтеза связывающего половые гормоны белка, находящего под модулирующим воздействием инсулина [22]. Предыдущие исследования доказали, что ожирение может изменять секрецию и чувствительность к инсулину и лептину [23]. В гонадах лептин стимулирует секрецию ксипептина и, как следствие, активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадный оси, что в итоге увеличивает экспрессию эстрогена и андростендиона. В свою очередь, эстроген стимулирует экспрессию ряда генов в белой жировой ткани, способствует синтезу и секреции лептина и, таким образом, замыканию порочного круга [24]. По-видимому, высокий уровень лептина благоприятствует наступлению полового созревания у девочек посредством секреции ксипептина, а эстроген дополнительно стимулирует синтез лептина.

Лептин, возможно, играет роль в адренархе, так как его уровень в плазме увеличивается одновременно с ростом содержания жира в организме. Экспрессия лептина способна модулировать как гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, так и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [25]. Такие оси функционально интегрированы в период полового созревания. В соответствии с чем у детей с ожирением уровень андрогенов дегидроэпиандростерон положительно связан с уровнем

лептина [26]. В основе механизмов возможной связи между избыточной массой тела / ожирением в детском возрасте и ранним половым созреванием мы осмелились предположить вероятную ассоциацию между избыточной массой тела / ожирением в детстве и ранним половым созреванием у мальчиков. В нашем анализе такая взаимосвязь носила характер тенденции. Необходимы более подробные исследования в будущем, чтобы оценить отношения между избыточной массой тела / ожирением в детстве и ранним половым созреванием у мальчиков.

Обсуждая полученные результаты, следует обратить внимание на возможные ограничения проведенного нами исследования. Во-первых, это ограничение выборки, связанное с поиском опубликованных результатов только на английском и русском языках. Во-вторых, возможность влияния конфаундеров, таких как генетическая предрасположенность к ожирению, особенности питания, экологические факторы, масса тела при рождении детей и др., которые могли оказывать влияние на полученные результаты, в том числе географические различия. В-третьих, определенный вклад в полученные результаты может вносить гетерогенность источников, связанная с различием в определении критериев ожирения и избыточной массы тела, критериев полового созревания. Так, например, у детей-атлетов повышение ИМТ может отражать увеличение не только содержания жировой ткани, но и мышечной массы.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод об ассоциации избыточной массы тела, сформированной в детские и подростковые годы, с опережающим темпом полового созревания. Дети и подростки с избыточной массой тела / ожирением должны быть включены в приоритетную группу диспансерного наблюдения с целью профилактики онкологической, сердечно-сосудистой, психиатрической, репродуктивной патологии во взрослом возрасте. Перспективой дальнейших исследований в данном направлении может стать поиск дополнительных факторов, определяющих риск ожирения и раннего дебюта пубертата как значимой проблемы для медицины и общества.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена за счет бюджетных средств по месту работы авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.П. Ковтун — определение концепции и дизайна исследования, отбор источников, редактирование текста статьи; Т.О. Бродовская — поиск и отбор источников, проведение метаанализа, написание текста статьи; М.А. Устюжанина — поиск и отбор источников. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи и ее направление на публикацию. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and

adolescents, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):483–490. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.40>

2. Ji CY, Chen TJ. Empirical changes in the prevalence of overweight and obesity among Chinese students from 1985 to 2010 and corresponding preventive strategies. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.01.001>
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., и др. Половое развитие детей и подростков Московского региона: влияние ожирения // *Русский медицинский журнал.* — 2006. — № 26. — С. 1872. [Dedov II, Melnichenko GA, Chebotnikova TV, et al. Puberty in children and adolescents in the Moscow region: the impact of obesity. *Russian Medical Journal.* 2006;26:1872. (In Russ.)]
4. Sun H, Ma Y, Han D, et al. Prevalence and trends in obesity among China's children and adolescents, 1985–2010. *PLoS One.* 2014;9(8):e105469. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105469>
5. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA.* 2014;311(8):806–814. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.732>
6. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737–1748. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
7. O'Keeffe LM, Frysz M, Bell JA, et al. Puberty timing and adiposity change across childhood and adolescence: disentangling cause and consequence. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2784–2792. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa213>
8. Denzer C, Weibel A, Muehle R, et al. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(10):1509–1519. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803691>
9. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age five predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):815–821. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>
10. Silventoinen K, Haukka J, Dunkel L, et al. Genetics of pubertal timing and its associations with relative weight in childhood and adult height: the Swedish young male twins study. *Pediatrics.* 2008;121(4):e885–e891. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1615>
11. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(2):139–144. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.258>
12. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics.* 2002;110(5):903–910. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.110.5.903>
13. Chen YC, Fan HY, Yang C, et al. Assessing causality between childhood adiposity and early puberty: a bidirectional Mendelian randomization and longitudinal study. *Metabolism.* 2019;100:153961. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153961>
14. Chen C, Zhang Y, Sun W, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open.* 2017;7(4):e014004. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014004>
15. Flom JD, Cohn BA, Tehranifar P, et al. Earlier age at menarche in girls with rapid early life growth: cohort and within sibling analyses. *Ann Epidemiol.* 2017;27(3):187–193.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.01.004>
16. He F, Guan P, Liu Q, et al. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2017;17(1):664. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4681-1>
17. Zhai L, Liu J, Zhao J, et al. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134656. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134656>
18. Leitao RB, Rodrigues LP, Neves L, et al. Development of adiposity, obesity and age at menarche: An 8-year follow-up study in Portuguese schoolgirls. *Int J Adolesc Med Health.* 2013;25(1):55–63. doi: <https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0007>
19. Tremblay L, Frigon JY. The interaction role of obesity and puberty timing on the psychosocial adjustment of adolescent girls: Longitudinal data. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(10):1204–1211. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803021>
20. Kuczmarski R, Ogden C, Grummer-Strawn L, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000;314:1–27.
21. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, et al. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):442–446. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1639945>
22. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):237–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.02.004>
23. Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, et al. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13005. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13005>
24. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism.* 2018;86:18–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>
25. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism.* 2013;62(4):457–478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
26. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):153–174. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt033>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бродовская Татьяна Олеговна, д.м.н., доцент [Tatyana O. Brodovskaya, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia];
e-mail: tbrod80@gmail.com, **SPIN-код:** 7798-7054, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** usma@usma.ru, **SPIN-код:** 9919-9048, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Устюжанина Маргарита Александровна, к.м.н., доцент [Margarita A. Ustyuzhanina, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: ustmargarita@mail.ru, **SPIN-код:** 5438-4476, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

В.А. Коротков¹, Л.О. Петров¹, А.Л. Потапов¹,
В.Н. Шитарева¹, В.Ю. Скоропад¹, П.В. Соколов¹,
М.Р. Касымов¹, В.В. Пасов¹, Л.В. Тивкова¹,
А.С. Ямщикова¹, С.А. Иванов^{1, 3, 4}, А.Д. Каприн^{2, 3, 4}

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба —
филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России,
Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России,
Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена —
филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Ранние послеоперационные осложнения после эвисцерации органов малого таза

Обоснование. Лучевая терапия является неотъемлемой частью лечения большинства злокачественных новообразований органов малого таза, которая в 25–30% случаев может вызывать развитие поздних лучевых осложнений; кроме того, у 2–8% пациентов — осложнение тяжелой степени с исходом в свищи различной локализации. Также опухоли данной локализации склонны к местно-регионарному рецидивированию, которое может сочетаться с поздними лучевыми повреждениями. Одним из наиболее радикальных, а зачастую и единственным методом лечения этой крайне тяжелой и прогностически неблагоприятной патологии является выполнение эвисцерации органов малого таза. Однако ее проведение на фоне лучевых повреждений нормальных тканей, обуславливающих значительное снижение репаративного потенциала, неизбежно приводит к высокому риску развития послеоперационных осложнений. **Цель исследования** — оценить частоту и характер ранних послеоперационных осложнений после эвисцерации органов малого таза. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ частоты и характера ранних послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo у 136 пациентов после эвисцерации органов малого таза, выполненных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2019–2021 гг. Всем пациентам в периоперационном периоде проводилась комплексная консервативная терапия, включая нутритивную поддержку. **Результаты.** В 57% случаев эвисцерация органов малого таза выполнена по поводу прогрессирования основного заболевания, в 29% — по поводу развития поздних лучевых повреждений тяжелой степени с исходом в свищи, в 14% — по поводу сочетания местного рецидива основного заболевания с лучевыми осложнениями. Осложнения I степени по шкале Clavien–Dindo были отмечены у 50%; II — у 20,5%; III — у 3,6%; IV степени — у 3%. случаев послеоперационной летальности отмечено не было. **Заключение.** Проведение активной предоперационной подготовки пациентов, направленной на коррекцию анемии, диспротеинемии, болевого синдрома и т.д., а также модификация операционных техник и совершенствование тактики ведения послеоперационных больных позволяют минимизировать риск развития послеоперационных осложнений у пациентов после эвисцерации органов малого таза.

Ключевые слова: эвисцерация органов малого таза, опухоли малого таза, послеоперационные осложнения, лучевые повреждения

Для цитирования: Коротков В.А., Петров Л.О., Потапов А.Л., Шитарева В.Н., Скоропад В.Ю., Соколов П.В., Касымов М.Р., Пасов В.В., Тивкова Л.В., Ямщикова А.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Ранние послеоперационные осложнения после эвисцерации органов малого таза. *Вестник РАМН.* 2024;79(1):70–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9193>

Обоснование

Злокачественные новообразования малого таза составляют около 30% всех локализаций в структуре онкологических заболеваний как в России, так и во всем мире. Смертность от злокачественных новообразований тазовой локализации составляет 22% в мире и около 27% в Российской Федерации [1, 2].

Один из основных методов лечения опухолей малого таза — лучевая терапия, использование которой в качестве самостоятельного метода лечения локализованных форм достигает 75% [3–7]. Несмотря на совершенствование технического обеспечения и методов проведения лучевой терапии, у 30% пациентов развиваются поздние лучевые повреждения (циститы, ректиты, вагиниты и др.), в том числе у 2–8% с исходом в образование межорганных свищей [8].

В то же время, несмотря на эффективность лучевого и хирургического методов лечения, а также из-за иммунобиологических особенностей опухолей малого таза развитие местнораспространенных рецидивов, по данным

ряда авторов, варьируется от 14 до 58% [9, 10]. В этой ситуации основным методом лечения является хирургический в объеме эвисцерации органов малого таза (ЭМТ), которая также выполняется в случае формирования у пациентов поздних лучевых свищей [11].

ЭМТ — ультраагрессивная операция, которая, несмотря на значительные изменения в технике выполнения с момента ее внедрения, продолжает ассоциироваться у специалистов с развитием серьезных послеоперационных осложнений [12–14].

Цель исследования — оценка частоты и определение характеристик ранних послеоперационных осложнений после ЭМТ.

Методы

Дизайн исследования

Поперечное, одноцентровое, ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

В исследование отбирались пациенты, получившие в 2019–2021 гг. хирургическое лечение в объеме ЭМТ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В соответствии с поводом к операции были сформированы три исследовательские группы: «прогрессирование», «лучевые повреждения», «сочетание лучевых повреждений и прогрессирования».

Критериями отбора в исследование являлись:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие межорганных свищей тазовой локализации / местнораспространенного процесса в малом тазу;
- отсутствие опухолевых осложнений, требующих экстренного вмешательства.

Критериями исключения являлись:

- возраст менее 18 лет;
- наличие опухолевых осложнений, требующих экстренного вмешательства;
- наличие декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Условия проведения

В исследование включено 136 пациентов, прошедших обследование и получивших хирургическое лечение в объеме ЭМТ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2019 по 2021 г.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с января 2019 по декабрь 2022 г. Анализ полученных данных проводился в ноябре 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

До начала хирургического лечения всем пациентам выполнено комплексное клинико-лабораторное обследо-

вание, включая цистоскопию, ректоскопию, МРТ органов малого таза, ПЭТ-КТ, определение опухолевых маркеров. У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение описываемого метода лечения.

Всем пациентам выполнялась активная предоперационная подготовка, включающая коррекцию нутритивной недостаточности, анемии, терапии сопутствующих заболеваний и т.д. Были прооперированы пациенты из 40 регионов Российской Федерации и трое иностранных граждан.

Техника операции. После лапаротомии проводится ревизия органов брюшной полости, при необходимости — адгезиолизис. Вскрывается забрюшинное пространство, мобилизуются мочеточники с обеих сторон. Яичниковые сосуды перевязываются, пересекаются. Мобилизуются мочевой пузырь, матка с придатками, прямая, сигмовидная кишка. Мочеточники пересекаются в дистальной трети. Прямая кишка пересекается либо на уровне, либо на 5 см от мочеполовой диафрагмы в зависимости от локализации поражающего фактора. Матка, шейка матки, придатки, мочевой пузырь, прямая кишка удаляются единым блоком в случае тотальной эвисцерации. Лигируются обе внутренние подвздошные артерии.

Реконструктивный этап. В основном выполнялась деривация мочи по методике Индиана–Пауч III — формирование континентного самокатетеризирующегося мочевого резервуара из илеоцекального сегмента. С помощью аппарата УО-40 пересекается подвздошная кишка на 5 см от илеоцекального сегмента, выполняется резекция фиброзного участка подвздошной кишки. Неоцистис формируется из илеоцекального сегмента.

V.A. Korotkov¹, L.O. Petrov¹, A.L. Potapov¹, V.N. Shitareva¹, V.Yu. Skoropad¹, P.V. Sokolov¹, M.R. Kasymov¹, V.V. Pasov¹, L.V. Tivkova¹, A.S. Yamshikova¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Early Postoperative Complications after Pelvic Exenteration

Background. Radiation therapy is an integral part of the treatment of most malignant neoplasms of the pelvic organs, which in 25–30% of cases can cause the development of late radiation complications; in addition, 2–8% of patients have severe complications with an outcome in fistulas of various localization. Also, tumors of this localization are prone to local-regional recurrence, which can be combined with late radiation injuries. One of the most radical, and, often, the only method of treating this extremely severe and prognostically unfavorable pathology is to perform evisceration of the pelvic organs; however, its implementation against the background of radiation damage to normal tissues, leading to a significant decrease in the reparative potential, inevitably leads to a high risk of postoperative complications. **Methods.** A retrospective analysis of early postoperative complications on the Clavien–Dindo scale was carried out in 136 patients after pelvic evisceration performed at the A.F. Tsyba MRSC in 2019–2021. All patients in the perioperative period underwent complex conservative therapy, including nutritional support. **Results.** Pelvic evisceration was performed due to the progression of the underlying disease in 57% of cases, in 29% — due to the development of severe late radiation injuries with an outcome in the fistula, in 14% — due to a combination of local recurrence of the underlying disease with radiation complications. Complications of grade I on the Clavien–Dindo scale were noted in 50%; II — in 20.5%; III — in 3.6%; grade IV — in 3%. There were no cases of postoperative mortality. **Conclusions.** Conducting active preoperative preparation of patients aimed at correcting anemia, dysproteinemia, pain syndrome, etc.; as well as modifying surgical techniques and improving the management tactics of postoperative patients can minimize the risk of postoperative complications in patients after pelvic evisceration.

