



ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ



III РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» с международным участием

20–23 МАЯ 2025



ОНЛАЙН

webinars-rmanpo.ru



ОЧНО

Москва, ул. Беломорская, 19/38 (учебный корпус РМАНПО)



Председатель

Сычев Дмитрий Алексеевич

академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, и.о. ректора, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва)

В рамках Конгресса состоятся:



VII Российская школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии



Заседание учебно-методической комиссии по клинической фармакологии



Награждение победителей Всероссийской студенческой олимпиады по клинической фармакологии



XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»



Всероссийское совещание «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»



Награждение победителей конкурс научных работ молодых ученых в области лекарственной безопасности «ЛекБез 2024»



Заседание профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии



Семинар Кокрейн Россия



Награждение победителей Премии за лучшую опубликованную научную статью в области безопасности фармакотерапии и фармаконадзора за 2024 г.

Научный
организатор:



<https://conference.rmanpo.ru/nolinocere/>



реклама



ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдрахманов М. Ж., к. м. н., Алматы, Казахстан
Аметов А. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Арабидзе Г. Г., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Аругонян Л. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Бараташвили Т. К., к. биол. н., Ярославль, Россия
Благовестнов Д. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вардanian А. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вечорко В. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Герасименко М. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демидова Т. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демикова Н. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Джупарова И. А., д. фарм. н., доцент, Новосибирск, Россия
Желткевич О. В., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Замерград М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Заплатников А. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Застрожин М. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Захаренко А. Г., к. м. н., доцент, Минск, Беларусь
Захарова И. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зиганшина Л. Е., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зыков В. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зурдинова А. А., д. м. н., проф., доцент, Бишкек, Кыргызстан
Ивашенко Д. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ильин М. В., д. м. н., проф., доцент, Ярославль, Россия
Карпова Е. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Кицул И. С., д. м. н., проф., РАН, Иркутск, Россия
Куликов С. В., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Кюрегян К. К., д. биол. н., проф., РАН, Москва, Россия
Лаврентьева Л. И., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Левин О. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Литвинов И. И., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Ломакин Н. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лоранская И. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Любошевский П. А., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Лядов В. К., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Мазанкова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Максимов М. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Малинникова Е. Ю., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Маскова Г. С., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Маслоков П. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Матвеев А. В., к. м. н., доцент, Москва, Россия
Милованова О. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Мирзаев К. Б., д. м. н., Москва, Россия
Митьков В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Михайлов М. К., д. м. н., проф., Казань, Россия
Мосолов С. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Некоркина О. А., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Ненашева Н. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Никитин Е. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Николенко В. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Омельяновский В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Остроумова О. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Подзолкова Н. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Потапов М. П., к. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Пыков М. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ройтман А. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Рыжкин С. А., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Самсонова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сафина А. И., д. м. н., проф., Казань, Россия

Сидоров А. В., д. м. н., Ярославль, Россия
Синицина И. И., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Ситкин С. И., д. м. н., доцент, Тверь, Россия
Ситников И. Г., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Ситникова Е. П., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Соколов Ю. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сон И. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Староверов И. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Тимошенко А. Л., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Торопыгин С. Г., д. м. н., проф., Тверь, Россия
Тюрин И. Е., д. м. н., Москва, Россия
Ушаков Р. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Филиппов И. В., д. б. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Холодова И. Н., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Чеботарёва Т. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Челнокова О. Г., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Чжан Цзышян, Москва, Россия
Шагинян Г. Г., д. м. н., проф., Москва, Россия
Шкрёбо А. Н., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шорманов И. С., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шутов Е. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Щедров Д. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абакаров С. И., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Бровкина А. Ф., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Лоран О. Б., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Мошетова Л. К., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Новиков Ю. В., д. м. н., проф., академик РАН, Ярославль, Россия
Пискунов Г. З., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Поддубная И. В., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Ревিশвили А. Ш., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Франк Г. А., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Хасанов Р. Ш., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Казань, Россия
Шабунин А. В., д. м. н., проф., академик РАН, Москва, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Выпускающий редактор: Белоусов Дмитрий Юрьевич
Генеральный директор

ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
✉ clinvest@mail.ru; ☎ +7 (926) 568-17-35

Ответственный за выпуск: Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
🏠 www.Izdat-Oki.ru; ☎ +7 (916) 986-04-65; ✉ eva88@list.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

Учредители:

Ярославский государственный медицинский университет;
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования;
ООО «Издательство ОКИ».

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 29 декабря 2022 г.
№ Эл № ФС77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).

Выпуск том 3 № 1, 2025 г. подписан в печать: 24.03.2025.
NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка сайта www.Patient-Oriented.ru на платформе PKP OJS.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

ДРУГИЕ ПРОЕКТЫ ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

САЙТЫ

clinvest.ru
pharmacokinetica.ru
pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru
myrwd.ru
antibiotics-chemotherapy.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика: данные и доказательства
Антибиотики и химиотерапия

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru



PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY

VOLUME 3 NO. 1, 2025

EDITOR-IN-CHIEF

Khokhlov, Alexander L., MD, PhD, Prof.,
Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PRESIDEN OF THE EDITORIAL COUNCIL

Sychev, Dmitriy A., MD, PhD, Prof.,
Acad. of the RAS, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Abdrakhmanov MJ, PhD, Almaty, Kazakhstan
Ametov AS, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Arabidze GG, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Blagovestnov DA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Chebotareva TA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Chelnokova OG, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Demidova TY, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Dzhuparova IA, Doctor of Pharmacy, Associate Prof.,
Novosibirsk, Russia
Filippov IV, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Gerasimenko MY, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Harutyunyan LL, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ivashchenko DV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ilyin MV, MD, PhD, Prof., Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Karpova EP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kholodova IN, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Moscow, Russia
Kitsul IS, MD, PhD, Prof., Irkutsk, Russia
Kulikov SV, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Kyureghyan KK, PhD, Prof. RAS, Moscow, Russia
Lavrentyeva LI, Doctor of Pharmacy, Associate Prof.,
Yaroslavl, Russia
Levin OS, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Litvinov II, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Lomakin NV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Loranskaya ID, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Lyuboshevsky PA, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Lyadov VK, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Mazankova LN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Maksimov ML, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malinnikova EYu, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Maskova GS, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Maslyukov PM, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Matveev AV, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Milovanova OA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mirzaev KB, MD, PhD, Moscow, Russia
Mitkov VV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mikhailov MK, MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Mosolov SN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Nekorkina OA, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Nenasheva NM, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikolenko VN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Omelyanovsky VV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ostroumova OD, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Podzolkova NM, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Potapov MP, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Pykov ML, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Roitman AP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ryzhkin SA, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Samsonova LN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Safina AI, MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Sidorov AV, MD, PhD, Yaroslavl, Russia
Sinitina II, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Moscow, Russia
Sitkin SI, MD, PhD, Associate Prof., Tver, Russia
Sitnikov IG, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Sitnikova EP, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Sokolov YYu, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Son IM, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Staroverov IN, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Shchedrov DN, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Shahinyan GG, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkrebko AN, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Shormanov IS, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Shutov EV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Timoshenko AL, MD, PhD, Yaroslavl, Russia
Toropygin SG, MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Tyurin IE, MD, PhD, Moscow, Russia
Vardanyan AV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vechorko VI, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zamergrad MV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zaplatnikov AL, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zastrozhin MS, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Zakharenko AG, PhD, Associate Prof., Minsk, Belarus
Zakharova IN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ziganshina LE, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zykov VP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zuridinova AA, MD, PhD, Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Zhang C, Senior Researcher, Moscow, Russia
Zheltkevich OV, Doctor of Pharmacy, Associate Prof., Yaroslavl, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL COUNCIL

Brovkina AF, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Frank GA, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Khasanov RSh, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the RAS,
Kazan, Russia
Laurent OB, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Moshetova LK, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Novikov YV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia
Poddubnaya IV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Piskunov GZ, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the RAS,
Moscow, Russia
Revishvili ASH, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Shabunin AV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia

RELEASE GROUP

Managing Editor: Dmitry Belousov

General Director of the Center for Pharmacoeconomics Research, LLC

✉ clinvest@mail.ru; ☎ + 7 (926) 568-17-35

Responsible for the issue: Elena Afanasyeva

General Director of Publishing House OKI, LLC

🏠 www.Izdat-Oki.ru; ☎ + 7 (916) 986-04-65; ✉ eva88@list.ru

Design and layout: Milana Magomedova

FOUNDERS

Yaroslavl State Medical University

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

"PUBLISHING HOUSE OKI" LLC

The journal was registered with Roskomnadzor on December 29, 2022,

No. EI No. FS77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).

Issue signed: 24.03.2025.

NEICON (Elpub Laboratory) — creation and support
of the www.Patient-Oriented.ru website on the PKP OJS platform.

Author's materials do not necessarily reflect the point of view
of the editorial board. The editorial board is not responsible for
the accuracy of the information contained in the advertising materials.