Keywords: pelvic exenteration, pelvic tumors, postoperative complications, radiation injuries

For citation: Korotkov VA, Petrov LO, Potapov AL, Shitareva VN, Skoropad VYu, Sokolov PV, Kasymov MR, Pasov VV, Tivkova LV, Yamshikova AS, Ivanov SA, Kaprin AD. Early Postoperative Complications after Pelvic Exenteration. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):70–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9193>

Выполняется аппендэктомия, если ранее последний был не удален. Неоцистис промывается через катетер Фолея. Чашечно-лоханочная система и мочеточники стентированы наружными мочеточниковыми стентами. Формируются уретеронеоцистанастомозы на отдельных площадках через контрапертуры стенки слепой кишки. Мочеточниковые стенты выводятся на переднюю брюшную стенку. Неоцистис проверяется на герметичность. Подвздошная кишка выводится на переднюю брюшную стенку через контрапертуру в параумбиликальной области и фиксируется к коже. Формируется илеоасцендоанастомоз. При противопоказаниях к анастомозу формируется илеоасцендостома.

Восстановление толстой кишки проводится формированием колоректального либо колоанального анастомоза «конец в конец». При невозможности создания анастомоза формируется одностольная колостома.

Противопоказаниями к выполнению реконструкции мочевого пузыря являлись: наличие гнойного процесса в малом тазу, массивного опухолевого поражения, отдаленных метастазов (паллиативная операция), R2-резекция, ECOG-статус (2–3), тяжелая нутритивная недостаточность по критериям ESPEN.

Послеоперационный период начинался с ранних реабилитационных мероприятий: вертикализации, начала перорального приема пищи в 1-е сут после операции, а также эффективного адекватного обезболивания.

Исходы исследования

Основной исход исследования. В ходе исследования сравнивались частота и характер ранних послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo в зависимости от вида ЭМТ (передняя, задняя, тотальная), а также повода к операции (прогрессирование основного заболевания, лучевые повреждения, сочетание лучевых повреждений и прогрессирования).

Дополнительные исходы исследования зарегистрированы не были.

Методы регистрации исходов

Степень тяжести ранних послеоперационных осложнений выставлялась на основании шкалы Clavien–Dindo, где I степень — любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств; II — осложнения, требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допустимых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание; III — осложнения, требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств; IV — жизнеопасные осложнения (включая осложнения со стороны центральной нервной системы), требующие лечения в отделениях интенсивной терапии/реанимации; V степень — летальный исход.

У одного пациента одновременно могли наблюдаться осложнения разной степени тяжести — все они зарегистрированы и включены в статистический анализ.

Этическая экспертиза

Одобрение работы локальным этическим комитетом не проводилось.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработка результатов исследования производилась с помощью статистического пакета Jamovi Version 2.3 (разработчики — J. Love, D. Drogmann, R. Selker (Сидней, Австралия)) [15]. Описание непрерывных переменных представлено в виде средних значений, медиан, а также диапазонов значений.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристики набранных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Основную массу пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, составили женщины (86,8%). Средний индекс массы тела набранных пациентов — 25,7 кг/м². У 77% функциональный ECOG-статус был I или 26. Первичный онкологический процесс локализовался в шейке матки (59,5%). Свищи отмечались у 72%, чаще наблюдались ректовагинальный (17,6% от общего числа пациентов) и комбинированный везикоректовагинальный (16%). До поступления в стационар пациенты могли получить симптоматическое лечение по месту жительства: нефростомию (у 49%), преимущественно двустороннюю (33%), и колостомию (33%). Более чем в половине случаев тазовая эквисцерация была выполнена по поводу прогрессирования онкологического процесса (57%).

Хирургический этап. Полная эквисцерация была проведена 78 (57,3%) пациентам, передняя — 34 (25%), задняя — 24 (17,6%). Реконструкция мочевыводящих путей была выполнена 52 (38%) пациентам (распределение пациентов, которым она была выполнена, в зависимости объема и повода к операции представлена в табл. 2). Медианная продолжительность операции — 230 мин (± 65 мин), медиана кровопотери — 350 мл. Медиана нахождения пациентов после операции в палате отделения реанимации и интенсивной терапии составила 1 сут. Время пребывания в стационаре после хирургического лечения — 11 (± 4) койко-дней.

Основные результаты исследования

Нами было проанализировано распределение частоты послеоперационных осложнений в зависимости от вида ЭМТ (табл. 3). Чаще всего у пациентов отмечались осложнения I степени по Clavien–Dindo (50%), из них 26% — у пациентов после полной эквисцерации, этой же группе пациентов гемотрансфузионная терапия проводилась чаще (11%), чем пациентам после передней и задней эквисцерации (8 и 1,5% соответственно). Однако серьезные осложнения (III–IV степени по Clavien–Dindo) чаще отмечались у пациентов после передней экзентерации (4,4%).

Также провели анализ частоты послеоперационных осложнений в зависимости от показаний к операции (табл. 4). У пациентов с прогрессированием онкологического процесса ранние послеоперационные осложнения, в том числе серьезные (III–IV степени), встречаются чаще, чем у пациентов с лучевыми повреждениями.

Характеристика клинических проявлений ранних послеоперационных осложнений у пациентов после эквисцерации органов малого таза

I степень хирургических осложнений по Clavien–Dindo в основном представлена лечением серомы — 19%.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование, по полу, возрасту, индексу массы тела, локализации первичной опухоли, наличию и виду свищей, предыдущему симптоматическому лечению и показаниям к операции

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	51,6 ± 12,7
Пол, абс. (%):	
• мужской	18 (13,2)
• женский	118 (86,8)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	25,7
Функциональный статус по шкале ECOG, баллы (%):	
• 0–16	105 (77,2)
• 2–36	31 (22,3)
Локализация первичного онкологического процесса, n (%):	
• шейка матки	81 (59,5)
• влагалище	10 (7,4)
• прямая кишка	9 (6,6)
• предстательная железа	8 (5,8)
• тело матки	8 (5,9)
• сигмовидная кишка	6 (4,4)
• яичники	3 (2,2)
• анальный канал	3 (2,2)
• мочевого пузыря	2 (1,5)
• первично-множественное метакронное	1 (0,8)
• ободочная кишка	1 (0,8)
• метастазы злокачественных новообразований мягких тканей	1 (0,8)
• вульва	1 (0,8)
Наличие свищей, n (%):	
• ректовагинальный	24 (17,6)
• везикоректовагинальный (комбинированный)	22 (16,1)
• везиковагинальный	15 (11,3)
• ректовезикальный	4 (2,9)
• влагалищно-толстокишечный	1 (0,8)
• маточно-тонкокишечный	1 (0,8)
• пузырноанальный	1 (0,8)
• тонко-толстокишечный	1 (0,8)
• толстокишечно-мочепузырный	1 (0,8)
• маточно-мочепузырный	1 (0,8)
• везикоректорнаружный	1 (0,8)
Предыдущее симптоматическое лечение, n (%):	
• нефростомия:	67 (49,2)
• двусторонняя	45 (33,1)
• слева	13 (9,6)
• справа	9 (6,6)
• стентирование мочевыводящих путей	3 (2,2)
• эпицистостомия	8 (5,9)
• колостомия	46 (33,8)
Показание к операции, n (%):	
• прогрессирование	77 (56,6)
• лучевые повреждения	40 (29,4)
• сочетание (прогрессирование + лучевые повреждения)	19 (14,0)

Послеоперационный парез нижней конечности у 3% пациентов был обусловлен обширной лимфодиссекцией и агрессивным хирургическим вмешательством в области латеральных стенок малого таза по причине массивного опухолевого процесса (табл. 5).

II степень хирургических осложнений встречалась у 28 (20,5%) пациентов и была представлена постгеморрагической анемией тяжелой степени, состояние было скорректировано проведением гемотрансфузии.

III степень осложнений отмечена у 5 (3,6%) человек, из них IIIa — у 1 (0,8%) пациента, представленная эвентерацией в нижней и средней трети послеоперационной раны из-за расхождения швов апоневроза, состояние было купировано наложением вторичных швов. Степень IIIб отмечена у 5 (3,6%) человек несостоятельностью швов анастомозов, что стало причиной выполнения повторных хирургических вмешательств.

IV степень хирургических осложнений была отмечена у 4 (2,9%) человек, из них IVa — у 3 (2,2%) пациентов (в одном случае были выявлены ОНМК, ДВС-синдром, в другом произошло развитие дыхательной недостаточности, в третьем — развитие синдрома позиционного сдавления с острой почечной недостаточностью). Полиорганная недостаточность (IVб степень осложнений по Clavien–Dindo) наблюдалась у 1 (0,8%) пациента. V степень осложнений отмечена не была.

Нежелательные явления

В силу неинтервенционного характера исследования нежелательные явления в ходе его проведения не оценивались.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

У пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме ЭМТ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, ранние послеоперационные осложнения в 70,5% представлены I–II степенью, в то время как серьезные осложнения (III степени и более) — у 6,6%. Также исследование показало, что I–II степени осложнений чаще встречаются при проведении тотальной ЭМТ, что вполне объяснимо, учитывая объем операции. В группах пациентов после передней и полной эвисцерации частота осложнений III–IV степени была сопоставима (4,4 и 2,3% соответственно), что может быть обусловлено выполнением реконструктивно-пластического этапа и, как следствие, наложением большого количества анастомозов.

Если рассматривать частоту послеоперационных осложнений в зависимости от повода операции, то при прогрессировании онкологического заболевания осложнения всех степеней встречались чаще, чем у пациентов двух других групп вместе взятых. Возможное объяснение этому — общее состояние организма пациента на момент проведения операции, у некоторых из них на момент поступления отмечалась выраженная нутритивная недостаточность, скорректировать которую за короткое время не представлялось возможным, а также наличие опухолевой интоксикации.

Обсуждение основного результата исследования

ЭМТ является методом выбора хирургического лечения у пациентов с местнораспространенными рецидивами опухолей малого таза, а также с постлучевыми межорганными свищами. Решение о ее проведении долж-

Таблица 2. Распределение пациентов, которым была выполнена реконструкция мочевыводящих путей, в зависимости объема и повода к операции, *n* (% от общего числа оперированных пациентов)

Показание к операции	Эвисцерация		
	Передняя	Задняя	Полная
Лучевые повреждения	5 (3,6)	—	10 (7,3)
Прогрессирование	12 (8,8)	—	18 (13,2)
Сочетание (прогрессирование + лучевые повреждения)	2 (1,5)	—	2 (1,5)

Таблица 3. Распределение послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo в зависимости от вида эвисцерации органов малого таза

Вид эвисцерации	Степень осложнений по шкале Clavien–Dindo, <i>n</i> (%)				
	I	II	III	IV	V
Передняя	19 (14)	11 (8)	3 (2,2)	3 (2,2)	—
Задняя	13 (9,5)	2 (1,5)	—	—	—
Полная	36 (26,4)	15 (11)	2 (1,5)	1 (0,8)	—
Итого	68 (50)	28 (20,5)	5 (3,6)	4 (3)	—

Таблица 4. Распределение послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo в зависимости от показаний проведения эвисцерации органов малого таза

Показание к операции	Степень осложнений по шкале Clavien–Dindo, <i>n</i> (%)					Итого
	I	II	III	IV	V	
Лучевые повреждения	26 (19,1)	9 (6,6)	3 (2,2)	1 (0,8)	—	39 (28,6)
Прогрессирование	32 (23,5)	14 (10,3)	2 (1,5)	3 (2,2)	—	51 (37,5)
Сочетание лучевых повреждений и прогрессирования	8 (5,9)	5 (3,7)	1 (0,73)	—	—	14 (10,3)

Таблица 5. Распределение послеоперационных осложнений I степени по шкале Clavien–Dindo в зависимости от клинических проявлений

Хирургическое осложнение	<i>n</i> (%)
Нагноение послеоперационной раны	4 (2,9)
Динамическая кишечная непроходимость	10 (7,3)
Серома	26 (19,1)
Лимфоцеле	15 (11)
Гастростаз	10 (7,3)
Послеоперационный парез нижней конечности	3 (2,2)
Итого — 50% осложнений	

но приниматься коллегиально, с участием различных специалистов [3–7]. Пациенту необходимо подробно объяснить все возможные риски и осложнения в периоперационном периоде. Это ультрадикальная операция, которая, по мнению многих авторов, сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений, что достаточно широко освещено в специальной литературе [12–14, 16–18].

Так, W.J. Mann et al. провели метаанализ и пришли к заключению, что до 50% пациентов после проведенной ЭМТ страдают серьезными осложнениями на послеоперационном этапе. Наиболее частыми осложнениями были: нагноения послеоперационной раны (39%), мочеполовые свищи (10–23%), кишечная непроходимость (11–33%). Послеоперационная летальность наблюдалась менее чем у 5% пациентов, при этом чаще она наблю-

далась вследствие сепсиса, сердечной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и тромбоэмболии легочной артерии [12].

В 2019 г. М.Е. Kelly et al., в свою очередь, провели международное ретроспективное когортное исследование для оценки результатов лечения 1293 пациентов, перенесших ЭМТ по поводу гинекологических злокачественных новообразований (эндометрия, яичников, шейки матки и влагалища) за 11-летний период (с 2006 по 2017 г.). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 17,5 дня, III–IV степень осложнений по Clavien–Dindo отмечалась у 34,5% пациенток [13].

Эта же группа исследователей в 2019 г. выпустила систематический обзор о паллиативной экзентерации малого таза. Показаниями к выполнению ЭМТ были боль, свищи, кровотечения, кишечная непроходимость. Медиана послеоперационных осложнений составила 53,6% (13–100), ранняя послеоперационная летальность — 6,3% (0–66,7). Тем не менее 5 из 23 рассмотренных авторами исследований не рекомендовали использовать ЭМТ в качестве паллиативной помощи, в то время как 18 заключили, что данный вид хирургического лечения возможен при тщательном отборе пациентов [14].

Коллеги из Дании в 2021 г. ретроспективно проанализировали результаты лечения 195 пациентов (с 2015 по 2020 г.), перенесших тотальную ЭМТ. Частота серьезных послеоперационных осложнений ($\geq$ III степени по Clavien–Dindo) также составила 34,5% [16].

Исследователи из Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова проанализировали результаты хирургического лечения, проведенного в 2004–2011 гг. 154 пациентам с местнораспространенными новообразованиями органов малого таза, в ходе которого требовалось удале-

ние мочевого пузыря. Из них 113 (73%) пациентам была выполнена ЭМТ. В течение раннего послеоперационного периода были прооперированы 4% пациентов. Летальность — 1,5%. Желудочно-кишечные осложнения были отмечены у 29% пациентов, несостоятельность швов кишечного анастомоза — у 2%, внутрибрюшной и тазовый абсцесс — у 5% пациентов [17].

Исследователи Республиканского онкологического диспансера (г. Грозный) совместно с ЛГМУ (г. Луганск) проанализировали результаты лечения 252 больных местнораспространенным раком прямой кишки. Время наблюдения — 25 лет (1991–2016 гг.). 178 пациентам были выполнены мультивисцеральные резекции органов малого таза, группу сравнения — 74 человека — составили пациенты, которым выполнялась тотальная ЭМТ. У всех пациентов была достигнута R0-резекция. В группе ЭМТ осложнения III степени отмечались в 3,17% случаев; IV — 1,98; V — 0,79% случаев [18], что соотносится с данными, полученными в нашем исследовании.

Если сравнивать данные настоящего исследования с полученными ранее результатами коллег, мы видим, что частота встречаемости серьезных послеоперационных осложнений (IIIa–V по Clavien–Dindo) составила 6,6% (что на порядок меньше 34–50%, описываемых зарубежными авторами). Также при сравнении с данными отечественных авторов [17, 18] можно отметить общее уменьшение числа послеоперационных осложнений за последние 10 лет, что может быть обусловлено внедрением протокола ускоренной реабилитации (enhanced recovery after surgery, ERAS). Его основу составляют максимальная предоперационная коррекция имеющихся нарушений общего состояния (анемии, нутритивной недостаточности, сопутствующей патологии и др.) и активное ведение послеоперационного периода (эффективная анальгезия, вертикализация и начало перорального приема пищи в 1-е сут после операции) [19]. Данные, полученные в других областях онкохирургии, свидетельствуют, что подобный подход безопасен и эффективен с точки зрения сокращения общего числа осложнений, сроков госпитализации и финансовых затрат на лечение [20].

Заключение

Несмотря на появление новых хирургических методик, медицинских технологий и инструментов, эвисцерация органов малого таза продолжает оставаться операцией

с высоким риском осложнений и требует мультидисциплинарного подхода в отборе пациентов для данного вида хирургического лечения. Однако результаты многих работ последнего времени весьма обнадеживающие.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.А. Коротков — разработка концепции исследования, проведение хирургического этапа исследования, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; Л.О. Петров — разработка концепции исследования, проведение хирургического этапа исследования, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; А.Л. Потапов — проведение хирургического этапа исследования, разработка индивидуального подхода в периоперационном ведении пациентов, редактирование текста статьи; В.Н. Шитарева — написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации, набор пациентов и проведение статистического анализа данных; В.Ю. Скоропад — участие в разработке концепции статьи, утверждение дизайна исследования, редактирование текста статьи; П.В. Соколов — набор пациентов, проведение хирургического этапа исследования, редактирование текста статьи; М.Р. Касымов — набор пациентов, разработка дизайна исследования, проведение хирургического этапа исследования, периоперационное ведение; В.В. Пасов — участие в разработке концепции статьи, утверждение дизайна исследования, редактирование текста статьи; Л.В. Тивкова — проведение хирургического этапа исследования, участие в разработке концепции статьи, редактирование текста; А.С. Ямщикова — проведение хирургического этапа исследования, статистическая обработка, написание статьи; С.А. Иванов — разработка дизайна исследования, подбор методик, редактирование текста статьи на этапе подготовки к публикации; А.Д. Каприн — разработка концепции статьи, проведение хирургического этапа исследования, подбор методик, финальное редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. — 239 с. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 g. / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. Moscow: MNIIO im. P.A. Gercena; 2022. 239 s. (In Russ.)]
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Рак шейки матки: клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2020. [Rak shejki matki: klinicheskie rekomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1
4. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2021. [Rak tela matki i sarkomy matki: klinicheskie rekomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 2021. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3
5. Рак прямой кишки: клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2022. [Rak pryamoy kishki: klinicheskie rekomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 2022. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/554_3
6. Рак предстательной железы: клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2021. [Rak predstatel'noj zhelezy: klinicheskie rekomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 2021. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/12_3
7. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2020. [Rak mochevogo puzyruga: klinicheskie

- реkomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2
8. Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 64–71. [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64–71. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71>
 9. Datta NR, Stutz E, Liu M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):374–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.033>
 10. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2007;25(20):2952–2965. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8324>
 11. Пасов В.В., Коротков В.А., Касымов М.Р., и др. Принципы лечения поздних лучевых повреждений прямой кишки у онкологических больных // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2021. — Т. 22. — № 1. — С. 21–27. [Pasov VV, Korotkov VA, Kasymov MR, et al. Principles of treatment of late rectal radiation damage in cancer patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(1):21–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-1-21-27>
 12. Mann WJ. Exenteration for gynecologic cancer. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/exenteration-for-gynecologic-cancer> (accessed: 26.03.2021).
 13. PelvEx Collaborative. Pelvic Exenteration for Advanced Non-rectal Pelvic Malignancy. *Ann Surg*. 2019;270(5):899–905. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003533>
 14. PelvEx Collaborative. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(10):1787–1795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.011>
 15. The Jamovi Project (2022). Jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. Available from: <https://www.jamovi.org>
 16. Pleth Nielsen CK, Sørensen MM, Christensen HK, et al. Complications and survival after total pelvic exenteration. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(6):1362–1367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.12.472>
 17. Костюк И.П., Шестаев А.Ю., Крестьянинов С.С., и др. Осложнения хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями органов малого таза, распространяющимися на мочевой пузырь // *Вестник Военно-медицинской академии*. — 2012. — Т. 39. — № 3. — С. 15–21. [Kostyuk IP, Shestaev AYU, Krestyaninov SS, et al. Complications of surgical treatment of patients with malignant pelvic tumors applicable to the bladder. *Vestnik Voenno-Medicinskoy Akademii*. 2012;39(3):15–21. (In Russ.)]
 18. Калинин Е.В., Россомахина О.М. Мультивисцеральные резекции и тотальные эвисцерации органов малого таза при местно-распространенных формах рака прямой кишки // *Поволжский онкологический вестник*. — 2017. — Т. 29. — № 2. — С. 62–66. [Kalinin EV, Rossomakhina OM. Multivisceral resection and total pelvic evisceration for locally advanced rectal cancer. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2017;29(2):62–66. (In Russ.)]
 19. Scott MJ, Baldini G, Fearon KCH, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(10):1212–1231. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.12601>
 20. Lau CS, Chamberlain RS. Enhanced recovery after surgery programs improve patient outcomes and recovery: a meta-analysis. *World J Surg*. 2017;41(4):899–913. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3807-4>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шитарева Вероника Николаевна, врач [Veronika N. Shitareva, MD]; адрес: 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Жукова, д. 10 [address: 10 Zhukova str., 249031, Obninsk, Kaluga Region, Russia]; e-mail: veronikashitareva@gmail.com

Коротков Валерий Александрович, к.м.н. [Valery A. Korotkov, MD, PhD]; e-mail: korotkov910@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9750>

Петров Леонид Олегович, к.м.н. [Leonid O. Petrov, MD, PhD]; e-mail: leonid_petrov@mail.ru, SPIN-код: 4559-3613, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6272-9647>

Потапов Александр Леонидович, д.м.н., профессор [Aleksandr L. Potapov, MD, PhD, Professor]; e-mail: ALP8@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Скоропад Виталий Юрьевич, д.м.н., профессор [Vitaly Yu. Skoropad, MD, PhD, Professor]; e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru, SPIN-код: 2283-1111, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>

Соколов Павел Викторович, врач [Pavel V. Sokolov, MD]; e-mail: sokolov-p-v@yandex.ru

Касымов Максим Ринадович, врач [Maksim R. Kasymov, MD]; e-mail: maksas89@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8202-8055>

Пасов Виктор Владимирович, д.м.н., профессор [Victor V. Pasov, MD, PhD, Professor]; e-mail: pasov@mrrc.obninsk.ru, SPIN-код: 8778-2401, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-1648>

Тивкова Лилия Викторовна, врач [Lilia V. Tivkova, MD]; e-mail: ova.lika@yandex.ru

Ямщикова Анастасия Сергеевна, врач [Anastasia S. Yamshikova, MD]; e-mail: kolmykova1996@gmail.com

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор РАН [Sergey A. Ivanov, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, SPIN-код: 4264-5167, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, SPIN-код: 1759-8101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Е.Н. Гринева, У.А. Цой, Д.В. Рыжкова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эктопический АКТГ-синдром: возможности современной диагностики

Эктопический АКТГ-синдром (ЭАС) представляет собой симптомокомплекс, вызванный хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками вследствие стимуляции их аденокортикотропным гормоном (АКТГ). ЭАС — редкая патология, он составляет примерно 20% всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма и до 10% — всех причин эндогенной автономной продукции кортизола, однако часто ассоциирован с тяжелым гиперкортицизмом и является угрожающим для жизни состоянием. Источниками эктопической секреции АКТГ выступают нейроэндокринные опухоли (НЭО), которые различаются гистологическим типом, степенью злокачественности, течением, а также имеют различную, часто трудно выявляемую локализацию. Своевременное обнаружение НЭО, продуцирующей АКТГ, снижает риск смерти больного как от тяжелого гиперкортицизма, так и от самой опухоли. В настоящей статье описаны особенности течения ЭАС, возможности его диагностики и представлен алгоритм обнаружения ЭАС, созданный на основе новейших достижений российской и мировой медицины.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, эктопический АКТГ-синдром, функциональная визуализация

Для цитирования: Гринева Е.Н., Цой У.А., Рыжкова Д.В. Эктопический АКТГ-синдром: возможности современной диагностики. Вестник РАМН. 2024;79(1):77–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12677>

77

Введение

Эктопический АКТГ-синдром (ЭАС) представляет собой симптомокомплекс, вызванный хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками вследствие стимуляции их аденокортикотропным гормоном (АКТГ) нейроэндокринными опухолями (НЭО), расположенными вне гипофиза. Крайне редко НЭО могут продуцировать кортикотропин-рилизинг гормоном (КТРГ) только или совместно с АКТГ. Первые сообщения о случаях гиперпродукции АКТГ непитуитарными источниками появились в начале прошлого века, понятие ЭАС было сформулировано G.W. Liddle в 1962 г. [1], но до сих пор не предложен оптимальный алгоритм его выявления. Между тем известно, что раннее обнаружение АКТГ-продуцирующей НЭО улучшает прогноз больного, как ближайший (уменьшает риск смерти от тяжелого гиперкортицизма), так и долгосрочный (снижает риск смерти от самой опухоли).

Распространенность, основные источники и прогноз эктопического АКТГ-синдрома

ЭАС встречается довольно редко, он составляет не более 20% всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма и до 10% — всех причин эндогенной автономной продукции кортизола [2].

НЭО, продуцирующие АКТГ, могут иметь любую локализацию, но чаще их обнаруживают в легких и бронхах. Так, бронхиальный (легочный) карциноид (типичный и реже атипичный) является причиной 20–40% случаев ЭАС и обычно представлен медленно растущими высокодифференцированными нейроэндокринными новообразованиями низкой и средней степени злокачественности, которые, в отличие от аденокарциномы легких, могут возникать у никогда не куривших людей [3]. Большинство таких НЭО отличается хорошим прогнозом с 5-летней выживаемостью 85–100%, однако известно, что часть

E.N. Grineva, U.A. Tsoy, D.V. Ryzhkova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Ectopic ACTH Syndrome: Possibilities of Modern Diagnostics

The ectopic ACTH syndrome (EAS) is a constellation of clinical signs and symptoms caused by chronic excess production of cortisol by the adrenal glands due to stimulation by adrenocorticotrophic hormone (ACTH) of extrapituitary origin. EAS is a rare pathology, it accounts for approximately 20% of all cases of ACTH-dependent hypercortisolism and up to 10% of all causes of endogenous autonomic cortisol production, however, it is often associated with severe hypercortisolism and is a life-threatening condition. The sources of ectopic secretion of ACTH are neuroendocrine tumors (NET), which differ in histological type, malignant potential, clinical course, and also have different, often difficult to detect localization. Early identification of ACTH-producing NET reduces the risk of death of the patient both from severe hypercortisolism and the tumor itself. The paper describes the features of the course of EAS, the possibilities of its diagnosis, and presents an algorithm for EAS diagnosis, created on the basis of the latest achievements of Russian and world medicine.

Keywords: neuroendocrine tumors, hypercortisolism, ectopic ACTH syndrome, functional imaging

For citation: Grineva EN, Tsoy UA, Ryzhkova DV. Ectopic ACTH Syndrome: Possibilities of Modern Diagnostics. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):77–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12677>

из них способна к метастазированию [4]. Синдром гиперкортицизма в течение длительного времени может быть единственным проявлением так называемой скрытой опухоли, т.е. той, которая не обнаруживается различными способами визуализации [5]. Известно также, что в некоторых случаях экспрессия АКТГ бронхиальным карциноидом не сопровождается клинической симптоматикой гиперкортицизма [4]. Мелкоклеточный (в редких случаях крупноклеточный) рак легких составляет примерно 20% причин ЭАС [6–9]. Гиперкортицизм, как правило, очень тяжелый, вносит существенный вклад в ближайший прогноз больных, но довольно часто из-за быстрой прогрессии опухоли своевременно не распознается [10].

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток — крайне редкое состояние, которое в большинстве случаев сопровождается симптомами, вызванными избыточной продукцией кортизола, реже имеет бессимптомное течение [4]. Она представлена большим количеством расположенных в легких очень маленьких (< 5 мм) хорошо дифференцированных образований, напоминающих метастазы. Подозревать диффузную идиопатическую гиперплазию нейроэндокринных клеток следует у больных с признаками бронхоэктатической болезни или хронической обструктивной болезни легких, особенно при наличии клинических симптомов гиперкортицизма [7, 11].

Менее часто НЭО, продуцирующие АКТГ, локализуются в тимусе (в среднем — 11%). Характеристика этих опухолей основана преимущественно на описании отдельных клинических случаев и небольших групп больных. Считается, что АКТГ-продуцирующие НЭО тимуса отличаются более агрессивным поведением, имеют большие размеры на момент диагностики, склонны к инвазии и метастазированию [11]. В недавнем опубликованном F. Guerrero-Pérez et al. анализе 162 случаев НЭО тимуса, продуцирующих АКТГ, было показано, что большинство (56,8%) из них представлены атипичными нейроэндокринными опухолями, за ними следовали типичные (30,4%) и карциномы (21,7%) [12]. Такие морфологические и иммуногистохимические характеристики НЭО тимуса в известной степени могут объяснять более агрессивное их поведение по сравнению с опухолями бронхолегочной локализации [12].

Секретирующие АКТГ НЭО поджелудочной железы ответственны примерно за 8–15% случаев ЭАС [6, 7, 9]. Уровень АКТГ и сывороточная концентрация кортизола у большинства больных очень высоки, что сопровождается тяжелой клинической симптоматикой [13]. Опухоль на момент диагностики гиперкортицизма, как правило, легко обнаруживается, представляя образование довольно большого размера с распространением в региональные лимфатические узлы и печень. ЭАС с локализацией в поджелудочной железе отличается агрессивным течением: выживаемость больных через 5 и 10 лет после установления диагноза составляет соответственно 35 и 16,2% [14, 15].