OTHER PROJECTS OF PUBLISHING HOUSE OKI, LLC

SITES

clinvest.ru

pharmacokinetica.ru

pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

myrwd.ru

antibiotics-chemotherapy.ru

JOURNALS

Good Clinical Practice

Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Pharmacogenetics and pharmacogenomics

Real-World Data & Evidence

Antibiotics and chemotherapy

WEB-порталы

HealthEconomics.ru

Izdat-Oki.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Обращение главного редактора

Хохлов А. Л. 5

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ТЕХНОЛОГИИ

Развитие 3D-биопечати: от органов до персонализированной медицины

Кирилос Эскандар 6

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Экстренная профилактика клещевого вирусного энцефалита
в отдалённых регионах Российской Федерации

Белоусов Д. Ю. 16

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Влияние санаторно-курортного лечения на здоровье и общее самочувствие
людей после холецистэктомии

Горохова Т. А., Проходимов А. А., Плещёв И. Е., Шкрёбко А. Н., Горохов И. А. 24

Физическое развитие и здоровье студенток медицинского университета,
обучавшихся в школе дистанционно во время пандемии COVID-19

Гансбургский М. А. 30

УРОЛОГИЯ

Наследственный амилоидоз с поражением почек как клиническая проблема: случай из практики

Шорманов И. С., Жигалов С. А., Соловьёв А. С., Бажина О. В. 37

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Возможность прогнозирования кардиальных осложнений в торакальной
онкохирургии с помощью гематологических индексов

Соколов Д. А., Соколов А. Е., Трофимова О. П. 42

РЕВМАТОЛОГИЯ

Оценка активности иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите –
клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19

Коновалов К. М., Баранов А. А., Лапкина Н. А., Абайтова Н. Е., Борисова О. Л. 49

ФТИЗИАТРИЯ

Латентная туберкулёзная инфекция в детской популяции при отсутствии контактов:
проспективное контролируемое исследование

Салова А. Л., Челнокова О. Г., Мозжухина Л. И. 59

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Динамика специфического иммунного ответа и аутоантител на фоне вакцинации
Гам-КОВИД-Вак у здоровых лиц молодого возраста

*Баранов А. А., Речкина О. П., Бородина М. А., Березин П. Н., Золотавкина С. С.,
Савельев Ю. А., Вэрэш В. И., Смирнова А. В., Кузнецова Е. Д., Воронцова И. М.* 64

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Message from the Editor-in-Chief <i>Khokhlov AL</i>	5
--	---

NEW DRUGS AND HEALTH TECHNOLOGIES

The rise of 3D bioprinting: from organs to personalized medicine <i>Kirolos Eskandar</i>	6
---	---

EPIDEMIOLOGY

Emergency prevention of tick-borne viral encephalitis in remote regions of the Russian Federation <i>Belousov DYu.</i>	16
---	----

PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

Effect of spa treatment on the health and general well-being of patients undergoing cholecystectomy <i>Gorokhova TA, Prohodimov AA, Pleshchev IE, Shkrebko AN</i>	24
--	----

Physical and health development of female medical university students studying remotely during the COVID-19 pandemic <i>Gansburgskiy MA</i>	30
---	----

UROLOGY

Hereditary amyloidosis with renal damage as a clinical problem: a case report <i>Shormanov IS, Zhigalov SA, Solovyev AS, Bazhina OV</i>	37
--	----

ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION

The possibility of predicting cardiac complications in thoracic oncosurgery using hematological indices <i>Sokolov DA, Sokolov AE, Trofimova OP</i>	42
---	----

RHEUMATOLOGY

Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19 <i>Kononov KM, Baranov AA, Lapkina NA, Abaytova NE, Borisova OL</i>	49
---	----

PHTHISIATRY

Latent tuberculosis infection in the pediatric population without contact: a prospective controlled study <i>Salova AL, Chelnokova OG, Mozhukhina LI</i>	59
--	----

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Dynamics of specific immune response and autoantibodies against the background of vaccination with the Gam-COVID-Vac in healthy young individuals <i>Baranov AA, Rechkina OP, Borodina MA, Berezin PN, Zolotavkina SS, Savelev JA, Veresh VI, Smirnova AV, Kuznetsova ED, Vorontsova IM</i>	64
---	----

Обращение главного редактора



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной выпуск журнала «Пациентоориентированная медицина и фармация». В текущем номере журнала мы представляем вашему вниманию широкий спектр статей по самым актуальным темам клинической медицины. Особая ценность нашего научного издания заключается в уникальной возможности получить многостороннее видение проблем, находящихся на стыке медицинских дисциплин, тем самым донести до научного сообщества результаты продуктивной работы учёных из ведущих вузов России.

Одной из ключевых статей этого выпуска является обзор литературы, посвящённый развитию 3D-биопечати, в которой рассматриваются технологические достижения в области биопечати, её применение в регенеративной медицине и трансплантации органов.

Также в этом номере опубликована статья, посвящённая экстренной профилактике клещевого вирусного энцефалита в отдалённых регионах РФ, где доступ к медицинской помощи ограничен. Подробно рассматриваются современные методы профилактики, включая вакцинацию, применение иммуноглобулина и йодофеназона.

Не менее интересной является статья о влиянии санаторно-курортного лечения на здоровье пациентов после холецистэктомии. Авторы исследования демонстрируют, как комплексное использование природных лечебных ресурсов и физической реабилитации может улучшить качество жизни пациентов, перенёвших удаление желчного пузыря.

Кроме того, в этом выпуске вы найдёте материалы, посвящённые физическому развитию и здоровью студентов медицинских университетов, которые обучались дистанционно во время пандемии COVID-19. Авторы статьи поднимают важные вопросы, связанные с влиянием изоляции и снижения физической активности на здоровье молодёжи.

Представляет интерес материал из реальной клинической практики, касающийся вопроса изучения наследственного амилоидоза с поражением почек, в его ультраредкой форме — генетически детерминированный лизоцимовый амилоидоз.

Представлено исследование о динамике специфического иммунного ответа организма здоровых лиц молодого возраста на вакцинацию Гам-КОВИД-Вак.

Описано клиническое исследование, затрагивающее особенности соматического статуса у детей с латентной туберкулёзной инфекцией без выявленных контактов с больными туберкулёзом МБТ+.

В наблюдательном исследовании описана оценка информативности отношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитам к лимфоцитам в прогнозировании кардиальных осложнений при торакальных онкологических операциях.

Мы надеемся, что материалы этого номера будут полезны для наших читателей и вдохновят их на дальнейшие исследования и практические достижения в области медицины и фармации. Благодарим всех авторов за их вклад в развитие науки и практики, а также наших читателей за постоянный интерес к нашему журналу. Приглашаем стать частью нашего научного сообщества и опубликовать ваши исследования.

*С уважением,
главный редактор
академик РАН, профессор
Хохлов Александр Леонидович*





Развитие 3D-биопечати: от органов до персонализированной медицины

Кирилос Эскандар

Хелуанский университет, Каир, Египет

Аннотация

Биопечать (биопринтинг) стала революционной технологией в области трансплантации органов и регенеративной медицины, позволяющей решать такие важные проблемы, как нехватка органов и восстановление тканей. В этом обзоре литературы рассматриваются технологические достижения и инновации в области биопечати, освещаются самые современные методы, биоинженерия и их применение в тканевой инженерии. Обсуждаются ключевые этапы создания функциональных тканей, в том числе прототипов органов с васкуляризацией и возможностью трансплантации, а также роль биопечати в персонализированной медицине, где пациентоориентированные модели, революционизируют тестирование лекарств и терапевтические стратегии. Кроме того, в этой статье рассматриваются проблемы и этические соображения, связанные с биопечатью, и даётся представление о её будущем потенциале для преобразования глобального здравоохранения.

Ключевые слова: аддитивные технологии; биопринтинг; биопечать; трансплантация органов; регенеративная медицина; персонализированная медицина; биочернила

Для цитирования: Кирилос Эскандар. Развитие 3D-биопечати: от органов до персонализированной медицины. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):6–15. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0075>. EDN: TTSGSX.

Поступила: 03.02.2025. **В доработанном виде:** 05.03.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

The rise of 3D bioprinting: from organs to personalized medicine

Kirolos Eskandar

Helwan University, Cairo, Egypt

Abstract

Bioprinting has emerged as a groundbreaking technology in the realms of organ transplantation and regenerative medicine, addressing critical challenges such as organ shortages and tissue repair. This review explores the technological advancements and innovations in bioprinting, highlighting state-of-the-art techniques, bioinks, and applications in tissue engineering. Key milestones in printing functional tissues, including vascularized and transplantable organ prototypes, are discussed alongside the role of bioprinting in personalized medicine, where patient-oriented models are revolutionizing drug testing and therapeutic strategies. Furthermore, this article examines the challenges and ethical considerations associated with bioprinting, offering insights into its future potential to transform global healthcare.

Keywords: additive technologies; bioprinting; organ transplantation; regenerative medicine; personalized medicine; bioinks

For citations: Kirolos Eskandar. The rise of 3D bioprinting: from organs to personalized medicine. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):6–15. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0075>. EDN: TTSGSX.

Received: 03.02.2025. **Revision received:** 05.03.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Введение / Introduction

Биопечать (биопринтинг) — это инновационный вид 3D-печати, который предполагает послойное нанесение живых клеток и биоматериалов

для создания структур, имитирующих сложность естественных тканей и органов. Эта технология использует биоинструменты, состоящие из клеток,



факторов роста и биосовместимых материалов, для создания конструкций с точными архитектурными и функциональными свойствами. Этот процесс тщательно контролируется, чтобы обеспечить жизнеспособность и правильное размещение клеток, способствуя разработке тканевых конструкций, которые могут легко интегрироваться в организм человека [1].