Совместная продукция катехоламинов и АКТГ нейроэндокринной опухолью — довольно редкая ситуация. Согласно опубликованным данным, феохромоцитома может быть источником секреции АКТГ (или КТРГ) в 2,5–25,0% всех случаев ЭАС, хотя абсолютное число их невелико [16, 17]. Анализ литературных данных, выполненный J.N. Gabi et al., показал, что феохромоцитомы, продуцирующие АКТГ, были в основном односторонними и чаще обнаруживались в левом надпочечнике (62%), размер их в среднем составлял $4,42 \pm 1,88$ (1,0–11,0) см

[16]. Описаны, однако, феохромоцитомы и больших размеров [18]. Имеются сообщения о том, что назначение дексаметазона при рутинной диагностике автономной продукции кортизола в такой популяции больных может приводить к парадоксальному повышению АКТГ [19]. Феохромоцитомы, секретирующие АКТГ, отличаются тяжелой артериальной гипертензией и выраженной гипергликемией, требующей введения больших доз инсулина [18]. Такие особенности опухоли, вероятно, обусловлены совместным эффектом катехоламинов и кортизола. Между тем в случае своевременной диагностики и полного удаления феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ имеют весьма благоприятный прогноз [16]. Параганглиомы, сопровождающиеся эктопической продукцией АКТГ (КТРГ), могут быть обнаружены в парааортальной или параабдоминальной областях, стенке мочевого пузыря, в средостении и брюшной полости [20].

Медуллярный рак щитовидной железы как источник эктопической секреции АКТГ обнаруживают в 2–8% случаев [6, 7, 21]. Опухоль может приобрести способность к продукции АКТГ в любой временной промежуток своего существования. Так, описаны случаи, когда гиперкортицизм предшествовал обнаружению медуллярного рака щитовидной железы [22], и случай развития симптомов гиперкортицизма через 20 лет после установления диагноза [23]. Прогноз больных медуллярным раком щитовидной железы с эктопической секрецией АКТГ в целом неблагоприятный, основные причины смерти две — прогрессирование заболевания или осложнения гиперкортицизма [24].

Описаны более редкие локализации АКТГ-продуцирующих НЭО, а именно двенадцатиперстная кишка, яичник, эндометрий, клиновидная пазуха, саркома Юинга и др. [25–29]. Продукция НЭО КТРГ или совместная секреция АКТГ и КТРГ встречаются гораздо реже и труднее распознаются [30], диагноз обычно устанавливают при иммуногистохимическом исследовании морфологического материала опухоли. Следует помнить, что КТРГ, секретируемый эктопическим источником, может увеличивать продукцию АКТГ гипофизом и приводить к неправильной интерпретации результатов катетеризации нижнего каменистого синуса (НКС). Положенный в результате градиент (АКТГ центр / АКТГ периферия) будет ошибочно указывать на кортикотропному в качестве причины гиперкортицизма [30].

Подавляющее большинство случаев ЭАС — спорадические и встречаются преимущественно у взрослых. Однако ЭАС может быть частью синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 и 2 типов и болезни Гиппеля–Линдау [31–33].

Клинические особенности эктопического АКТГ- синдрома

Клинические проявления эктопического АКТГ-синдрома зависят от тяжести гиперкортицизма и злокачественного потенциала НЭО — источника продукции АКТГ [11, 14, 34]. Кроме того, на симптоматику заболевания оказывают влияние возраст больного и сопутствующая патология. Большинство больных имеет типичные, связанные с хронической избыточной продукцией кортизола признаки, а именно мышечную слабость, артериальную гипертензию, предиабет или сахарный диабет, остеопению или остеопороз, а также признаки гипогонадотропного гипогонадизма, которые проявляются на-

рушением менструального цикла у женщин и снижением либидо как у женщин, так и мужчин [8, 12, 34]. Изменение внешности больных связано не только с прибавкой веса и развитием абдоминального ожирения с типичным отложением жира в области задней поверхности шеи («бычий горб») и надключичных областях, но и уменьшением мышечной массы, хорошо заметной на плечах и бедрах. Характерными признаками гиперкортицизма считаются появление стрий (глубоких, багрового цвета), локализованных в области живота, на внутренней поверхности бедер, груди и руках, кровоизлияния на коже, образующиеся нередко от небольших прикосновений, и лунообразное, плеторическое лицо [12, 35]. С хронической избыточной продукцией кортизола связывают также склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, инфекциям (в том числе туберкулезу, грибковым инфекциям) и нарушения психики в виде депрессивных расстройств, параноидальных состояний и психозов [8, 36]. Хотя клиническая картина ЭАС может не отличаться от таковой при других причинах гиперкортицизма, более высокий уровень АКТГ и кортизола, а также собственно опухоль обуславливают некоторые особенности. Так, вызванные преимущественно минералокортикоидными эффектами тяжелая гипокалиемия, артериальная гипертензия и отечный синдром более характерны для ЭАС [6, 8]. Внезапное начало, гиперпигментация, снижение веса описаны у больных мелкоклеточным раком легких, нейроэндокринными опухолями тимуса, поджелудочной железы [9, 12, 34, 37, 38].

Диагностика эктопического АКТГ-синдрома

Диагностический поиск при подозрении на эктопический АКТГ-синдром состоит из нескольких этапов. Прежде всего следует подтвердить, что имеющаяся у больного клиническая симптоматика действительно вызвана хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками (эндогенным гиперкортицизмом) вследствие стимуляции их АКТГ (АКТГ-зависимый гиперкортицизм). Затем убедиться, что причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма является не аденома гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга), а НЭО внегипофизарной локализации. Наконец следует точно установить локализацию НЭО — источника секреции АКТГ.

Тесты, подтверждающие эндогенный гиперкортицизм и его АКТГ-зависимый характер

Для диагностики хронической избыточной продукции кортизола надпочечниками используют оценку суточной экскреции свободного кортизола с мочой, а также тесты, подтверждающие автономную продукцию кортизола и/или потерю циркадного ритма его секреции [39]. Экскреция свободного кортизола с мочой — интегральный показатель, отражающий суммарную продукцию кортизола надпочечниками за сутки. У большинства больных ЭАС суточная экскреция свободного кортизола значительно превышает верхнюю границу нормы. Для биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма, вызванного ЭАС, как правило, достаточно получить второй анализ суточной мочи, демонстрирующий высокую концентрацию свободного кортизола [11]. Автономная продукция кортизола устанавливается с помощью так называемого ночного подавляющего теста с дексаметазоном. В основе теста лежит постулат о том, что прием дексаметазона, который не дает перекрестной реакции с кор-

тизолом, приводит к подавлению секреции КТРГ и АКТГ у здоровых людей, что сопровождается значительным снижением концентрации кортизола в крови. Уровень кортизола в сыворотке крови, полученной в 8–9 ч утра после приема накануне на ночь 1 мг дексаметазона (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона), ниже 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) практически исключает автономную продукцию кортизола [39, 40]. Отсутствие достаточного снижения кортизола при приеме 1 мг дексаметазона, указывающее на автономную его продукцию, требует выполнения дополнительных лабораторных исследований [39]. Классический малый тест Лидлла (2 мг дексаметазона/день в течение двух дней) в настоящее время редко используется, так как не имеет значительных преимуществ по сравнению с тестом с 1 мг дексаметазона и более трудоемкий [41]. Оценка сывороточной концентрации кортизола и определение свободного кортизола в слюне в поздние вечерние часы — тесты, которые позволяют установить принципиальную черту эндогенного гиперкортицизма — потерю циркадного ритма его секреции. Более популярным сегодня является определение свободного кортизола в слюне, так как этот тест не требует забора крови и может быть выполнен самим больным [42, 43]. При соблюдении правил сбора слюны и получении образца непосредственно перед сном тест обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью, однако данные о вариабельности значений кортизола слюны у одного и того же больного требуют повторного его выполнения [39]. Согласно текущим клиническим рекомендациям, для биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма следует выполнить, как минимум, два из перечисленных выше лабораторных теста [39, 40]. Исключение составляют случаи циклического течения эндогенного гиперкортицизма, для выявления которого требуется настойчивое повторение диагностических тестов. Однако случаи циклического течения гиперкортицизма, вызванного ЭАС, крайне редки [44], большинство больных имеют классические клинические проявления с высоким (или очень высоким) уровнем кортизола.

После биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма оценивают концентрацию АКТГ в плазме крови с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма. Концентрация АКТГ менее 5 пг/мл (< 1,1 пмоль/л) указывает на АКТГ-независимый гиперкортицизм, причиной которого является первичное поражение коры надпочечников. Значения АКТГ, превышающие 20 пг/мл, свидетельствует о том, что его источником является либо аденома гипофиза (кортикотропинома), либо НЭО внегипофизарной локализации. Уровень АКТГ в диапазоне от 5 до 20 пг/мл (в «серой зоне») требует повторного определения [39, 45].

Дифференциальный диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма

Поскольку большинство случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма вызвано кортикотропиномой (болезнью Иценко–Кушинга), первый шаг в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма — магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, позволяющая выявить образование. Однако большинство кортикотропином очень малы, стандартная МРТ с разрешением 1,5 Тесла способна обнаружить микроаденому примерно в 50% случаев [39]. Использование МРТ с более высокой разрешающей способностью (3 Тесла), а также наличие опыта у специалиста, выполняющего исследова-

ние, увеличивают вероятность обнаружения кортикотропиномы до 80% [46].

Таким образом, по-прежнему часть аденом остается нераспознанной. Более того, в 10–20% случаев возможно сочетание нефункционирующего образования гипофиза с эктопической продукцией АКТГ [39]. Поэтому, с одной стороны, отсутствие признаков поражения гипофиза не исключает диагноз «болезнь Иценко–Кушинга», а с другой — наличие образования в гипофизе на МРТ не всегда указывает на то, что именно оно является источником автономной секреции АКТГ. Предложенный Р. Chittiboina et al. способ визуализации аденомы гипофиза с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) не получил распространения из-за отсутствия явных преимуществ перед стандартной МРТ [47]. Однако авторы при оценке наличия или отсутствия аденомы в гипофизе использовали абсолютные значения стандартизованного показателя накопления (SUV), которые зависят, как известно, от очень многих факторов: массы тела пациента, уровня глюкозы плазмы крови, активности радиофармацевтического препарата, алгоритма реконструкции ПЭТ-изображений и пр. [48]. Российским ученым путем использования полуколичественного накопления 18F-ФДГ аденома/референтная зона — удалось существенно повысить точность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике аденом гипофиза (в том числе не обнаруживаемых на МРТ) [49]. В качестве референтной области авторы использовали зону, построенную над полостью клиновидной пазухи носа. Таким образом, дополнительная визуализация гипофиза с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ оказалась способной увеличить вероятность обнаружения кортикотропиномы [49]. Имеются также сообщения о том, что улучшить визуализацию АКТГ-продуцирующих кортикотропином можно с помощью комбинации МРТ с ПЭТ с 11-С-метионином или с ПЭТ с 18F-фторэтил-L-тирозином. Так, в ретроспективном анализе 15 случаев болезни Иценко–Кушинга вследствие микроаденомы гипофиза авторы показали, что чувствительность и специфичность этой гибридной технологии в установлении локализации опухоли были 100% [50].

Тест с 8 мг дексаметазона, или большой дексаметазоновый тест, в течение долгого времени использовали для дифференциальной АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Существуют два варианта теста: классический большой тест с дексаметазоном (2 мг каждые 6 ч в течение двух дней) и ночной тест с 8 мг дексаметазона. Обоснование для проведения такого теста заключается в том, что большинство кортикотропином не обладают абсолютной автономностью и способны отвечать снижением АКТГ на увеличенную дозу глюкокортикоидов согласно принципу отрицательной обратной связи. В отличие от них, большинство секретирующих АКТГ НЕО такую способность утратили. Таким образом, снижение кортизола (в суточной моче при проведении классической пробы или в сыворотке крови в ночном тесте с 8 мг дексаметазона) на 50% и больше от исходного значения свидетельствует, скорее, о кортикотропиноме. Тест в настоящее время мало используется в связи с невысокой чувствительностью и трудностью исполнения, особенно у больных с тяжелым гиперкортицизмом [45]. Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма используют тесты с КТРГ и десмопрессином, как по отдельности, так и совместно [39, 50]. В основе этих тестов лежит тот факт, что кортикотропинома, в отличие от ЭАС, способ-

на увеличить секрецию АКТГ в ответ на введение КТРГ или десмопрессина. По данным многих исследований их чувствительность и специфичность выше, чем МРТ гипофиза и таких тестов, как определение базальной концентрации АКТГ, тест с 8 мг дексаметазона [52]. Однако ни КТРГ, ни парентеральная форма десмопрессина в России не зарегистрированы, поэтому тесты с ними мало доступны в нашей стране (так же как, впрочем, и в ряде других стран). Оценивая в целом диагностическую ценность перечисленных выше неинвазивных тестов у больных с ЭАС, следует заметить, что в 25% случаев они имеют противоречивые результаты [39].

Двусторонняя одномоментная катетеризация нижних каменных синусов

Двусторонняя одномоментная катетеризация НКС мозга была предложена в 1980-х годах и впоследствии получила широкое признание в качестве основного теста в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга и ЭАС [39, 53, 54]. Метод заключается в получении образца крови из обоих НКС и сравнении концентрации АКТГ в этих образцах (центр) с уровнем АКТГ крови, полученной из периферической вены (периферия). Доступ к НКС осуществляется путем катетеризации правой и левой бедренных вен, затем — соответственно через правую и левую внутренние яремные вены. Низкий градиент (отсутствие градиента) АКТГ центр/периферия (< 2 без стимуляции или < 3 после стимуляции десмопрессином или КТРГ) указывает на ЭАС. Одновременное с АКТГ определение пролактина увеличивает точность метода, уменьшая число ложноотрицательных результатов [55]. В опубликованном в 2020 г. метаанализе 20 ретро- и проспективных исследований с общим числом больных, превышающим 1500, была продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность метода двусторонней катетеризации НКС (94 и 89% соответственно), причем в 17% случаев стимуляция КТРГ или десмопрессином не была использована [56]. Действительно введение КТРГ или десмопрессина увеличивает чувствительность и специфичность метода [39, 54], однако, как было замечено выше, препараты для стимуляции выделения АКТГ из аденомы гипофиза мало доступны во многих странах. Повысить диагностическую точность катетеризации НКС позволяют дополнительный забор крови из пещеристых синусов [57], так как именно через расположенные на основании черепа по бокам от турецкого седла пещеристые синусы кровь из гипофиза попадает в НКС. И. Рудаков и соавт. на популяции из 70 больных АКТГ-зависимым гиперкортицизмом показали, что билатеральная одномоментная катетеризация НКС и пещеристых синусов позволяет увеличить точность традиционного метода катетеризации [57].