Истоки биопечати уходят корнями в развитие технологий 3D-печати. В 1984 году Чарльз Халл (Charles Hull) представил стереолитографию — метод, который заложил основу для 3D-печати, позволив создавать объекты с помощью последовательного наложения слоёв материалов. Первоначально этот метод нашёл применение в инженерии и производстве. К концу 1990-х годов достижения в области материаловедения привели к разработке биосовместимых материалов, пригодных для медицинского применения, что проложило путь к появлению биопечати [2]. Важная веха была достигнута в 1999 году, когда доктор Энтони Атала (Anthony Atala) и его команда из Института регенеративной медицины Уэйк Форест (Wake Forest Institute for Regenerative Medicine) успешно напечатали каркас для человеческого мочевого пузыря, в который затем были добавлены собственные клетки пациента для создания функционального органа [3]. Этот прорыв продемонстрировал потенциал биопечати в регенеративной медицине. Последующие разработки включали в себя печать миниатюрных функциональных почек в 2002 году и патентование технологии струйной биопечати доктором Томасом Боландом (Thomas Boland) в 2003 году, в которой использовались модифицированные принтеры для внесения клеток в 3D-матрицы [4]. Эти фундаментальные достижения превратили биопечать из концептуальной основы в развивающуюся область со значительными клиническими перспективами.

Важность биопечати в решении проблемы нехватки органов трудно переоценить. Традиционная трансплантация органов сталкивается со значительными трудностями, включая ограниченный запас донорских органов и риск иммунного отторжения. Биопечать предлагает многообещающее решение, позволяя изготавливать органы конкретного пациента с использованием его собственных клеток [5]. Этот подход может не только спасти бесчисленное количество жизней, но и произвести революцию в области регенеративной медицины, предоставляя индивидуальные терапевтические возможности, адаптированные к индивидуальным потребностям пациентов. По мере развития исследований биопечать может стать краеугольным камнем в разработке функциональных тканей и органов, удовлетворяя острую потребность в трансплантации и способствуя развитию персонализированной медицины.

Методология / Methodology

При проведении этого обзора литературы был применён систематический подход, соответствующий руководящим принципам PRISMA (Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализа), чтобы обеспечить прозрачность и воспроизводимость. Ниже мы приводим полное описание методологии, включая стратегию поиска, критерии включения/исключения, процесс отбора и оценку качества.

Стратегия поиска. Был проведён всесторонний поиск в четырёх основных академических базах данных — PubMed, Google Scholar, Scopus и Web of Science — для выявления соответствующих статей и исследований по биопечати. Для максимального охвата поиск был сосредоточен на следующих ключевых словах и логических комбинациях:

- "Bioprinting"
- "3D Bioprinting"
- "Organ Transplantation"
- "Regenerative Medicine"
- "Personalized Medicine"
- "Bioinks"
- "Vascularization in Bioprinting"

В стратегию поиска были включены синонимы и родственные термины, чтобы обеспечить широкий поиск литературы. Поиск был ограничен рецензируемыми статьями, опубликованными на английском языке в период с 2000 по 2025 год. Стратегия поиска была разработана таким образом, чтобы охватить широту и глубину области, включая технологические, биологические и клинические достижения в области биопечати.

Критерии включения и исключения. При отборе соответствующих исследований для данного обзора были применены следующие критерии включения и исключения:

Критерии включения:

1. Публикации в рецензируемых журналах.
2. Исследования, посвящённые технологиям и применению биопечати.
3. Статьи, посвящённые достижениям в области 3D-биопечати, персонализированной и регенеративной медицины.
4. Статьи, в которых сообщается об экспериментальных или клинических достижениях в области биопечати.

Критерии исключения:

1. Исследования, опубликованные на других языках, кроме английского.
2. Статьи, не прошедшие экспертную оценку, материалы конференций и тезисы докладов.
3. Статьи с недостаточной методологической проработкой или не относящиеся к тематике.
4. Дублирующие публикации, выявленные в нескольких базах данных.

Процесс скрининга и отбора. В результате первоначального поиска была найдена 141 статья. Процесс отбора состоял из трёх этапов:

Этап 1: Удаление дубликатов. С помощью программного обеспечения для управления ссылками все найденные статьи были проверены на наличие повторяющихся записей, после чего осталось 83 уникальные статьи.

Этап 2: Проверка названия и аннотации. Названия и аннотации этих статей были независимо проанализированы двумя исследователями. Исследования, которые явно не соответствовали критериям включения, основанным на аннотации, были исключены. В результате этого шага 62 статьи были отобраны.

Этап 3: Полнотекстовый просмотр. Полные тексты остальных 62 статей были оценены на предмет актуальности и качества. Статьи были исключены, если в них отсутствовали надёжные данные, подробная методология или соответствие целям данного обзора. После этой тщательной оценки было отобрано 48 статей для включения в окончательный обзор.

Извлечение данных. Была разработана стандартизированная форма извлечения данных для сбора ключевой информации из каждого исследования, включая:

- Автор (ы) и год публикации
- Дизайн и методология исследования
- Основные результаты и заключения
- Значение биопечати для трансплантации органов и регенеративной медицины

Извлечение данных проводилось двумя экспертами независимо друг от друга для обеспечения точности и согласованности. Любые расхождения устранялись путём обсуждения и достижения консенсуса.

Оценка качества. Качество включённых исследований оценивалось с использованием стандарт-

ных инструментов, соответствующих дизайну исследования. Экспериментальные исследования оценивались на предмет методологического качества, включая контроль, воспроизводимость и статистический анализ. Исследования, основанные на вычислениях и моделировании, оценивались на предмет валидации и надёжности. Клинические исследования были проанализированы на предмет соблюдения этических норм, размера выборки и актуальности для практического применения.

Каждому исследованию была присвоена оценка качества на основе заранее определённых критериев, и в обобщающем обзоре были отмечены только высококачественные исследования.

Ограничения методологии. Хотя такой систематический подход обеспечил всесторонний охват данной области, следует признать некоторые ограничения. Во-первых, ограничение поиска публикациями на английском языке могло привести к исключению соответствующих исследований на других языках. Во-вторых, использование рецензируемой литературы могло привести к упущению новых, но неопубликованных результатов в этой области. Наконец, динамичный характер достижений в области биопечати требует постоянного обновления этого обзора по мере поступления новых исследований.

Используя эту систематическую методологию, обзор представляет собой надёжное и прозрачное обобщение текущего состояния и будущих направлений биопечати, рассматривая её вклад в развитие персонализированной и регенеративной медицины.

Блок-схема PRISMA. Для повышения прозрачности приведена блок-схема PRISMA (см. рисунок), иллюстрирующая поэтапный процесс отбора исследований. На диаграмме указано количество выявленных, проверенных, исключённых и включённых записей на каждом этапе, а также причины исключения.

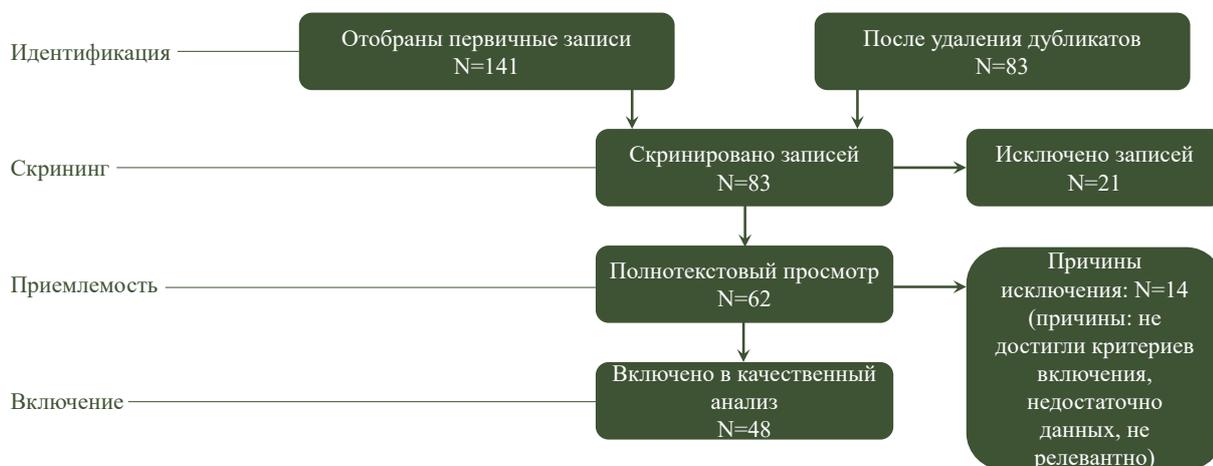


Рис. Блок-схема PRISMA

Fig. PRISMA flow diagram



Технологии и приёмы в области биопечати / Technologies and techniques in bioprinting

Биопечать включает в себя ряд методов, предназначенных для создания сложных функциональных биологических структур. Среди основных методов биопечати — экструзионный метод, метод струйной печати, метод стереолитографии и другие.

Биопечать на основе экструзии предполагает непрерывное нанесение биочернил (*англ.* bioinks; биоинки) через сопло, что позволяет создавать сложные конструкции, наполненные клетками [6]. Этот метод особенно полезен для изготовления более крупных тканевых структур благодаря его способности печатать с использованием материалов с различной вязкостью.

С другой стороны, при струйной биопечати используются тепловые или акустические воздействия для нанесения капель биочернил на подложку, что позволяет получать расположение клеток и биоматериалов с высоким разрешением. Этот метод отличается скоростью и точностью, что делает его подходящим для применений, требующих детального расположения клеток [7].

Стереолитография использует свет для избирательного отверждения светочувствительных биоплёнок, что облегчает создание структур с исключительным разрешением и сложностью [7]. Этот подход особенно полезен для изготовления каркасов с точными архитектурными характеристиками.

Ключевым фактором успеха этих методов биопечати является выбор подходящих биочернил, которые представляют собой составы из живых клеток и биоматериалов, имитирующих среду внеклеточного матрикса. Биочернила должны обладать свойствами, которые поддерживают жизнеспособность, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также обеспечивают механическую целостность, необходимую для напечатанной структуры [8].

Распространённые компоненты биочернил включают природные полимеры, такие как альгинат, желатин и гиалуроновую кислоту, которые обеспечивают биосовместимость и улучшают функции клеток. Синтетические полимеры, такие как полиэтиленгликоль (PEG), также используются для улучшения механических свойств и определения скорости разложения [9]. Выбор биочернил имеет решающее значение, поскольку он влияет на пригодность для печати, структурную стабильность и биологические характеристики биопечатаемой конструкции.

Интеграция каркасов и клеточных матриц в биопечати необходима для воспроизведения сложной архитектуры нативных тканей. Каркасы обеспечивают трёхмерную структуру, которая поддерживает прикрепление клеток и направляет развитие тканей. В некоторых подходах к биопечати синтетические

материалы печатаются таким образом, чтобы сформировать формы или жёсткие слои, которые содержат биочернила, предотвращающие их растекание и сохраняющий желаемую форму конструкции [10]. Эти каркасы могут быть сконструированы таким образом, чтобы со временем разрушаться, позволяя развивающейся ткани заменять материал каркаса по мере его созревания. Комбинация каркасов с биочернилами, насыщенными клетками, позволяет создавать тканевые конструкции, которые точно имитируют структурные и функциональные свойства природных тканей, продвигая развитие регенеративной медицины [11].

Последние инновации и прорывы / Recent innovations and breakthroughs

Недавние достижения в области биопечати значительно продвинули эту область в направлении создания функциональных тканей и органов, решая важнейшие задачи регенеративной медицины. Инновации в методах биопечати позволили создавать сложные структуры тканей, которые в точности повторяют их естественные аналоги [12]. Например, исследователи разработали методы биопечати ткани с интегрированными сосудистыми сетями, повышающие жизнеспособность и функциональность конструкций. Эти разработки имеют решающее значение для преодоления прежних ограничений, связанных с толщиной тканей и диффузией питательных веществ [13].

Заметный прогресс был достигнут в биопечати прототипов органов, таких как почки, печень и сердце. В 2024 году исследование биопечати тканей печени со сложной сосудистой архитектурой продемонстрировало важные функции печени и её чувствительность к медикаментозному лечению [14]. Аналогичным образом, достижения в области тканевой инженерии привели к успешной биопечати тканей сердца, которые демонстрируют синхронизированные сокращения и электрофизиологические свойства, сходные с нативной сердечной тканью [15]. Эти прототипы представляют собой важные вехи на пути к разработке полнфункциональных биопечатаемых органов для трансплантации.

Несмотря на эти препятствия, в области биопечати для трансплантации органов были достигнуты заметные успехи. Например, исследователи успешно напечатали образцы ткани печени, которые демонстрируют ключевые функции печени, такие как выработка альбумина и активность фермента цитохрома P450, что указывает на потенциал для тестирования лекарственных препаратов и моделирования заболеваний [25]. Достижения в области тканевой инженерии сердца привели к биопечати тканей сердца, демонстрирующих

синхронизированные сокращения и электрофизиологические свойства, сходные с нативным миокардом. Эти разработки представляют собой важные шаги на пути к созданию биопечатаемых органов, пригодных для трансплантации [26].

Важнейшим аспектом биопечати функциональных тканей является включение сосудистых сетей для обеспечения адекватного снабжения питательными веществами и кислородом. Недавние исследования были сосредоточены на синергетическом взаимодействии между стратегиями 3D-биопечати и васкуляризации для повышения жизнеспособности тканей. Например, исследователи изучили использование градиентов факторов роста и систем совместного культивирования для содействия формированию иерархических сосудистых сетей в биопечатаемых тканях [16]. Кроме того, для создания синтетической сосудистой сети органного масштаба были использованы подходы компьютерного моделирования, облегчающие биомеханическое производство более крупных и сложных тканевых конструкций. Эти усилия имеют решающее значение для решения проблем, связанных с васкуляризацией биопечатаемых тканей, тем самым приближая эту область к созданию пригодных для трансплантации биопечатаемых органов [17].

Применение в регенеративной медицине / Applications in regenerative medicine

Биопечать стала революционным подходом в регенеративной медицине, предлагающим инновационные решения для тканевой инженерии и заживления ран. Благодаря точному размещению клеток и биоматериалов биопечать позволяет создавать сложные тканевые конструкции, которые точно имитируют естественные ткани. Эта технология облегчает разработку индивидуальных трансплантатов, адаптированных к конкретным потребностям пациента, тем самым повышая эффективность лечения различных травм и дегенеративных состояний [18].

В области регенерации костей и хрящей биопечать продемонстрировала значительный потенциал. Используя биочернила, состоящие из клеток и вспомогательных биоматериалов, исследователи успешно изготовили конструкции, которые способствуют регенерации костной и хрящевой тканей [19]. Эти биопечатные структуры создают благоприятную среду для пролиферации и дифференцировки клеток, что приводит к восстановлению функций повреждённых тканей скелета. Этот подход обещает решить проблемы, связанные с дефектами костей и повреждениями хрящей, и открывает путь к улучшению результатов лечения пациентов [20].

Биопечать кожи представляет собой значительный прогресс в лечении ожоговых травм.

Традиционные методы пересадки кожи часто сталкиваются с такими ограничениями, как болезненность донорского участка и ограниченная доступность здоровых тканей. Биопечать предлагает многообещающую альтернативу, позволяя изготавливать кожные конструкции, которые могут быть адаптированы к геометрии раны пациента [21]. Этот подход не только ускоряет процесс заживления, но и улучшает эстетические и функциональные результаты для пострадавших от ожогов. Недавние исследования показали потенциал биопечатаемых заменителей кожи в ускорении заживления ран и уменьшении образования рубцов, тем самым повышая качество жизни пациентов с тяжёлыми ожогами [22].

Биопечать для трансплантации органов / Bioprinting for organ transplantation

Биопечать имеет значительные перспективы для трансплантации органов, однако ряд проблем препятствует созданию полностью функциональных органов, пригодных для трансплантации. Одним из основных препятствий является воспроизведение сложной сосудистой сети, необходимой для доставки необходимых для жизни питательных веществ и кислорода к органам и клеткам, а также выведение ненужных продуктов обмена. Достижение необходимой плотности клеток и пространственной организации для имитации функциональности естественных тканей остаётся сложной задачей [23]. Кроме того, обеспечение механической целостности и долгосрочной жизнеспособности напечатанных органов представляет значительные трудности. Выбор подходящих опор, которые поддерживают пролиферацию и дифференцировку клеток, сохраняя при этом способность к печати и структурную стабильность, имеет решающее значение. Интеграция биопечатаемых конструкций с биологическими системами организма-хозяина, включая иммунную совместимость и создание функциональных интерфейсов с существующими тканями, представляет дополнительные проблемы [24].

Неоспоримым преимуществом биопечати является её способность предотвращать отторжение органов. Используя собственные клетки пациента для создания биочернил, можно адаптировать напечатанные на биопринтере органы к уникальному генетическому и иммунологическому профилю человека, тем самым снижая риск иммунного отторжения [27]. Такой индивидуальный подход не только повышает биосовместимость, но и устраняет необходимость в иммуносупрессивной терапии, которая связана с неблагоприятными побочными эффектами и повышенной восприимчивостью к инфекциям. Кроме того, биопечать позволяет точно контролировать пространственное распределение клеток и биоматериалов, позволяя создавать тканевые конструкции,



которые точно имитируют естественную архитектуру и функции органов [28]. Такая точность способствует разработке более эффективных и долговечных методов замены органов, устраняя ограничения современных методов трансплантации.

Роль в персонализированной медицине / Role in personalized medicine

Биопечать стала ключевой технологией в персонализированной медицине, позволяющей создавать ткани и органы в соответствии с индивидуальными требованиями пациента. Используя собственные клетки пациента, биопечать облегчает создание индивидуальных тканевых конструкций, которые соответствуют индивидуальным анатомическим и физиологическим особенностям, тем самым повышая эффективность терапевтических вмешательств [29]. Такой подход не только улучшает результаты лечения, но и сводит к минимуму риск иммунного отторжения, поскольку биоткани по своей сути совместимы с иммунной системой пациента.

В области тестирования лекарств и моделирования заболеваний биопечать предлагает значительные преимущества. Традиционные методики тестирования лекарств часто основаны на моделях на животных, которые могут неточно воспроизводить физиологические реакции человека, что приводит к потенциальным расхождениям в показателях эффективности и токсичности лекарств [30]. Напечатанные на биопринтере модели тканей человека обеспечивают более точную платформу для оценки реакции на лекарственные препараты, тем самым снижая зависимость от тестирования на животных и повышая прогностическую достоверность доклинических исследований [31]. Кроме того, эти биопечатные модели могут быть адаптированы для представления конкретных болезненных состояний, что позволяет проводить более точные исследования механизмов заболевания и разрабатывать целенаправленные методы лечения.

Проблемы и ограничения / Challenges and limitations

Биопечать, хотя и является многообещающей, сталкивается с рядом технологических и биологических проблем, которые препятствуют её продвижению к клиническому применению. Существенной проблемой является масштабируемость; изготовление тканей и органов человеческого размера требует длительного времени печати, в течение которого поддержание жизнеспособности клеток становится сложной задачей [34]. Длительное воздействие факторов окружающей среды во время длительной печати может поставить под угрозу здоровье клеток, что приводит к снижению функциональности напечатанных тканей [35].

Кроме того, трудоёмкость создания тканей со сложной структурой создаёт существенные препятствия. Достижение необходимой плотности клеток и пространственной организации для имитации функциональности естественных тканей остаётся сложной задачей [36]. Выбор подходящих опор, которые поддерживают пролиферацию и дифференцировку клеток, сохраняя при этом пригодность для печати и структурную стабильность, имеет решающее значение [37].