Хотя двусторонняя катетеризация НКС остается наиболее точным дифференциально-диагностическим тестом между болезнью Иценко–Кушинга и ЭАС, ее диагностическая точность не достигает 100%, даже если она выполнена со стимуляцией десмопрессином, КТРГ или дополнена катетеризацией пещеристых синусов [57, 58]. Ложноположительные результаты (низкий градиент центр/периферия при наличии болезни Иценко–Кушинга) получают в результате аномалий дренирования НКС и других особенностей их анатомии, ошибок при заборе крови, неправильной интерпретации пограничных значений градиента, недостатке опыта у врача, выполняющего процедуру. Аномальное расположение кортикотропиномы (например, в клиновидной пазухе)

также может быть источником неправильного диагноза ЭАС [58]. Ложноотрицательные результаты (повышенный градиент центр/периферия при наличии ЭАС) могут быть получены, если процедура выполняется у больного ЭАС с невысоким уровнем кортизола в результате лечения. Поэтому перед катетеризацией НКС всегда следует проверять наличие гиперкортицизма, обеспечивающего адекватное подавление кортикотрофов неизменной ткани гипофиза [59]. Следует также помнить о редких случаях НЭО с секрецией КТРГ или косекрецией КТРГ и АКТГ, при которых градиент будет указывать на кортикотропиному [58].

Учитывая сложности выполнения процедуры двусторонней одномоментной катетеризации НКС, в настоящее время имеется общее мнение о том, что ее следует обязательно выполнять тем больным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, образование в гипофизе у которых меньше 6 мм. При выявлении на МРТ опухоли гипофиза ≥ 10 мм и результатах биохимических тестов, указывающих на болезнь Иценко–Кушинга, необходимости в катетеризации НКС нет. Относительно образований гипофиза размером < 10 мм, но ≥ 6 мм мнения экспертов расходятся, но большинство рекомендует выполнение катетеризации НКС и в этом случае [39, 45, 52].

Установление локализации нейроэндокринных опухолей, секретирующих АКТГ

Традиционные методы визуализации

Установление источника эктопической секреции АКТГ имеет решающее значение в судьбе больного, так как позволяет не только избежать осложнений тяжелой гиперкортицизма и необходимости выполнения адреналэктомии, но и снизить риск прогрессирования НЭО. Согласно существующим рекомендациям, поиск НЭО — источника ЭАС — начинают с компьютерной томографии (КТ) средостения, брюшной полости, малого таза [60, 61]. Мультиспиральные компьютерные томографы, генерирующие сотни тонких поперечных изображений, позволяют получить детальные характеристики опухоли. МРТ не имеет значительных преимуществ по сравнению с КТ, за исключением, может быть, отдельных локализаций (голова и шея, малый таз), а также визуализации печени и случаев, когда требуется динамическая оценка опухоли через короткие промежутки времени. Однако и КТ, и МРТ имеют недостаточно высокую чувствительность, особенно если это маленький карциноид легких [60, 61]. Так, при сравнении различных методов визуализации НЭО у 30 больных ЭАС было обнаружено, что чувствительность КТ и МРТ составила 83% [62]. А.М. Isidori et al., проанализировав данные 231 больного с ЭАС, показали, что КТ выявила источник АКТГ эктопии в 66,2% случаев, а МРТ — в 51,5% [63]. Опухоли находились в легком (55,3%), средостении–тимусе (7,9%), поджелудочной железе (8,5%), надпочечниках (6,4%), желудочно-кишечном тракте (5,4%), щитовидной железе (3,7%) и имели другие локализации (12,8%).

Функциональная визуализация нейроэндокринных опухолей, продуцирующих АКТГ

Внедрение в клиническую практику функциональной (молекулярной) визуализации значительно расширило возможности диагностики НЭО, в том числе тех, которые вызывают ЭАС [64–66]. Известно, что большинство хорошо дифференцированных НЭО экспрессируют на своей

поверхности рецепторы соматостатина (ССР). Так, высокая плотность ССР была обнаружена при гастроэнтэропанкреатических НЭО, бронхолегочных карциноидах, аденоме гипофиза, феохромоцитоме, параганглиоме, нейробластоме, медуллярном раке щитовидной железы и мелкоклеточном раке легких [67]. Визуализировать эти рецепторы и, в результате, опухоль можно путем использования имеющих высокую аффинность к ССР лигандов ССР, меченых радионуклидами ^{111}In или ^{68}Ga .

Одной из первых (в 1989 г.) для этой цели была предложена скинтиграфия с ^{111}In -октреотидом (октреоскан) [60]. В настоящее время ее вытеснила совмещенная позитронно-эмиссионная томография и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с DOTA-конъюгированными лигандами к ССР, меченными радиоизотопом ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE. DOTA-тетраазаациклодекантерауксусная кислота, служит хелатором для ^{68}Ga и для соединения с пептидом — лигандом к ССР. Разные пептиды отличаются степенью связывания с подтипами ССР. Если с подтипом 2 ССР могут связываться все три (^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE) соединения, то ^{68}Ga -DOTA-NOC также имеет высокую аффинность к ССР подтипов 3 и 5, а ^{68}Ga -DOTA-TOC связывается с ССР подтипа 5 (хотя и с меньшим средством, чем ^{68}Ga -DOTA-NOC) [68]. По сравнению со скинтиграфией ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами имеет более высокую диагностическую точность за счет получения изображения высокого качества и ассоциирована с более низкой лучевой нагрузкой на пациента благодаря короткому (60 мин) периоду полураспада изотопа ^{68}Ga [64]. Применение скинтиграфии с ^{111}In -пентетреотидом, обладающей довольно высокой специфичностью (92–100%), но значительно меньшей чувствительностью (60–80%) по сравнению с ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами (88–93%), ограничивается подтверждением НЭО, обнаруженных на КТ или МРТ [60].

В целом в диагностике большинства хорошо дифференцированных НЭО ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами имеет высокую чувствительность (88–93%) и специфичность (88–95%) [60]. Более того, метод позволяет стадировать опухоль (оценить ее распространенность, выявить метастазы), а также предоставляет возможность использовать пептидно-рецепторную радионуклидную терапию для лечения больных с достаточной экспрессией ССР [69]. Данных по применению этой методики у больных ЭАС в литературе не так много, и представлены они в основном опытом отдельных центров с небольшим числом выполненных исследований [65]. В уже процитированном систематическом обзоре по диагностике ЭАС, включившем 231 больного, из которых 23 была выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, было показано, что ее чувствительность в выявлении источника эктопической продукции АКТГ составила 81,8% и превосходила КТ или МРТ, которые обнаруживали опухоли только у 66,2 и 51,5% больных соответственно [63]. Авторы определили также более высокую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами (100%; 9/9) в идентификации «скрытых» НЭО по сравнению с 43,6% (24/55), которую имела КТ. Последующие исследования, однако, показали более низкую чувствительность этого метода в диагностике ЭАС. Так, в обзоре Е. Varlamov et al., которые включили в анализ 69 больных ЭАС, общая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами оказалась 64,0% и была несколько выше (76,1%) в морфологически подтвержденных случаях (67 НЭО); выявляемость

НЭО с неустановленной ранее локализацией составила всего 50%. В 10 случаях ни один способ визуализации, в том числе ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, не смог идентифицировать источник эктопической продукции АКТГ [65]. В другом исследовании с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE удалось идентифицировать ранее не визуализируемый источник эктопической продукции АКТГ в 11 из 17 (65%) случаев [70]. Более низкая, чем ожидалось, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, по мнению авторов, была связана с особенностью популяции больных ЭАС, которая представлена наиболее сложными для диагностики случаями, в том числе с ранее неустановленной локализацией опухоли [70].

Следует также иметь в виду клинические ситуации, ассоциированные с риском получения ложноотрицательных результатов. Причиной получения ложноотрицательных результатов может быть использование ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами при поиске плохо дифференцированных НЭО или хорошо дифференцированных НЭО, но с высокой пролиферативной активностью (G3), которые обычно имеют низкую экспрессию ССР и отличаются высокой скоростью метаболизма глюкозы. В такой ситуации больше подойдет ПЭТ с 18F-ФДГ. Так, в одном из исследований было показано, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами в диагностике НЭО G1 составила 92,3%, G2 — 90,2 и G3 — 57,8%, в то время как чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ была соответственно 37,8; 55,4 и 71,2% [71]. Однако следует учесть, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами все-таки способна выявить некоторые плохо дифференцированные и высокозлокачественные НЭО [65]. В любом случае совместное использование этих двух способов визуализации привело к более быстрому обнаружению НЭО [71]. Другой причиной получения ложноотрицательных результатов может быть то обстоятельство, что некоторые НЭО, секретирующие АКТГ, экспрессируют преимущественно ССР подтипа 5, а не 2, и не могут быть обнаружены, например, с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE [72]. В последнее время обсуждается еще одна причина, уменьшающая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA пептидами, а именно способность хронической гиперкортизолемии снижать экспрессию ССР подтипа 2 опухолью [73]. Лечение, направленное на нормализацию уровня кортизола в сыворотке крови, может привести к восстановлению экспрессии ССР типа 2 и визуализации опухоли [70].

При выполнении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами возможно также получение уменьшающих специфичность ложноположительных результатов [68]. Экспрессия ССР представлена во многих тканях, и физиологическое поглощение ^{68}Ga -DOTA-TATE печенью, селезенкой, надпочечниками, щитовидной железой, поджелудочной железой, почками и т.д. может затруднить интерпретацию изображения и вызвать ложное впечатление о наличии НЭО. Известно, что некоторые опухоли (менингиома, почечно-клеточная карцинома), а также аденомы гипофиза, саркомы, лимфомы, лимфатические узлы воспалительной природы способны экспрессировать ССР и могут быть визуализированы с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами [68, 70, 74].

В случаях когда продуцирующую АКТГ НЭО не обнаруживают с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, используют альтернативные методы функциональной визуализации. Таким методом может быть ПЭТ с 18F-фтор-L-дигидроксифенилаланином (18F-ДОФА). Патологическим основанием использования этого

метода является тот факт, что некоторые НЭО способны поглощать, декарбоксилировать и хранить аминокислоты, такие как дигидроксифенилаланин, и их биогенные амины. 18F-ДОФА представляет собой синтетический аналог предшественника норадреналина — фенилаланина и, также как он, способен поступать в клетку, подвергаться метаболическим превращениям, обеспечивая радионуклидную визуализацию опухоли [64]. НЭО, которые могут быть визуализированы с помощью ПЭТ с 18F-ДОФА, — это прежде всего катехоламин-продуцирующие опухоли, феохромоцитомы/параганглиомы, медуллярный рак щитовидной железы (особенно его рецидив) и хорошо дифференцированные карциноидные опухоли средней кишки [75]. Совмещение ПЭТ с рентгеновской КТ существенно улучшает диагностическую точность процедуры [64]. Метаанализ 11 исследований (275 больных с подозрением на параганглиомы), выполненный G. Treglia et al., показал, что совокупная чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при выявлении этих опухолей составила 91% (если рассчитывалась на больного) и 79% (если рассчитывалась на образование), а совокупная специфичность — 95% [76].

Таким образом, если НЭО, продуцирующая АКТГ, не обнаружена на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, диагностический поиск следует продолжить и выполнить ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА, особенно если имеются клинические и/или биохимические признаки, позволяющие подозревать, что источник ЭАС — феохромоцитома/параганглиома или медуллярный рак щитовидной железы. В некоторых случаях эта последовательность может быть изменена. Так, например, установлено, что в случае мутации в гене *VHL/EPAS1* при феохромоцитоме/параганглиоме чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА выше, чем ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами [77].

Обладая высокой специфичностью (> 95%) скинтиграфия всего тела с ^{123}I -метайодбензил-гуанидином (^{123}I -МИБГ) до сих пор используется в диагностике феохромоцитомы и параганглиом, а также некоторых НЭО других локализаций (карциноидов тонкой кишки и легких), но из-за более низкой чувствительности, чем рассмотренные выше ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА или ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами, она ушла на второй план [64, 75]. Сканирование с ^{123}I -МИБГ может быть использовано в тех случаях, когда исследования с 18F-ДОФА и с ^{68}Ga -DOTA-пептидами недоступны, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидами неинформативна и/или при решении вопроса о радиотерапии.

Алгоритм действий при подозрении на эктопический АКТГ-синдром

Раннее выявление источника эктопической продукции АКТГ и своевременное лечение имеют принципиальное значение, так как хронический гиперкортицизм оказывает существенное влияние на тяжесть и степень сопутствующих заболеваний, а также длительность жизни больного [2]. Между тем время постановки правильного диагноза и установление источника гиперпродукции АКТГ по-прежнему задерживаются, по крайней мере на три года [78]. Основным этапом, на котором происходит задержка, — выявление причины АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Оптимальный алгоритм использования имеющихся на сегодняшний день способов диагностики ЭАС (рис. 1) позволяет как можно быстрее установить точную ло-

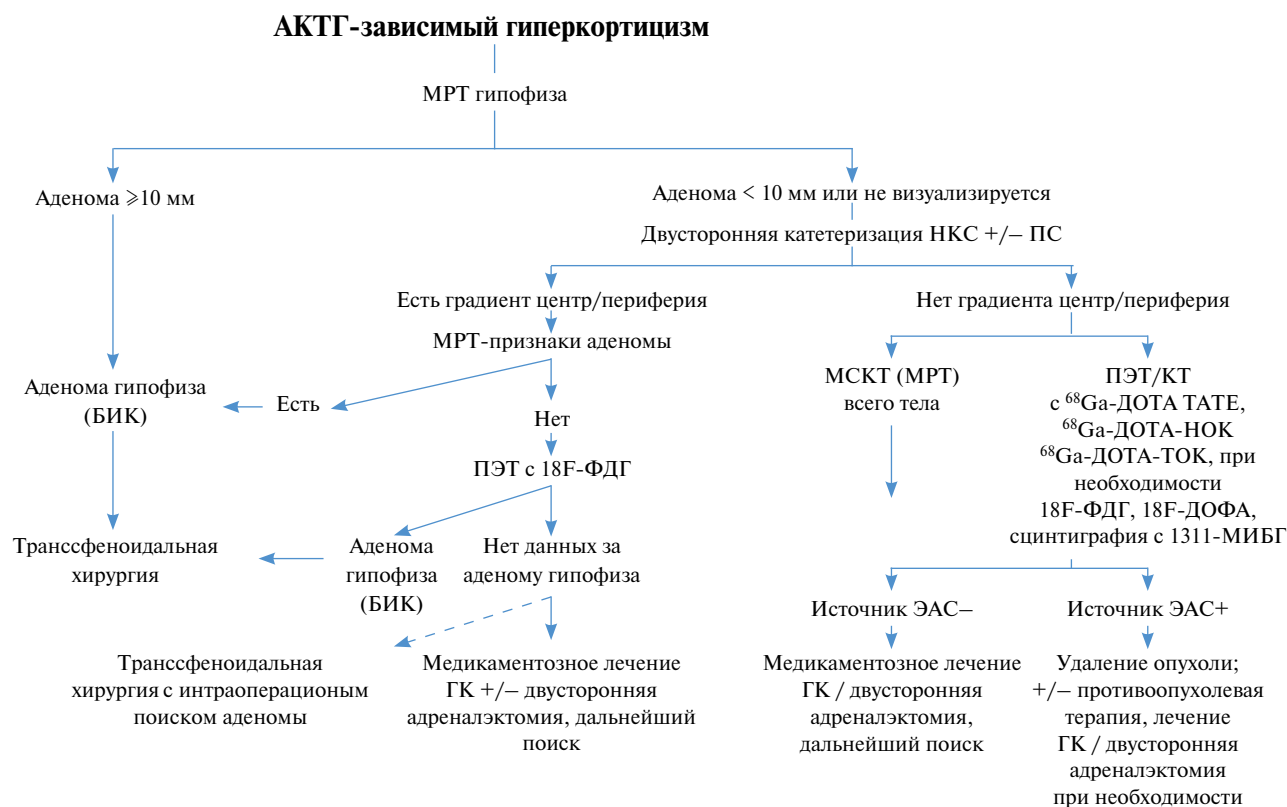


Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска источника эктопической продукции АКТГ

Примечание. АКТГ — аденокортикотропный гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; НКС — нижний каменный синус; ПС — пещеристый синус; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ^{68}Ga -ДОТА TATE, ^{68}Ga -ДОТА-НОК, ^{68}Ga -ДОТА-ТОК-ДОТА — конъюгированные лиганды (пептиды); 18F-ФДГ, 18F — фтордезоксиглюкоза; 18F-ДОФА — 18F-фтор-L-дигидроксифенилаланин; сцинтиграфия с ^{131}I -МИБГ; БИК — болезнь Иценка–Кушинга; ГК — гиперкортицизм.