Проблемы, связанные с регулированием и клиническими испытаниями, ещё больше усложняют развитие технологий биопечати. Многогранный характер биопечатаемых продуктов, которые сочетают в себе аспекты 3D-печати, клеточной терапии и специальных имплантатов, представляет собой уникальную проблему для существующей нормативно-правовой базы [38]. Действующие нормативные акты могут неадекватно учитывать сложности, присущие биопечати тканей, что требует разработки новых руководящих принципов для обеспечения безопасности и эффективности.

Стоимость и доступность также создают значительные препятствия для широкого внедрения технологий биопечати. Высокие затраты, связанные с оборудованием, материалами и специализированным персоналом для биопечати, ограничивают доступность, особенно в условиях ограниченных ресурсов [39]. Этот экономический барьер может усугубить существующие диспропорции в здравоохранении, ограничивая преимущества биопечати для хорошо финансируемых учреждений и населения. Решение этих проблем с затратами и доступностью имеет решающее значение для справедливого внедрения биопечати в клиническую практику [32].

Этические, юридические и социальные последствия / Ethical, legal, and social implications

Появление технологии биопечати, особенно при изготовлении тканей и органов человека, влечёт за собой целый комплекс этических, юридических и социальных последствий, которые требуют тщательного изучения.

Внедрение биопечати для конкретного пациента также поднимает важные этические вопросы. Такие вопросы, как получение клеток, согласие на их использование и долгосрочные последствия создания тканей с биопечатью, требуют тщательного обсуждения [32]. Кроме того, необходимо учитывать потенциальную возможность использования биопечати для усиления диспропорций в области здравоохранения, особенно если доступ к таким передовым методам лечения ограничен определёнными группами населения. Необходимо совершенствовать нормативную базу, чтобы

обеспечить этическое применение технологий биопечати, сочетая инновации с безопасностью пациентов и равноправным доступом [33].

С этической точки зрения создание человеческих тканей и органов с помощью биопечати поднимает вопросы о моральных границах научного вмешательства в естественные биологические процессы. Хотя эта технология обещает облегчить проблему нехватки органов, она также вызывает опасения по поводу превращения человеческой жизни в товар и возможности создания объектов, которые бросают вызов нашим представлениям о личности [40]. Кроме того, использование человеческих клеток для биопечати требует тщательного рассмотрения вопроса о согласии донора и соблюдении этических норм при выборе биологических материалов [41].

С юридической точки зрения биопечать связана со сложными вопросами интеллектуальной собственности. Определение патентоспособности материалов для биопечати является сложной задачей, поскольку традиционные патентные системы часто исключают продукты, полученные в результате природных явлений. Эта неопределённость усложняет защиту инноваций в области биопечати и может препятствовать развитию отрасли [42]. Кроме того, остаётся нерешённой проблема классификации биопечатных органов, в соответствии с существующими правовыми рамками. Например, если органы, полученные с помощью биопечати, считаются эквивалентными натуральным человеческим органам, они могут подпадать под действие таких нормативных актов, как на закон о трансплантации органов, который запрещает продажу человеческих органов, тем самым влияя на коммерциализацию продуктов, полученных с помощью биопечати [32].

В социальном плане биопечать может существенно повлиять на глобальную справедливость в области здравоохранения. Высокие затраты, связанные с технологиями биопечати, могут ограничить доступ к передовым методам лечения, особенно в условиях нехватки ресурсов, тем самым усугубляя существующее неравенство в области здравоохранения [33]. Более того, возможность производства человеческих тканей и органов может привести к общественным дебатам относительно определения жизни и морального статуса объектов, напечатанных на биопринтере. Эти дискуссии требуют широкого участия общественности, чтобы ответственно относиться к общественным последствиям биопечати [43].

Будущие направления / Future directions

Область биопечати ожидает значительный прогресс, обусловленный новыми тенденциями, такими как интеграция искусственного интеллекта (ИИ) и робототехники. Конвергенция ИИ с биопечатью

позволяет анализировать сложные биологические данные, облегчая разработку более точных и функциональных тканевых конструкций [44]. Алгоритмы ИИ могут оптимизировать параметры печати в режиме реального времени, повышая точность и эффективность процесса биопечати. Кроме того, внедрение роботизированных систем, в частности, 3D-биопечати на базе роботизированной руки, обеспечивает повышенную автоматизацию и точность, позволяя создавать сложные тканевые структуры с высокой пространственной точностью [45].

Междисциплинарное сотрудничество играет ключевую роль в развитии технологий биопечати. Объединение опыта в таких областях, как биология, инженерия, материаловедение и информатика, способствует инновациям и решению многогранных задач, присущих биопечати [46]. Этот совместный подход, часто называемый биоконвергенцией, использует различные методологии для решения сложных проблем в регенеративной медицине и за её пределами.

Заглядывая вперёд, можно ожидать, что в следующем десятилетии в области биопечати и регенеративной медицины произойдут кардинальные изменения. Ожидается, что достижения в области искусственного интеллекта и робототехники приведут к дальнейшему совершенствованию методов биопечати, что позволит создавать более сложные и функциональные ткани и органы [47]. Более того, продолжающаяся интеграция междисциплинарных подходов, вероятно, приведёт к инновационным решениям существующих проблем, таких как васкуляризация. Эти разработки обещают приблизить биопечать к клиническому применению, потенциально революционизируя персонализированную медицину и решая проблему глобальной нехватки органов, пригодных для трансплантации [48].

Заключение / Conclusion

В заключение следует отметить, что биопечать стала новаторской технологией с огромным потенциалом для революционизирования медицины, решения важнейших задач в области трансплантации органов, регенеративной и персонализированной медицины.

В этом обзоре литературы рассматриваются основополагающие принципы, технологические достижения и области применения биопечати, а также проливается свет на этические, юридические и социальные последствия. Интеграция передовых технологий, таких как искусственный интеллект и робототехника, наряду с междисциплинарным сотрудничеством, прокладывает путь к революционным прорывам в этой области. Несмотря на то, что такие проблемы, как масштабируемость, васкуляризация, нормативные препятствия и равный



доступ, остаются значительными, текущие исследования и инновации продолжают расширять границы возможного.

Представляя будущее, в котором ткани и органы, напечатанные на биопринтере, станут широко

доступными, эта область обещает устранить пробелы в мировом здравоохранении, вселяя надежду на улучшение результатов лечения пациентов и начало новой эры в регенеративной и персонализированной медицине.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело финансирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Киронос Эскандар — Хелуанский университет, факультет медицины и хирургии, Каир, Египет
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0085-3284

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares that there is no conflict of interest.

Financing

The study had no funding.

ABOUT THE AUTHOR

Kirolos Eskandar — Helwan University, Faculty of Medicine and Surgery, Cairo, Egypt
Corresponding author
e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0085-3284

Список литературы / References

1. Persaud A, Maus A, Strait L, Zhu D. 3D Bioprinting with Live Cells. *Engineered Regeneration*. 2022;3(3):292–309. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.07.002>
2. Gu Z, Fu J, Lin H, He Y. Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;15(5):529–557. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.003>
3. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1241–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68438-9.
4. Mierke CT. Bioprinting of Cells, Organoids and Organs-on-a-Chip Together with Hydrogels Improves Structural and Mechanical Cues. *Cells*. 2024 Oct 1;13(19):1638. doi: 10.3390/cells13191638. <https://doi.org/10.3390/cells13191638>
5. de Jongh D, Massey EK, Cronin AJ, Schermer MHN, Bunnik EM; VANGUARD Consortium. Early-Phase Clinical Trials of Bio-Artificial Organ Technology: A Systematic Review of Ethical Issues. *Transpl Int*. 2022 Oct 31;35:10751. doi: 10.3389/ti.2022.10751.
6. Fang Y, Guo Y, Liu T, Xu R, Mao S, Mo X, Zhang T, Ouyang L, Xiong Z, Sun W. Advances in 3D bioprinting. *Chinese Journal of Mechanical Engineering Additive Manufacturing Frontiers*. 2022;1(1):100011. <https://doi.org/10.1016/j.cjmeam.2022.100011>
7. Budharaju H, Sundaramurthi D, Sethuraman S. Embedded 3D bioprinting - An emerging strategy to fabricate biomimetic & large vascularized tissue constructs. *Bioact Mater*. 2023 Oct 21;32:356–384. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.10.012.
8. Chen XB, Fazel Anvari-Yazdi A, Duan X, Zimmerling A, Gharraei R, Sharma NK, Sweilem S, Ning L. Biomaterials / bioinks and extrusion bioprinting. *Bioact Mater*. 2023 Jun 27;28:511–536. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.06.006.
9. Brahme P, Rarokar N, Kumbhalkar R, Saoji S, Khekar P. Natural and synthetic polymeric hydrogel: a bioink for 3D bioprinting of tissue models. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024; 106204. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106204>
10. Do AV, Khorsand B, Geary SM, Salem AK. 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater*. 2015 Aug 26;4(12):1742–62. doi: 10.1002/adhm.201500168.
11. Selim M, Mousa HM, Abdel-Jaber G, Barhoum A, Abdal-Hay A. Innovative designs of 3D scaffolds for bone tissue regeneration: Understanding principles and addressing challenges. *European Polymer Journal*. 2024;215:113251. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113251>
12. Mirshafiei M, Rashedi H, Yazdian F, Rahdar A, Baino F. Advancements in tissue and organ 3D bioprinting: Current techniques, applications, and future perspectives. *Materials & Design*. 2024;240:112853. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2024.112853>
13. Datta P, Ayan B, Ozbolat IT. Bioprinting for vascular and vascularized tissue biofabrication. *Acta Biomater*. 2017 Mar 15;51:1–20. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.035.
14. Wang X, Zhang D, Singh YP, Yeo M, Deng G, Lai J, Chen F, Ozbolat IT, Yu Y. Progress in Organ Bioprinting for Regenerative Medicine. *Engineering*. 2024;42(11):121–142. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.04.023>

15. Cui H, Miao S, Esworthy T, Zhou X, Lee SJ, Liu C, Yu ZX, Fisher JP, Mohiuddin M, Zhang LG. 3D bioprinting for cardiovascular regeneration and pharmacology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jul;132:252-269. doi: 10.1016/j.addr.2018.07.014.
16. Yeo M, Sarkar A, Singh YP, Derman ID, Datta P, Ozbolat IT. Synergistic coupling between 3D bioprinting and vascularization strategies. *Biofabrication*. 2023 Nov 20;16(1):012003. doi: 10.1088/1758-5090/ad0b3f.
17. Sexton ZA, Hudson AR, Herrmann JE, Shiwarski DJ, Pham J, Szafron JM, Wu SM, Skylar-Scott M, Feinberg AW, Marsden A. Rapid model-guided design of organ-scale synthetic vasculature for biomanufacturing. *ArXiv [Preprint]*. 2023 Aug 15:arXiv:2308.07586v1.
18. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm (2020)*. 2022 Dec 24;4(1):e194. doi: 10.1002/mco2.194.
19. Chiticaru EA, Ioniță M. Commercially available bioprinters and state-of-the-art lab-made formulations for bone tissue engineering: A comprehensive review. *Mater Today Bio*. 2024 Nov 14;29:101341. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101341.
20. Zhou J, Li Q, Tian Z, Yao Q, Zhang M. Recent advances in 3D bioprinted cartilage-mimicking constructs for applications in tissue engineering. *Mater Today Bio*. 2023 Nov 17;23:100870. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100870.
21. Varkey M, Visscher DO, van Zuijlen PPM, Atala A, Yoo JJ. Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction? *Burns Trauma*. 2019 Feb 12;7:4. doi: 10.1186/s41038-019-0142-7.
22. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022 Aug 6;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.
23. Huang G, Zhao Y, Chen D, Wei L, Hu Z, Li J, Zhou X, Yang B, Chen Z. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ transplantation. *Biomaterials Science*. 2024;12(6):1425–1448. <https://doi.org/10.1039/d3bm01934a>
24. Mathur V, Agarwal P, Kasturi M, Srinivasan V, Seetharam RN, Vasanthan KS. Innovative bioprinters for 3D bioprinting: Exploring technological potential and regulatory challenges. *Journal of Tissue Engineering*. 2025;16. doi:10.1177/20417314241308022
25. Mota C, Camarero-Espinosa S, Baker MB, Wieringa P, Moroni L. Bioprinting: From Tissue and Organ Development to *in Vitro* Models. *Chem Rev*. 2020 Oct 14;120(19):10547-10607. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00789.
26. Wang Z, Wang L, Li T, Liu S, Guo B, Huang W, Wu Y. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*. 2021 Jul 6;11(16):7948-7969. doi: 10.7150/thno.61621.
27. Yaneva A, Shopova D, Bakova D, Mihaylova A, Kasnakova P, Hristozova M, Semerdjieva M. The Progress in Bioprinting and Its Potential Impact on Health-Related Quality of Life. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Aug 1;10(8):910. doi: 10.3390/bioengineering10080910.
28. Shopova D, Yaneva A, Bakova D, Mihaylova A, Kasnakova P, Hristozova M, Sbirkov Y, Sarafian V, Semerdzhieva M. (Bio)printing in Personalized Medicine-Opportunities and Potential Benefits. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Feb 23;10(3):287. doi: 10.3390/bioengineering10030287.
29. Lam EHY, Yu F, Zhu S, Wang Z. 3D Bioprinting for Next-Generation Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 28;24(7):6357. doi: 10.3390/ijms24076357.
30. Parihar A, Parihar DS, Gaur K, Arya N, Choubey VK, Khan R. 3D bioprinting for drug development and screening: Recent trends towards personalized medicine. *Hybrid Advances*. 2024; 100320. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100320>
31. Yang K, Wang L, Vijayavenkataraman S, Yuan Y, Tan E, Kang L. Recent applications of three-dimensional bioprinting in drug discovery and development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2024; 115456. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115456>
32. Ricci G, Gibelli F, Sirignano A. Three-Dimensional Bioprinting of Human Organs and Tissues: Bioethical and Medico-Legal Implications Examined through a Scoping Review. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Sep 7;10(9):1052. doi: 10.3390/bioengineering10091052.
33. Kantaros A, Ganetsos T, Petrescu FIT, Alysandratou E. Bioprinting and Intellectual Property: Challenges, Opportunities, and the Road Ahead. *Bioengineering (Basel)*. 2025 Jan 15;12(1):76. doi: 10.3390/bioengineering12010076.
34. Vijayavenkataraman S. (2023). 3D bioprinting: challenges in commercialization and clinical translation. *Journal of 3D Printing in Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.2217/3dp-2022-0026>
35. Xu HQ, Liu JC, Zhang ZY, Xu CX. A review on cell damage, viability, and functionality during 3D bioprinting. *Military Medical Research*, 2022;9(1): 70. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00429-5>
36. Derman ID, Moses JC, Rivera T, Ozbolat IT. Understanding the cellular dynamics, engineering perspectives and translation prospects in bioprinting epithelial tissues. *Bioact Mater*. 2024 Sep 24;43:195-224. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.09.025.
37. Hasan MM, Ahmad A, Akter MZ, Choi YJ, Yi HG. Bioprinting using plant-derived biomaterials. *Biofabrication*. 2024 Aug 22;16(4). doi: 10.1088/1758-5090/ad6932.



38. Mladenovska T, Choong PF, Wallace GG, O'Connell CD. The regulatory challenge of 3D bioprinting. *Regen Med.* 2023 Aug;18(8):659-674. doi: 10.2217/rme-2022-0194.
39. Tong A, Pham QL, Abatemarco P, Mathew A, Gupta D, Iyer S, Voronov R. Review of Low-Cost 3D Bioprinters: State of the market and observed future trends. *SLAS TECHNOLOGY.* 2021;26(4):333-366. <https://doi.org/10.1177/24726303211020297>
40. Kirillova A, Bushev S, Abubakirov A, Sukikh G. Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting. *Int J Bioprint.* 2020 Apr 28;6(3):272. doi: 10.18063/ijb.v6i3.272.
41. Gilbert F, O'Connell CD, Mladenovska T, Dodds S. Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine. *Sci Eng Ethics.* 2018 Feb;24(1):73-91. doi: 10.1007/s11948-017-9874-6.
42. Devarapalli P, & Ajay D. (2024). The impact of 3D bioprinting innovation on IP ecosystem and patent Law: An Indian and US perspective. *In Science, Technology and Innovation Ecosystem: An Indian and Global Perspective* (pp. 197-210). https://doi.org/10.1007/978-981-97-2815-2_9
43. Vijayavenkataraman S, Lu W, Fuh J. 3D bioprinting – An Ethical, Legal and Social Aspects (ELSA) framework. *Bioprinting.* 2016;(1-2):11-21. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2016.08.001>
44. Zhang Z, Zhou X, Fang Y, Xiong Z, Zhang T. AI-driven 3D bioprinting for regenerative medicine: From bench to bedside. *Bioactive Materials.* 2024;45:201-230. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.11.021>
45. Barjuei ES, Shin J, Kim K, Lee J. Precision improvement of robotic bioprinting via vision-based tool path compensation. *Sci Rep.* 2024 Aug 1;14(1):17764. doi: 10.1038/s41598-024-68597-z.
46. Aljohani W, Ullah MW, Zhang X, Yang G. Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Int J Biol Macromol.* 2018 Feb;107 (Pt A):261-275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.171.
47. Jain P, Kathuria H, Dubey N. Advances in 3D bioprinting of tissues/organs for regenerative medicine and in-vitro models. *Biomaterials.* 2022 Aug;287:121639. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121639.
48. Jovic TH, Combella EJ, Jessop ZM, Whitaker IS. 3D Bioprinting and the Future of Surgery. *Front Surg.* 2020 Nov 27;7:609836. doi: 10.3389/fsurg.2020.609836.



Экстренная профилактика клещевого вирусного энцефалита в отдалённых регионах Российской Федерации

Белюсов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) остаётся серьёзной угрозой для населения России, особенно в отдалённых регионах (Сибирский, Уральский, Северо-Западный, Дальневосточный округа), где высокая активность клещей сочетается с ограниченным доступом к медицинской помощи. Основные методы профилактики включают вакцинацию, использование иммуноглобулина против КВЭ и индукторов интерферона. Вакцинация снижает риск заболевания, но не обеспечивает полной защиты. Иммуноглобулин против КВЭ эффективен только в первые 96 часов после присасывания клеща, но его применение ограничено из-за высокой стоимости, сложности соблюдения холодовой цепи при транспортировке и хранении, низкой доступности в удалённых районах. Йодофеназон — зарекомендовавший себя препарат для экстренной профилактики. Его преимущества: применяется как до, так и после присасывания клеща; таблетированная форма упрощает использование в условиях отсутствия медицинской инфраструктуры; экономичен (затраты на профилактику ниже, чем для иммуноглобулина против КВЭ); снижает риск развития тяжёлых форм КВЭ (отношение шансов: 0,162 против 1,568 без профилактики); минимальные побочные эффекты и отсутствие необходимости специальных условий хранения. Важно информировать население о правильном удалении клещей и доступности йодофеназона, особенно в эндемичных районах. Йодофеназон является критически важным средством для профилактики КВЭ в отдалённых регионах России, сочетая эффективность, доступность, дешевизну и простоту применения. Его широкое внедрение способно снизить заболеваемость, оптимизировать расходы здравоохранения и сохранить здоровье тысяч людей.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит; экстренная профилактика; вакцинация; иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита; индуктор интерферона; йодофеназон; йодантипирин; отдалённые регионы; эпидемиология

Для цитирования: Белюсов Д. Ю. Экстренная профилактика клещевого вирусного энцефалита в отдалённых регионах Российской Федерации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):16–23. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0076>. EDN: NUMVMX.