кализацию источника гиперпродукции АКТГ. Согласно представленному алгоритму, после биохимического подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма выполняется МРТ с контрастированием, 3 Тесла. Если МРТ обнаруживает образование в гипофизе размером 10 мм и больше, больной направляется на трансфеноидальную аденомэктомию с диагнозом «болезнь Иценко–Кушинга». В случаях когда образование в гипофизе не визуализируется или размер его менее 10 мм, больному выполняют двустороннюю одномоментную катетеризацию НКС и пещеристых синусов. Наличие градиента АКТГ (центр/периферия) 2 и выше по данным катетеризации, но отсутствие аденомы на МРТ является показанием для выполнения ПЭТ с 18F-ФДГ, которая позволяет ее обнаружить и направить больного на трансфеноидальную аденомэктомию. Если аденома гипофиза не визуализирована и с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ, возможно выполнение трансфеноидальной аденомэктомии и интраоперационный ее поиск. Отсутствие (низкий) градиент АКТГ центр/периферия указывает на внегипофизарный источник гиперпродукции АКТГ и является показанием для поиска НЭО — источника ЭАС. Несмотря на то что стандартной диагностической процедурой для выявления НЭО до сих пор является КТ (МРТ), поиск, на наш взгляд, лучше начинать с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами. Это позволит не только сократить время до обнаружения опухоли, но и оценить ее распространенность. При необходимости выполняется ПЭТ с 18F-ФДГ, 18F-ДОФА, сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ.

Такой подход дает возможность выявить ЭАС у большинства больных. В случае если источник ЭАС остается

неустановленным, поиск необходимо продолжить. Время проведения повторных диагностических тестов в значительной степени определяется текущей клинической ситуацией. Имеющийся у больного гиперкортицизм требует обязательного лечения.

Ведущие медицинские центры России сегодня обладают всеми современными способами диагностики ЭАС, между тем часть продуцирующих АКТГ НЭО по-прежнему остается невыявленной. Поиск новых возможностей визуализации НЭО будет способствовать более раннему их выявлению и своевременному лечению.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20 апреля 2022 г.).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.Н. Гринева — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи; У.А. Цой — участие в написании отдельных разделов статьи; Д.В. Рыжкова — участие в написании отдельных разделов статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liddle GW, Island DH, Nicholson WE, et al. An unexpected cause of Cushing's syndrome: carcinomas that secrete "ACTH". *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1962;74:92–101.
2. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281–293. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>
3. Hann CL, Forde PM. Lung and Thymic Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):699–709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.011>
4. La Rosa S, Volante M, Uccella S, et al. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019;475(5):587–597. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02612-x>
5. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):409–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.01.005>
6. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the national institutes of health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955–4962. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2527>
7. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1217–1225. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800007>
8. Toivanen S, Leijon H, Arola A, et al. Characteristics and outcomes of the Finnish ectopic ACTH syndrome cohort. *Endocrine.* 2021;74(2):387–395. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02768-0>
9. Landry JP, Clemente-Gutierrez U, Pieterman CPC, et al. Management of adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumors and the role of bilateral adrenalectomy in ectopic Cushing syndrome. *Surgery.* 2022;172(2):559–566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.014>
10. Piasecka M, Larsson M, Papakokkinou E, et al. Is ectopic Cushing's syndrome underdiagnosed in patients with small cell lung cancer? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:954033. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.954033>
11. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R29–R58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0877>
12. Guerrero-Pérez F, Peiró I, Marengo AP, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to thymic neuroendocrine tumours: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1041–1056. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09660-2>
13. Qu Y, Li H, Wang X, et al. Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1030518. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1030518>
14. Zhang C, Jin J, Xie J, et al. The Clinical Features and Molecular Mechanisms of ACTH-secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa507. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa507>
15. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, et al. ACTH-secreting Pancreatic Neoplasms Associated with Cushing Syndrome Clinicopathologic Study of 11 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(3):374–382. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000340>
16. Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, et al. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 2018;2(7):621–630. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00086>
17. Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 46–52. [Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and metabolism.* 2015;12(3):46–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015346-52>
18. Saishouji F, Maeda S, Hamada H, et al. Ectopic ACTH-producing neuroendocrine tumor occurring with large recurrent metastatic pheochromocytoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):184. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01090-8>
19. Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, et al. Cushing Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma, Aggravated by Glucocorticoid-Driven Positive-Feedback Loop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):841–846. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2855>
20. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, et al. Malignant Pheochromocytomas/Paragangliomas and Ectopic Hormonal Secretion: A Case Series and Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):724. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11050724>
21. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Clinical heterogeneity of the ectopic ACTH syndrome: long-term follow-up study. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1435–1441. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0368>
22. Matheny LN, Wilson JR, Baum HB. A. Ectopic ACTH Production Leading to Diagnosis of Underlying Medullary Thyroid Carcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(2):1–4. doi: <https://doi.org/10.1177/2324709616643989>
23. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens).* 2008;7(3):259–262. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401514>
24. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, et al. Medullary Thyroid Cancer with Ectopic Cushing's Syndrome: A Case Report and Systematic Review of Detailed Cases from the Literature. *Thyroid.* 2022;32(11):1281–1298. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0696>
25. Sato H, Kanai G, Kajiura H, et al. Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010;57(1):31–38. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-212>
26. Chentli F, Terki N, Azzoug S. Ectopic adrenocortical carcinoma located in the ovary. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):K17–23. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0224>
27. Khare J, Daga S, Nalla S, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in a case of duodenal neuroendocrine tumor presenting with liver metastasis. *J Postgrad Med.* 2018;64(1):47–49. doi: https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_772_16
28. Mao W, Xu J, Lu H, et al. A rare case report of renal ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with ACTH production. *BMC Urol.* 2022;22(1):103. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01055-y>
29. Lurquin F, Constantinescu SM, Furnica RM, et al. Ectopic sphenoidal ACTH-secreting adenoma revealed by ¹¹C Methionine PET scan: case report. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01298-2>
30. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in Performing and Interpreting Inferior Petrosal Sinus Sampling: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e1953–e1967. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab012>
31. Ghazi AA, Dezfouli AA, Mohamadi F, et al. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract.* 2011;17(4):e92–e96. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11038.CR>
32. Zaydfudim V, Stover DG, Caro SW, et al. Presentation of a medullary endocrine neoplasia 2A kindred with Cushing's syndrome. *Am Surg.* 2008;74(7):659–661.
33. Asemota IR, Ajiboye O, Nwaichi C, et al. Cushing's Syndrome Due to a Functional Thymic Neuroendocrine Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia Type I Syndrome. *Cureus.* 2021;13(10):e18590. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.18590>

34. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371–377. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542>
35. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):3162–3174. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
36. Paleń-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin — Diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one Clinical Centre. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242679. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242679>
37. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, et al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with ectopic ACTH syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one-center experience. *Endocr Pract.* 2015;21(10):1104–1110. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15647.OR>
38. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, et al. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case.* 2018;2018:18-0004. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0004>
39. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–875. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
40. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко—Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
41. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgaa105. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa105>
42. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2011. — Т. 8. — № 2. — С. 56–63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nicenko GA, et al. Avtomatizirovanny elektrokhemilyuminestentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogennoho giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Obesity and Metabolism.* 2011;8(2):56–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4954>
43. Тимкина Н.В., Цой У.А., Курицына Н.В., и др. Определение уровня кортизола в слюне, собранной в позднее вечернее время, в скрининге эндогенного гиперкортицизма // *РМЖ.* — 2021. — Т. 29. — № 2. — С. 3–8. [Timkina NV, Tsoy UA, Kuritsyna NV, et al. Late-night salivary cortisol as a screening of endogenous hypercortisolism. *RMJ.* 2021;29(2):3–8. (In Russ.)]
44. Lamback EB, de Almeida SA, Terra R, et al. Cyclic ACTH-secreting thymic carcinoid: a case report and review of the literature. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(4):512–516. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000346>
45. Balomenaki M, Margaritopoulos D, Vassiliadi DA, et al. Diagnostic workup of Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13111. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13111>
46. Bonneville J-F, Potorac I, Petrossians P, et al. Pituitary MRI in Cushing's disease — an update. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13123. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13123>
47. Chittiboina P, Montgomery BK, Millo C, et al. High-resolution(18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. *J Neurosurg.* 2015;122(4):791–797. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14911>
48. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, et al. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology.* 1999;213(2):521–525. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv37521>
49. Патент РФ на изобретение RU 2699218 C1 / 03.09.2019 Бюл. № 25. Цой У.А., Рыжкова Д.В., Чербило В.Ю., и др. Способ диагностики МРТ-негативных АКТП-продуцирующих аденом гипофиза. Заявка № 2018135814 от 09.10.2018. [Patent RUS No. 2 699 218 / 03.09.19. Byul. No. 25. Tsoj UA, Ryzhkova DV, Cherebillo VY, et al. Diagnostic technique for MRT-negative ACTH-producing adenomas of hypophysis. Application No. 2018135814 dated 09.10.2018. (In Russ.)]
50. Berkman S, Roethlisberger M, Muelle B, et al. Selective resection of cushing microadenoma guided by preoperative hybrid 18-fluoroethyl-L-tyrosine and 11-C-methionine PET/MRI. *Pituitary.* 2021;24(6):878–886. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01160-5>
51. Ferriere A, Tabarin A. Biochemical testing to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome. *Pituitary.* 2022;25(5):705–708. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01241-z>
52. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, et al. Non-invasive Diagnostic Strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa409. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa409>
53. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med.* 1985;312(2):100–103. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207>
54. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТП-зависимого гиперкортицизма // *Диагностическая и интервенционная радиология.* — 2013. — Т. 7. — № 3. — С. 57–62. [Sitkin II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Bilateral selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses against the background of desmopressin stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Diagnostic and interventional radiology.* 2013;7(3):57–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2013.07.3.06>
55. Lyu X, Zhang Y, Zhang D, et al. Should We Use Prolactin Adjustment in Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling to Diagnose Cushing Disease? A Joint Meta-Analysis of Head-to-Head Diagnostic Tests Accuracy Studies. *Endocr Pract.* 2023;29(4):254–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.01.008>
56. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>
57. Рудаков И.А., Савелло А.В., Чербило В.Ю., и др. Билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике болезни Иценко—Кушинга // *Нейрохирургия.* — 2023. (В печати). [Rudakov IA, Savello AV, Cherebillo VYu, et al. Bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses in the differential diagnosis of Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2023. (In press). (In Russ.)].
58. Vassiliadi DA, Mourelatos P, Kratimenos T, et al. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine.* 2021;73(3):530–539. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02764-4>
59. Yamamoto Y, Davis DH, Nippoldt TB, et al. False-positive inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease. Report of two cases. *Neurosurg.* 1995;83(6):1087–1091. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.6.1087>
60. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–244. doi: <https://doi.org/10.1159/000471879>

61. Hayes AR, Grossman A. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13137. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13137>
62. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1207–1219. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2282>
63. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3231–3244. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1589>
64. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал.* — 2013. — Т. 60. — № 6. — С. 56–63. [Ryzhkova DV, Tikhonova DN, Grineva EN. Nucleolar medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2013;6(60):56–63. (In Russ.)]
65. Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, et al. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary.* 2019;22(5):445–455. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00972-w>
66. Ryzhkova D, Mitrofanova L, Tsoy U, et al. Dual-tracer PET/CT imaging to determine tumor heterogeneity in a patient with metastatic ACTH-secreting neuroendocrine neoplasm: A case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:958442. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958442>
67. Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med.* 1997;41(2):63–70.
68. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):2004–2010. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1512-3>
69. Refardt J, Hofland J, Wild D, et al. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Reps.* 2021;23(12):143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01139-2>
70. Wannachalee W, Turcu AF, Bancos I, et al. The Clinical Impact of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone — Secreting Tumors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):288–294. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14008>
71. Liu Q, Zang J, Yang Y, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in localizing tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4386–4395. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05370-8>
72. Ambrosini V, Nanni C, Fanti S. The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging. *PET Clin.* 2014;9(3):323–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.03.008>
73. Pivonello R, Munster PN, Terzolo M, et al. Glucocorticoid Receptor Antagonism Upregulates Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression in ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors: New Insight Based on the Selective Glucocorticoid Receptor Modulator Relacorilant. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:793262. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.793262>
74. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, et al. PET and PET/CT with ⁶⁸Ga-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *Sci World J.* 2014;194123. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/194123>
75. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, et al. ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):943–966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2342-x>
76. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1144–53. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>
77. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112–2137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>
78. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, et al. Time to diagnosis in Cushing's syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e12–e22. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz136>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Elena N. Grineva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia]; **e-mail:** grineva_en@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 2703-0841, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Цой Ульяна Александровна, к.м.н. [*Uliana A. Tsoy*, MD, PhD]; **e-mail:** tsoy_ua@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 3294-2857, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН [*Daria V. Ryzhkova*, MD, PhD, Professor of the RAS]; **e-mail:** ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 7567-6920, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>

А.М. Дыгай

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,

Москва, Российская Федерация

Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 75-летию академика РАН Валерия Ивановича Сергиенко

5 января 2024 г. исполнилось 75 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Валерия Ивановича Сергиенко, ведущего российского специалиста в области физико-химической медицины.

Ключевые слова: юбилей, Валерий Иванович Сергиенко, физико-химическая медицина, диагностические устройства

Для цитирования: Дыгай А.М. К 75-летию академика РАН Валерия Ивановича Сергиенко. Вестник РАМН. 2024;79(1):87–88. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17934>



Валерий Иванович Сергиенко — научный руководитель ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России им. академика Ю.М. Лопухина» (ФНКЦ ФХМ ФМБА России), один из ведущих ученых в области физико-химической медицины, в том числе электрохимической и окис-

лительной детоксикации, хорошо известный в России и за рубежом.

В.И. Сергиенко родился 4 января 1949 г. в г. Москве. В 1972 г. окончил лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Пирогова (МОЛГМИ, ныне — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова) по специальности «лечебное дело», далее здесь же — аспирантуру кафедры оперативной хирургии. С 1975 г. он ассистент кафедры, в 1978–1984 гг. — старший научный сотрудник, заведующий лабораторией экспериментальной гемосорбции ЦНИЛ 2-го МОЛГМИ. С 1984 г. работал в Научно-исследовательском институте физико-химической медицины (НИИ ФХМ ФМБА России), в 1989–1998 и 2000–2004 гг.

был заместителем директора по научной работе. В 1998–2000 гг. — директор Департамента науки и образования Минздрава России, в 2004–2006 гг. — заместитель руководителя Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, в 2006–2015 гг. — директор НИИ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России, с 2015 г. — научный руководитель института.

В 1976 г. защитил кандидатскую диссертацию «К вопросу о патогенезе острого панкреатита», в 1988 г. — докторскую диссертацию «Патофизиология атеросклероза, новые методы лечения». С 1994 г. — профессор, с 1999 г. — член-корреспондент РАМН, с 2004 г. — академик РАМН, с 2013 г. — академик РАН (Отделение медицинских наук). В 2010–2013 гг. — член Президиума РАМН, с 2013 г. — член Бюро Отделения медицинских наук РАН, с 2022 г. — член Президиума РАН.

Научные достижения Валерия Ивановича Сергиенко связаны с развитием теоретической и прикладной медицины. Он является создателем нового направления — биомедицинской электрохимии.

Приоритетными направлениями его исследований стали разработки в области электрохимической и окислительной детоксикации. Большое внимание в этом разделе исследований уделено фундаментальным аспектам окислительной детоксикации, в частности изучению механизмов окисления липопротеинов, холестерина, билирубина, фосфолипидов и других компонентов крови.

87

А.М. Dygai

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Ivanovich Sergienko

January 5, 2024 marked the 75th anniversary of the birth of Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Ivanovich Sergienko, a leading Russian specialist in the field of physico-chemical medicine.

Keywords: jubilee, Valery Ivanovich Sergienko, physico-chemical medicine, diagnostic devices

For citation: Dygai A.M. On the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Ivanovich Sergienko. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):87–88. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17934>

Прикладной аспект работ в области электрохимического окисления связан с созданием установки для получения гипохлорита натрия как дезинфицирующего средства. Эти аппараты получили широкое признание среди клиницистов страны. В совокупности цикл работ по разработке и внедрению методов электрохимической детоксикации в медицине был удостоен премии Правительства РФ (1996 г.).

Валерием Ивановичем Сергиенко создано новое дезагрегационное средство на основе дихлорпроизводных аминокислот (N,N-дихлортаурина), способное ингибировать активность тромбоцитов, а также вызывать их дезагрегацию.

Значительное место в научных исследованиях Валерия Ивановича занимает разработка теоретических и практических аспектов атеросклероза. Особое внимание уделено созданию новых методов диагностики, лечения и изучению патогенеза этого заболевания, что вошло в основу цикла работ, удостоенных Государственной премии РСФСР (1989 г.).

Под его руководством были разработаны и внедрены в клиническую практику глазные капли «Севитин», представляющие собой 5% раствор дипептида карнозина. Препарат применяют для лечения заболеваний глаз, сопровождающихся нарушениями метаболизма и деструкцией различных тканей.

В последние годы под руководством В.И. Сергиенко и при его непосредственном участии разработана технологическая платформа для создания диагностических устройств нового поколения с использованием микрофлюидных технологий. Разработка и внедрение под руководством В.И. Сергиенко в широкую клиническую практику противовирусного препарата «Панавир» были удостоены премии Правительства РФ (2013 г.). За последние годы более миллиона пациентов получили лечение этим препаратом.

В.И. Сергиенко обладает выдающимися организаторскими способностями. Занимая пост директора (2006–2015 гг.), а впоследствии и научного руководителя Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА России, ему удалось создать в институте инновационные подразделения — испытательный лабораторный центр и центр медицинских нанобиотехнологий, а также парк современного исследовательского оборудования, активно развивать подготовку квалифицированных на-

учных кадров. Большое внимание уделено внедрению новых разработок в клиническую практику. Благодаря именно его усилиям институт успешно выполняет государственные задания в рамках федеральных научно-технических и целевых программ.

Валерий Иванович создал российскую научную школу клинических физико-химиков, подготовил множество талантливых учеников. Под его руководством защищено 10 докторских и свыше 20 кандидатских диссертаций.

В.И. Сергиенко — видный представитель российской науки, опубликовавший более 350 научных работ, 60 изобретений и патентов, 8 монографий, 3 учебника для вузов, среди которых «Острый панкреатит. Экспериментально-клинические исследования», «Селективные гемосорбенты», «Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение», «Оперативная хирургия абсцессов, флегмон головы и шеи», «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», «Пластическая хирургия лица и шеи».

Научные исследования и педагогическую деятельность В.И. Сергиенко успешно сочетает с активной научно-организационной работой, являясь членом Общественного совета при Министерстве здравоохранения РФ, Совета Торгово-промышленной палаты РФ, Президиума РАМН и РАН, редакционного совета и редколлегии пяти российских научных журналов.

Его высокий научный авторитет заслуженно признан в нашей стране и за рубежом. Выдающиеся достижения В.И. Сергиенко в области науки отмечены многочисленными наградами и премиями, среди которых почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», орден Дружбы народов, орден Почета, орден Н.И. Пирогова, медаль «В память 850-летия Москвы», Большая золотая медаль имени Н.И. Пирогова РАН.

В.И. Сергиенко отличают чрезвычайно широкие научные интересы, эрудиция в различных областях медицины и биотехнологии. Его огромная творческая энергия, выдающиеся организаторские способности и преданность своему делу способствуют сочетанию в нем качеств талантливого ученого и организатора, мудрого педагога, а также доброго и отзывчивого человека.

Отделение медицинских наук РАН и Секция медико-биологических наук ОмедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают здоровья, счастья, успешного продолжения активной творческой деятельности на благо развития отечественной науки!

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²,
Н.В. Сергеева², А.А. Сериков¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 75-летию академика РАН Геннадия Петровича Котельникова

11 января 2024 г. исполнилось 75 лет крупнейшему ученому в области травматологии и ортопедии, талантливому организатору здравоохранения и высшей школы, общественному деятелю, лауреату Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, трижды лауреату премии Правительства Российской Федерации, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Геннадию Петровичу Котельникову.

Ключевые слова: юбилей, Геннадий Петрович Котельников, лауреат, травматология, ортопедия

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 75-летию академика РАН Геннадия Петровича Котельникова. Вестник РАМН. 2024;79(1):89–91. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17943>



Геннадий Петрович Котельников — крупнейший ученый с мировым именем в области травматологии и ортопедии, общественный деятель, председатель Самарской губернской думы, президент, почетный ректор, заведующий кафедрой и клиникой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова и председа-

тель Совета по наставничеству ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Геннадий Петрович родился 11 января 1949 г. в с. Лешиново Пензенской области. В 1966 г., окончив с отличием среднюю школу, поступил в Куйбышевский медицинский институт имени Д.И. Ульянова (ныне — ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России). С этого момента научная и трудо-

вая деятельность Геннадия Петровича была неразрывно связана с университетом, где он прошел путь от студента, выпускника и ординатора до заведующего кафедрой и клиникой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, ректора, президента и почетного ректора родного университета.

В 1983 г. успешно защитил кандидатскую, а в 1989 г. — докторскую диссертацию. С 1977 по 1984 г. работал ассистентом кафедры травматологии и ортопедии, а с 1985 по 1989 г. — доцентом, профессором кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Куйбышевского медицинского института имени Д.И. Ульянова. С 1989 по 1998 г. работал проректором по учебной и воспитательной работе, с 1998 до 2019 г. — ректором Самарского государственного медицинского университета. С 2003 г. — заведующий кафедрой и клиникой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, с 2018 г. — одновременно председатель Самарской губернской думы.

Научную и практическую жизнь Геннадий Петрович всецело посвятил изучению этиологии и патогенеза деструктивно-дистрофических заболеваний органов опорно-двигательной системы, совершенствованию диагно-

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva², N.V. Sergeeva², A.A. Serikov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Gennady Petrovich Kotelnikov

On January 11, 2024, the largest scientist in the field of traumatology and orthopedics, a talented organizer of healthcare and higher education, a public figure, laureate of the State Prize of the Russian Federation in the field of science and technology, three times laureate of the Government of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, academician, turned 75 RAS to Gennady Petrovich Kotelnikov.

Keywords: anniversary, Gennady Petrovich Kotelnikov, laureate, traumatology, orthopedics

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI, Sergeeva NV, Serikov AA. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Gennady Petrovich Kotelnikov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):89–91. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17943>

стики и созданию новых оперативных методов лечения, оптимизации диагностических и лечебных мероприятий при посттравматической нестабильности суставов, изучению остеопороза. За особые успехи в изучении этиологии и патогенеза, улучшении диагностики и разработке новых оперативных методов лечения деструктивно-дистрофических заболеваний органов опорно-двигательной системы Г.П. Котельников один из первых в Российской Федерации был награжден медалью имени Н.Н. Приорова «За вклад в развитие травматологии и ортопедии».

Приоритет в своих научных исследованиях Геннадий Петрович отдавал созданию и развитию новых научных направлений. Он стал инициатором создания новаторского научно-практического направления в системе реабилитации ортопедотравматологических больных — сухожильно-мышечной пластики, за разработку которого в 1997 г. был удостоен звания лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники. Стал одним из первых ученых в России, которых привлекла проблема травматической болезни как общей реакции организма на механическую травму. Результатом этой научно-исследовательской работы стала монография «Травматическая болезнь», являющаяся на сегодняшний день настольной книгой в работе практикующих травматологов-ортопедов.

Одним из уникальных и пионерских направлений в медицине, созданных Геннадием Петровичем, стала гравитационная терапия, нашедшая широкое применение при проведении медицинской реабилитации больных в хирургии, травматологии, ортопедии, урологии, гинекологии, терапии, при профилактике осложнений у пациентов с переломами и сосудистыми хирургическими заболеваниями нижних конечностей, а также в комплексе проводимых восстановительных мероприятий. По его инициативе была открыта лаборатория клинической биомеханики, оснащенная самым современным комплексом для изучения, диагностики и контроля опорно-двигательной системы.

Новаторским научно-методологическим подходом в изучении патологии опорно-двигательной системы явился предложенный и реализованный Геннадием Петровичем переход к использованию в травматологии и ортопедии метода математического моделирования и системного многофакторного анализа для обработки полученных результатов и прогнозирования заболеваний, что позволило впервые в России издать монографии «Основы статистического анализа и математического моделирования» и «Доказательная медицина».

В 2018 г. Геннадий Петрович был удостоен звания лауреата премии Правительства России в области науки и техники «За разработку, промышленное производство и масштабное внедрение полного спектра отечественных рекомбинантных факторов свертывания крови для лечения гемофилии — VII, VIII, IX». В рамках этой масштабной работы создана методика лечения больных гемофилией и проведения специализированных оперативных вмешательств любой сложности. На всей территории России внедрен полный спектр данных отечественных препаратов, эффективность и безопасность которых до-

казана многолетними научными исследованиями и подкреплена хирургической практикой ведущих травматологов-ортопедов.

Будучи ректором одного из крупнейших вузов страны, Геннадий Петрович инициировал открытие на базе университета новых научно-исследовательских институтов и факультетов, центров хирургии и трансплантации, инновационных подразделений — Института инновационного развития, центра прорывных исследований «Информационные технологии в медицине», научно-производственного технопарка, международных научно-инновационных лабораторий. Он является основателем признанной научно-педагогической школы травматологов-ортопедов, где на сегодняшний день передаются знания по ведущим и самым современным научным направлениям в этой области, совершенствуются методологические подходы в подготовке медицинских кадров.

Геннадий Петрович — автор более 900 научных трудов, в том числе 22 монографий, 13 учебников для студентов и последиplomной подготовки врачей, 15 руководств для врачей и студентов, 17 тематических сборников научных работ, 16 учебных пособий и 16 методических рекомендаций, 163 авторских свидетельств на изобретения, соавтор национальных руководств для врачей «Травматология» и «Ортопедия». Под его руководством подготовлено и успешно защищено более 82 докторских и кандидатских диссертаций.

Наряду с успешной научно-практической и педагогической деятельностью Геннадий Петрович ведет масштабную общественную работу — является председателем Самарской губернской думы и членом высшего совета Всероссийской политической партии «Единая Россия»; Президентом ассоциации травматологов-ортопедов России; основателем Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России; председателем Совета ректоров вузов Самарской области; членом коллегии и президиума научного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации; главным травматологом-ортопедом Министерства здравоохранения Самарской области; членом редакционных коллегий и советов журналов: «Аспирантский вестник Поволжья», «Наука и инновации в медицине», «Гений ортопедии», «Медицинское образование и вузовская наука», «Политравма», «Саратовский научно-медицинский журнал», «Травматология и ортопедия России», «Медико-социальная экспертиза и реабилитация», «Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова».

Его выдающиеся заслуги в сфере образования, науки, практической медицины, организационной и общественной деятельности отмечены многочисленными наградами, в числе которых орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орден Почета, орден Дружбы; знак отличия «За наставничество»; присуждением почетных званий «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», «Почетный гражданин Самарской области», «Почетный гражданин городского округа Самара»; Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники; премии Правительства Российской Федерации в об-

ласти образования; премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники дважды; национальной премии лучшим врачам России «Призвание»; объявление благодарности Президента Российской Федерации дважды; награждение другими многочисленными государственными, ведомственными и общественными наградами.

Геннадий Петрович — яркий пример беззаветной преданности своему призванию в выбранной профессии!