Поступила: 12.01.2025. **В доработанном виде:** 17.02.2025. **Принята к публикации:** 19.02.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Emergency prevention of tick-borne viral encephalitis in remote regions of the Russian Federation

Dmitry Yu. Belousov

Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Tick-borne viral encephalitis (TBE) remains a serious threat to the Russian population, especially in remote regions (Siberian, Ural, Northwestern, Far Eastern districts), where high tick activity is combined with limited access to medical care. The main methods of prevention include vaccination and the use of TBE immunoglobulin and interferon inducers. Vaccination reduces the risk of disease but does not provide complete protection. TBE immunoglobulin is effective only in the first 96 h after tick suction, but its use is limited because of the high cost, complexity of transportation, and low availability in remote areas. Iodophenazone is a proven drug for emergency prevention. Its advantages: it is used both before and after tick suction; the tablet form simplifies use in the absence of medical infrastructure; it is economical (the cost of prevention is lower than for TBE immunoglobulin); reduces the risk of developing severe forms of TBE (odds ratio: 0.162 vs 1.568 without prevention); minimal side effects; and no need for special storage conditions. It is important to inform the public about the proper removal of ticks and the availability of iodophenazone, especially in endemic areas. Iodophenazone is a critically important agent for preventing TBE in remote regions of Russia, combining effectiveness, accessibility, and ease of use. It can reduce morbidity, optimize healthcare costs, and preserve the health of thousands of people.



Keywords: tick-borne viral encephalitis; emergency prevention; vaccination; human immunoglobulin against tick-borne encephalitis; interferon inducer; iodophenazone; iodantipyrene; remote regions; epidemiology

For citation: Belousov DYU. Emergency prevention of tick-borne viral encephalitis in remote regions of the Russian Federation. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):16–23. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0076>. EDN: NUMVMX.

Received: 12.01.2025. **Revision received:** 17.02.2025. **Accepted:** 19.02.2025. **Published:** 24.03.2025.

Введение / Introduction

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) — одно из самых распространённых природно-очаговых заболеваний нервной системы, передающихся иксодовыми клещами, которые являются облигатными кровососами и, как правило, нападают на человека в природных биотопах. КВЭ является эпидемически значимой инфекцией на территории Российской Федерации (РФ).

Нозоареал КВЭ почти полностью совпадает с зоной обитания двух видов иксодовых клещей: *I. persulcatus* (Урал, Сибирь, Дальний Восток, частично европейская часть) и *Ixodes ricinus* (европейская часть) [1]. В природных очагах КВЭ на территории РФ циркулируют варианты вируса КЭ четырёх субтипов: дальневосточный (прототипный штамм Софьин), европейский (Neudoerfl), сибирский (Васильченко и Заусаев) и байкальский (группа «886–84» подобных вариантов вируса) [2].

Нападения клещей происходят не только на территории естественных природных биотопах (в лесах и таёжных регионах), но и в городских парках, скверах, на дачных, садовых и приусадебных участках, на территории пригородных коттеджей. Около 70% заболевших КВЭ составляют городские жители, чаще непривитые [3].

В РФ на протяжении двух десятилетий XXI века регистрируют снижение заболеваемости КВЭ. Причём происходит это при отсутствии уменьшения обращаемости в медицинские организации людей, пострадавших от присасывания иксодовых клещей, из чего напрашивается предположение о затухании эпидемического процесса. Вместе с тем разброс показателей риска заболеваемости КВЭ по административным районам страны очень большой [4].

Однако, ежегодно регистрируются тысячи случаев заражения, причём значительная часть из них приходится на отдалённые районы, где высокая активность клещей сочетается с низкой доступностью медицинской инфраструктуры. На севере нашей страны наблюдается увеличение контактов населения с иксодовыми клещами, которые могут являться переносчиками и резервуарами КВЭ. Определяющую роль в формировании заболеваемости КВЭ по РФ имеют (в порядке убывания): Сибирский, Уральский, Северо-Западный, Дальневосточный федеральные округа [1].

Заболеваемость КВЭ также зависит и от уровня коллективного иммунитета, который, в свою очередь, зависит от объёма вакцинации населения [5, 6].

КВЭ уже через 24 часа после присасывания клеща начинает поражать клетки головного и спинного мозга [7].

Особенностью клинических проявлений КВЭ является их разнообразие. КВЭ может иметь острое течение с большим количеством различных симптомов и благоприятным исходом, но нередко приобретает прогрессирующий молниеносный или хронический затяжной процесс (до 20%) с тяжёлым течением, приводящим к развитию инвалидности и летальным исходам (1,4–9%) [8].

В структуре клинических проявлений КВЭ в 2021 г. преобладали лихорадочная (59,7%) и менингеальная (24,3%) формы. Далее по мере убывания: менингоэнцефалитическая (11,2%), субклиническая (2,6%), полиомиелитическая (2,1%), полирадикулоневритическая (0,25%). Сравнительный анализ материалов о клинических проявлениях КВЭ за 2019–2021 гг. показывает, что их структура за этот период практически не изменилась. Зарегистрировано 14 летальных исходов [1].

Исход болезни во многом зависит правильного извлечения клеща с помощью набора «КЛЕЩАМ-НЕТ», от серотипа вируса, количества попавших в организм вирусных частиц, а также определяется характером иммунного ответа организма на контакт с возбудителем, эффективностью проведённой экстренной профилактики и медикаментозного лечения [9]. Поэтому необходимо проводить раннюю экстренную профилактику КВЭ (с момента присасывания клеща), этиотропную противовирусную и комплексную патогенетическую терапию.

В данной статье рассмотрим применение профилактических мероприятий от КВЭ, в отдалённых регионах РФ: Сибирский, Уральский, Северо-Западный, Дальневосточный федеральные округа — наибольшие по заболеваемости.

Профилактика клещевого вирусного энцефалита / Prevention of tick-borne viral encephalitis

К профилактическим мероприятиям, направленным на предупреждение заражения вирусом КВЭ, относят [1, 10]:

- акарицидные обработки территорий социально значимых объектов;
- вакцинацию населения по эпидемическим показаниям;

- обращение за медицинской помощью к специалистам и удаление клеща;
- лабораторную экспресс-диагностику: полимеразная цепная реакция (ПЦР) и/или иммуноферментный анализ (ИФА) на антиген КВЭ в клеще и/или в сыворотке крови пострадавшего от КВЭ;
- проведение экстренной (постэкспозиционной) профилактики людям, пострадавшим от присасывания вирусосодержащих клещей и невакцинированным ранее с помощью введения иммуноглобулина человека против КВЭ;
- применение йодофеназона;
- диспансерное наблюдение за реконвалесцентами клещевых инфекций.

Объёмы всех профилактических мероприятий из года в год возрастают [1]. Однако в отдалённых регионах РФ, где доступ к медицинской помощи ограничен, профилактика заболевания становится критически важной.

Вакцинация / Vaccination

Общепризнано, что наиболее эффективной мерой профилактики КВЭ является вакцинация, которая позволяет в большинстве случаев предупредить развитие тяжёлых форм заболевания. Однако следует учитывать, что, несмотря на высокую иммуногенность современных вакцин, они не обеспечивают 100% защиту вакцинированных от развития КВЭ [11]. На большинстве энзоотических по КВЭ территорий РФ вакцинопрофилактика не осуществляется в достаточных масштабах [12].

В 2021 г. в стране было вакцинировано 2889515 человек (включая 1433850 детей), из них 41807 отметили присасывание клеща, причём 14 заболели (0,03%). Вместе с тем показатель манифестных случаев болезни среди непривитых лиц составил 0,25% (1004 заболевших из 403438 пострадавших от присасывания клещей и невакцинированных). Таким образом, заболеваемость КВЭ среди привитых лиц в 8,3 раза меньше, чем у невакцинированных [1].

Среди вакцинированных отмечено более лёгкое течение болезни, доля менингеальной формы не превышала 2,0% (ОШ=0,385; 95% ДИ 0,306–0,486) (см. таблицу) [13].

Экстренная этиотропная серопротекция / Emergency etiotropic seroprophylaxis

Введение иммуноглобулина человека против КВЭ проводится только после получения положительных результатов ПЦР и/или ИФА на антиген КВЭ в клеще и/или в сыворотке крови пострадавшего [14].

В 2021 году специфический иммуноглобулин был применён в РФ для предотвращения манифестного развития инфекции у 100704 человек, что

составляет 22,6% пострадавших от присасывания клещей (30,6% среди детей) [1].

Введение иммуноглобулина человека против КВЭ возможно в течение 96 часов от момента присасывания клеща. Применение специфического иммуноглобулина в более поздние сроки недостаточно эффективно, так как может оказывать иммуносупрессивное действие, подавляя синтез собственных антител [15]. Его вводят однократно в дозе 0,1 мл/кг (максимально 8 мл) при отсутствии противопоказаний — аллергических реакций или тяжёлых системных реакций на введение препаратов крови человека в анамнезе, гиперчувствительность к компонентам препарата [13].