Отделение медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

ЛИТЕРАТУРА

Геннадий Петрович Котельников // Википедия. [Gen-nady Petrovich Kotelnikov // Vikipediya. (In Russ.)] Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Котельников,_Геннадий_Петрович

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Igor V. Reshetov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: 119992, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2 [**address**: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail**: reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код**: 3845-6604, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [**Natalia I. Usoltseva**, MD, PhD]; **e-mail**: nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код**: 4825-7848, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Сергеева Наталия Валерьевна, к.м.н. [**Natalia V. Sergeeva**, MD, PhD]; **e-mail**: natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код**: 9681-8785, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

Сериков Алексей Анатольевич [**Alexei A. Serikov**]; **e-mail**: kafedrafksechenov@gmail.com, **SPIN-код**: 2466-7083, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-7640-623X>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²,
Н.В.Сергеева², А.А. Сериков¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 75-летию академика РАН Лейлы Владимировны Адамян

20 января 2024 г. исполнилось 75 лет со дня рождения крупнейшего специалиста и выдающегося ученого в области акушерства и гинекологии, лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, полного кавалера ордена «За заслуги перед Отечеством», заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Лейлы Владимировны Адамян.

Ключевые слова: юбилей, Лейла Владимировна Адамян, лауреат, кавалер, акушерство, гинекология

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 75-летию академика РАН Лейлы Владимировны Адамян. Вестник РАМН. 2024;79(1):92–93. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17939>



Лейла Владимировна Адамян — крупнейший специалист и выдающийся ученый, новатор и педагог в области акушерства и гинекологии, талантливый организатор здравоохранения и медицинской науки, общественный деятель, заместитель директора по научной работе и руководитель отделения оперативной гинекологии

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, инициатор создания и заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ.

Лейла Владимировна родилась в г. Тбилиси и с детства мечтала стать врачом. Окончив школу, она поступила

и блестяще закончила один из старейших, крупнейших и ведущих отечественных медицинских вузов — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (1972 г.), где продолжила научную и практическую деятельность в качестве клинического ординатора кафедры акушерства и гинекологии. После окончания клинической ординаторы (в 1974 г.) продолжила учебу в аспирантуре Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Минздрава СССР (ныне — ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова). В 1977 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Репродуктивная функция у больных эндометриозными кистами яичников до и после лечения», а в 1985 г. — докторскую диссертацию на тему «Состояние репродуктивной системы больных доброкачественными опухолями внутренних половых органов и принципы ее восстановления после реконструктивно-пластических операций». С 1989 г. и по настоящее время трудовой, научный и жизненный путь Лейлы Владимировны тесно связан с отделением оперативной гинекологии Центра [1].

Лейла Владимировна по праву является признанным лидером в области акушерства и гинекологии, новатором в вопросах лечения и организации гинекологической хирургии, в совершенстве владеет техникой всех традиционных и новейших гинекологических операций, разрабаты-

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva², N.V. Sergeeva², A.A. Serikov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Leyla Vladimirovna Adamyan

January 20, 2024 marked the 75th anniversary of the birth of the largest specialist and outstanding scientist in the field of obstetrics and gynecology, laureate of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, full Knight of the Order of Merit for the Fatherland, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Leyla Vladimirovna Adamyan.

Keywords: anniversary, Leyla Vladimirovna Adamyan, laureate, cavalier, obstetrics, gynecology

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI, Sergeeva NV, Serikov AA. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Leyla Vladimirovna Adamyan. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):92–93. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17939>

вает и активно внедряет в практику собственные методики на основе последних достижений в области оперативной гинекологии, является энтузиастом использования минимально инвазивных и малотравматичных методов хирургического лечения, которые обуславливают снижение факторов, оказывающих негативное влияние на состояние репродуктивной функции. Будучи незаурядным, блестящим клиницистом, истинным врачом и многогранным талантливым педагогом, она создала признанную научную школу, воспитала многие поколения высококвалифицированных специалистов, своим примером постоянно стимулирует и повышая их творческий потенциал.

Лейла Владимировна внесла большой вклад в развитие медицинской науки, модернизацию гинекологической и акушерской службы в России. Проведенные ею научные исследования по разработке эпидемиологических, генетических, нейроэндокринных, иммунологических аспектов генитального эндометриоза, созданная классификация этого заболевания реализуются в практическом здравоохранении. Разработанные новые эндоскопические технологии лечения миомы матки обеспечивают быструю реабилитацию больных. Уникальные клинические разработки позволили в полной мере изучить роль наследственных и средовых факторов в развитии пороков половых органов, предложить принципиально новую их классификацию, программу комплексного обследования больных с применением новейших технологий, разработать программы сочетанных гинекологических и симультанных операций, требующих безоговорочного мастерства хирурга и точности исполнения.

Наряду с масштабной научной, клинической и организационной работой Лейла Владимировна ведет огромную общественную работу, являясь главным внештатным специалистом по гинекологии Минздрава России, членом Совета при Правительстве России по вопросам попечительства в социальной сфере, членом экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике Федерального Собрания Российской Федерации, вице-президентом Российского

общества акушеров-гинекологов, президентом общества репродуктивной медицины и хирургии, Российской ассоциации эндометриоза, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, членом президиума ВАК при Министерстве образования и науки РФ, Совета ВАК России, Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации, экспертного совета при Уполномоченном по правам ребенка при Президенте РФ.

Лейла Владимировна вносит огромный вклад в обучение и воспитание студентов и аспирантов, последипломную подготовку врачей-специалистов. В 2002 г. ею была создана и возглавлена кафедра репродуктивной медицины и хирургии на факультете последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова. Под научным руководством Лейлы Владимировны подготовлено и успешно защищено 72 кандидатские и 28 докторских диссертаций, получены авторские свидетельства на 48 изобретений, увидели свет более 2500 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, включая монографии, руководства, атласы, книги. Организовано и проведено более 50 международных конгрессов и более 30 всероссийских конференций с участием признанных мировых лидеров.

Заслуги Лейлы Владимировны высоко оценены государством и медицинской общественностью. Она является полным кавалером ордена «За заслуги перед Отечеством», лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заслуженным деятелем науки Российской Федерации [2–5].

Лейла Владимировна — яркий пример беззаветной преданности своему призванию в выбранной профессии!

Отделение медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейла Владимировна Адамян // Википедия. [Leyla Vladimirovna Adamyan // Vikipediya. (In Russ.)] Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Адамян,_Лейла_Вароевна
2. Постановление Правительства РФ от 21 марта 2002 г. № 175 «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2001 года в области науки и техники». Available from: <http://government.ru/docs/all/41464/>
3. Указ Президента РФ от 3 января 2024 г. № 3 «О награждении государственными наградами Российской Федерации». Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50214>
4. Указ Президента РФ от 27 декабря 2018 г. № 756 «О награждении государственными наградами Российской Федерации». Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/46097>
5. Указ Президента РФ от 23 июня 2014 г. № 447 «О награждении государственными наградами Российской Федерации». Available from: <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201406260019.pdf>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; **e-mail:** nusoltceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Сергеева Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalia V. Sergeeva, MD, PhD]; **e-mail:** natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код:** 9681-8785, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

Сериков Алексей Анатольевич [Alexei A. Serikov]; **e-mail:** kafedrafrksechenov@gmail.com, **SPIN-код:** 2466-7083, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7640-623X>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²,
Н.В. Сергеева², А.А. Сериков¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 85-летию академика РАН Валерия Константиновича Леонтьева

24 января 2024 г. исполнилось 85 лет крупнейшему ученому в области стоматологии, выдающемуся организатору здравоохранения государственного уровня, лауреату Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Валерию Константиновичу Леонтьеву.

Ключевые слова: юбилей, Валерий Константинович Леонтьев, лауреат, стоматология

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 85-летию академика РАН Валерия Константиновича Леонтьева. Вестник РАМН. 2024;79(1):94–95. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17942>

94



Валерий Константинович Леонтьев — крупнейший ученый с мировым именем в области стоматологии, уникальный специалист и талантливый педагог, новатор в ряде областей медицины, организатор здравоохранения государственного уровня, советник ректора ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдо-

кимова», президент Центра стоматологического образования Санкт-Петербургского медико-социального института, научный руководитель стоматологического факультета ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Валерий Константинович родился 24 января 1939 г. в г. Баку. В 1962 г. с отличием закончил стоматологиче-

ский факультет Омского государственного медицинского института. После окончания клинической ординатуры по терапевтической стоматологии работал на кафедре биохимии в качестве ассистента. В 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Белки минерализованных тканей здоровых зубов и при кариесе». Затем работал в должности заведующего Центральной научно-исследовательской лабораторией Омского государственного медицинского института. В 1979 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Кариес и процессы минерализации», а в 1982 г. возглавил кафедру детской стоматологии института.

В 1986 г. перспективного ученого и организатора здравоохранения приглашают на должность заместителя директора по науке Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». В этот же период Валерий Константинович занимает пост главного стоматолога Минздрава СССР. Будучи в составе руководящего звена, он разрабатывает ряд фундаментальных приказов Минздрава России, создает условия для развития рыночной стоматологии, инициирует разработку первого этического кодекса стоматолога, проведение стоматологических профильных выставок в Москве и многих крупных городах стра-

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva², N.V. Sergeeva², A.A. Serikov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 85th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Konstantinovich Leontiev

On January 24, 2024, the largest scientist in the field of dentistry, an outstanding organizer of health care at the state level, laureate of the State Prize of the Russian Federation in the field of science and technology, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Konstantinovich Leontiev, turned 85 years old.

Keywords: anniversary, Valery Konstantinovich Leontiev, laureate, dentistry

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI, Sergeeva NV, Serikov AA. To the 85th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Konstantinovich Leontiev. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):94–95. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17942>

ны, а также организацию съездов стоматологов СССР, России, Стоматологической ассоциации России (СтАР) (1989–2005). В 1988 г. создает и возглавляет Всесоюзное научно-производственное объединение «Стоматология» при Минздраве СССР, в последующем преобразованное в ОАО «Стоматология», которым Валерий Константинович руководит до 2003 г. В 1999 г. был избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2004 г. — академиком РАМН, с 2014 г. — академик РАН.

В 2003 г. занимает должность профессора кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова». Одновременно в эти же годы возглавляет СтАР.

Научные исследования и разработки Валерия Константиновича внесли неоценимый вклад в развитие отечественной стоматологии. Им разработана новая идеология в стоматологии (качество жизни), проект реформирования и развития стоматологии (до 2020 г.), осуществлено вступление России в международные общественные и профессиональные организации стоматологов. Проведено становление и развитие частного сектора стоматологии страны, улучшившего качество стоматологической помощи населению. Он был одним из организаторов ассоциации «Стоматологическая индустрия», содействовал созданию десятков отечественных стоматологических предприятий, выпускающих в России большинство видов современных стоматологических изделий. Впервые в стране им была разработана и внедрена система планирования, учета и отчетности в стоматологии. Все это позволило к 2005 г. поднять российскую стоматологию до мирового уровня и обеспечить оказание качественной стоматологической помощи, доступной на всей территории страны.

Им создана признанная в мире научная школа, подготовившая более 150 кандидатов и докторов медицинских наук, которые плодотворно трудятся в научных, учебных, лечебных учреждениях страны и за рубежом. Он является автором около 1800 научных работ и публикаций, 68 монографий, учебников и учебных пособий, 45 авторских

свидетельств и 27 патентов. Многие книги и монографии вошли в золотой фонд специализированной литературы. Им разработано более 60 клиничко-лабораторных методов изучения тканей и жидкостей полости рта, проведены пионерские исследования белков зубов в норме и при кариесе. Большой интерес представляют исследования по изучению механизма деструкции эмали, роли осадка слюны, пелликулы зубов в патогенезе кариеса. Им создана молекулярная модель строения эмали зубов, изучены первичные механизмы возникновения кариеса зубов, разработана и внедрена электрометрическая методика в стоматологии, концепция мицеллярного строения слюны. Им проведены исследования влияния экстремальных и космических факторов на состояние органов и тканей жевательного аппарата, разработаны методы отбора космонавтов с учетом их стоматологического статуса, предложены средства для лечения в стоматологии и хирургии, способствующие быстрой регенерации тканей.

Наряду с научно-исследовательской деятельностью Валерий Константинович ведет большую общественную работу, являясь членом ассоциаций и медицинских обществ, делегатом, директором многих съездов, почетным профессором крупнейших академий и университетов, учредителем и членом редколлегий ряда специализированных журналов.

Признанием выдающихся заслуг явилось награждение орденом Почета, орденом Петра великого I степени, присуждение почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», государственной премии Российской Федерации в области науки и техники и многих наград министерств и ведомств.

Его высокий профессионализм, уникальность и масштабность мышления, богатый практический опыт снижали авторитет и искреннее уважение среди научной общественности, коллег и учеников.

Отделение медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

ЛИТЕРАТУРА

Леонтьев Валерий Константинович // Википедия. [Leontiev Valeriy Konstantinovich // Vikipediya. (In Russ.)] Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Леонтьев,_Валерий_Константинович

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

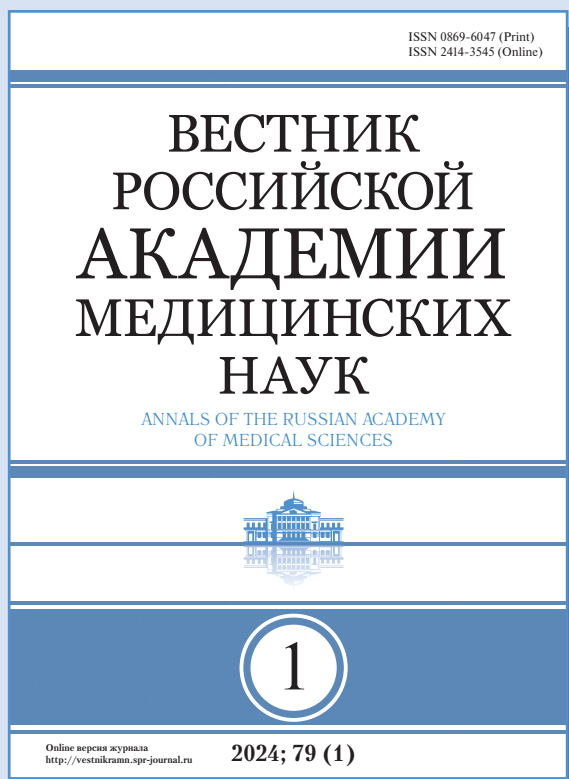
Сергеева Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalia V. Sergeeva, MD, PhD]; **e-mail:** natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код:** 9681-8785, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

Сериков Алексей Анатольевич [Alexei A. Serikov]; **e-mail:** kafedrafrksechenov@gmail.com, **SPIN-код:** 2466-7083, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7640-623X>

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PИНЦ.

Подписка для юридических лиц через агентство ООО «Урал-Пресс Округ»

Подписной индекс 71488.

Подписка для физических лиц через агентство ООО «ДеловаяПресса»

Подписной индекс 02310DP.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 900 руб.
- полгода (3 номера) — 2 700 руб.,
- год (6 номеров) — 5 400 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru

Адрес редакции:

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54, корп. 4, помещ. 4/1