Специфические иммуноглобулины обладают иммунодепрессивным действием, поэтому введение иммуноглобулина нецелесообразно более 2–3 раз одному и тому же человеку на протяжении всей жизни. Кроме того, иммуноглобулин человека против КВЭ нецелесообразно применять при повторных присасываниях клещей в течение одного эпидемического сезона. Препарат не является эффективным в случае инфицирования другими возбудителями арбовирусных инфекций [9].

Установлено, что среди людей, получивших иммуноглобулин человека против КВЭ, болезнь протекала легче, доля менингеальных форм не превышала 7,0% (ОШ=1,429; 95% ДИ 1,241–1,645) (см. таблицу) [13].

На сегодняшний день доказано, что эффективность профилактического действия данного серопрепарата находится в прямой зависимости от сроков его введения с момента инфицирования вирусом КВЭ. А специфический иммунитет против КВЭ имеют всего около 6% населения [16], а дефицит и высокая стоимость специфического иммуноглобулина против КВЭ не дают возможности охвата экстренной профилактикой всех нуждающихся.

В связи с этим, одним из направлений для экстренной профилактики и лечения КВЭ стало применение препарата йодофеназон.

Йодофеназон / Iodophenazone

С 1996 г. для экстренной профилактики КВЭ в РФ используют противовирусное средство — препарат йодофеназон (Йодантипирин®), который обладает противовоспалительными, иммуностимулирующими и интерферогенными свойствами; стабилизирует биологические мембраны и задерживает проникновение вируса в клетку; является активным индуктором α - и β -интерферона, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет; активен в отношении вируса клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Рядом авторов показана эффективность Йодантипирина® при использовании на эндемичных по КВЭ территориях [17–21]. Установлено,



что Йодантипирин® обладает интерферон-индуцирующей, иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью; высокой терапевтической эффективностью, в частности при лихорадочной и менингеальной формах КВЭ. Препарат можно применять не только в первые 96 часов после присасывания клеща, но и в более поздние сроки, и, в отличие от противоклещевого иммуноглобулина, это не приводит к подавлению специфического иммунного ответа на антиген КВЭ [18–22].

Применение Йодантипирина® позволило избежать развития менингеальной формы КВЭ, при этом риск развития заболевания у людей, получивших

препарат, был достоверно ниже (ОШ=0,162; 95% ДИ 0,101–0,262) (см. таблицу) [13].

Кроме того, Йодантипирин® эффективен в качестве превентивной меры непосредственно перед посещением энзоотических по КВЭ территорий [13].

Таким образом, полученные результаты исследований свидетельствуют о высокой эпидемиологической эффективности Йодантипирина®. Его применение более эффективно по сравнению с применением специфического иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита (см. таблицу), традиционно применяющегося для экстренной профилактики КВЭ.

Таблица. Эффективность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заражения клещевым энцефалитом [13]
Table. Effectiveness of preventive measures aimed at preventing infection with tick-borne encephalitis [13]

Профилактические мероприятия	Показатель ОШ ± СО	95% ДИ
Йодантипирин®	0,162±0,244	0,101–0,262
Вакцинация против КВЭ	0,385±0,118	0,306–0,486
Иммуноглобулин человека против КВЭ	1,429±0,072	1,241–1,645
Без проведения профилактики	1,568±0,063	1,385–1,776

Примечания: КВЭ — клещевой вирусный энцефалит; ОШ — отношение шансов; СО — стандартная ошибка.
Notes: КВЭ — tick-borne viral encephalitis; ОШ — odds ratio; СО - standard error.

С точки зрения фармакоэкономики Йодантипирин® не уступает иммуноглобулину против КВЭ по эффективности и безопасности его применения, а анализ затрат показал, что в случае применения Йодантипирина® затраты бюджета здравоохранения, связанные с лечением развившегося КВЭ в 2,2 раза ниже, чем у иммуноглобулина против КВЭ; затраты на экстренную профилактику Йодантипирином® — в 11,3 раз меньше [23].

Йодантипирин® целесообразно применять:

- при наличии противопоказаний к введению иммуноглобулина против КВЭ;
- при многократных введениях иммуноглобулина против КВЭ: на протяжении всей жизни человека введение иммуноглобулина нецелесообразно более 2–3 раз одному и тому же человеку;
- при повторных присасываниях клещей в течение одного эпидемического сезона, когда многократное введение иммуноглобулина против КВЭ не показано;
- ранее прошедшим полный курс вакцинации против КВЭ, в качестве дополнительной меры профилактики;
- пострадавшим, обратившимся за медицинской помощью на поздних сроках — позже 96 часов после присасывания клеща, когда введение иммуноглобулина человека против КВЭ уже не показано;

- при невозможности проведения ПЦР и/или ИФА для обнаружения антигена КВЭ в клеще либо в сыворотке крови пострадавшего в случае, когда пациент находится в районе, удалённом от специализированных медицинских учреждений или на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), где не выполняется диагностика клещевых инфекций.

Основные преимущества Йодантипирина®:

- высокая эффективность в профилактике клещевого энцефалита;
- возможность применения как до, так и после присасывания клеща;
- относительно низкая стоимость и доступность;
- минимальные побочные эффекты.

Препарат выпускается в форме таблеток, что делает его удобным для использования в условиях отдалённых регионов России (Сибирский, Уральский, Северо-Западный, Дальневосточный федеральные округа), где инъекционные формы лекарств могут быть недоступны. Прежде всего в сельской местности, где традиционно не хватает аптечных организаций, фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП), ЛПУ, а главное — медицинских кадров. В этих регионах остаётся большое число населённых пунктов, жителям которых по-прежнему приходится



преодолевать долгий путь даже за доврачебной помощью, и как правило отсутствует возможность введения иммуноглобулина против КВЭ, в связи с:

- отсутствием доступности лаборатории с возможностями проведения анализов ПЦР и/или ИФА на антиген КВЭ в клеще и/или в сыворотке крови у пострадавшего;
- нехваткой денежных средств как у населения, так и у ЛПУ и ФАПов для закупки иммуноглобулина против КВЭ;
- сложностью соблюдения холодовой цепи при транспортировке и хранении иммуноглобулина против КВЭ;
- отсутствия медицинских специалистов для оценки состояния пострадавшего и введения иммуноглобулина против КВЭ.

Поэтому, в отдалённых районах России, где медицинская помощь часто недоступна, Йодантипирин® становится единственным доступным препаратом выбора для экстренной профилактики клещевого энцефалита из-за:

- его безрецептурного отпуска из аптечных учреждений, что важно для районов, где доступ к врачам ограничен;
- удобной формы выпуска в таблетированной форме и простоты применения для самостоятельного применения пациентом без специальной медицинской подготовки;
- значительного сокращения времени для экстренной профилактики;
- отсутствия необходимости соблюдения при транспортировке специальных условий холодовой цепи, а также при хранении, что позволяет брать с собой в походную аптечку, что особенно актуально в условиях экспедиций и других сходных ситуациях в течение всего сезона, и применять сразу после обнаружения присосавшегося клеща;
- доступная цена для семейного бюджета, что делает его привлекательным для широких слоёв населения и учреждений здравоохранения;
- минимума противопоказаний: препарат хорошо переносится большинством пациентов, за исключением лиц с индивидуальной непереносимостью йода.

Следовательно, в отдалённых регионах РФ, где вакцинация и иммунопрофилактика иммуноглобулином человека против КВЭ может быть недоступна или затруднена, особое значение приобретают пероральные препараты для экстренной профилактики, такие как Йодантипирин®, который можно использовать в следующих ситуациях:

- **плановая профилактика:** людям, проживающим в эндемичных районах или планирующим поездки в такие регионы, рекомендуется

начать приём Йодантипирина® за несколько дней до возможного контакта с клещами. Это позволяет создать в организме защитный барьер против вируса;

- **экстренная профилактика:** научно доказано, что уже в течение первых суток после присасывания клеща, вирус клещевого энцефалита проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер, что опасно поражением клеток головного мозга и его последствиями. Следовательно, крайне важно максимально ускорить начало экстренной профилактики КВЭ, не дожидаясь получения положительных результатов ПЦР и/или ИФА на антиген КВЭ в клеще и/или в сыворотке крови пострадавшего для назначения иммуноглобулина против КВЭ, а в первые же часы начать приём Йодантипирина® по схеме экстренной профилактики, что значительно снижает риск развития заболевания;
- **лечение на ранних стадиях:** при появлении первых симптомов клещевого энцефалита (лихорадка, головная боль, слабость) Йодантипирин® может быть использован в составе комплексной патогенетической терапии;
- **лечение вакцинированных:** обязательный приём Йодантипирина® вакцинированным против КВЭ с целью снижения заболеваемости и повышения эффективности профилактических прививочных мероприятий среди населения.

Для максимальной эффективности препарата важно соблюдать следующие практические рекомендации по применению Йодантипирина®:

- дозировка:
 - **плановая профилактика:** рекомендуется принимать по 1 таблетке (0,1 г) 3 раза в день в течение 2 дней перед посещением эндемичного района, затем продолжать приём в течение всего периода пребывания в опасной зоне;
 - **экстренная профилактика:** в первые 96 часов после присасывания клеща после присасывания клеща — по 3 таблетки 3 раза в день в первые 2 дня, затем по 2 таблетки 3 раза в день в течение следующих 2 дней;
- хранение:
 - Йодантипирин® следует хранить в сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25°C. Это особенно важно в условиях отдалённых регионов, где климатические условия могут быть экстремальными.

Информирование населения / Informing the public

В отдалённых районах РФ важно проводить образовательные программы, рассказывающие о рисках КВЭ и методах его профилактики.



Помимо начала приёма препаратов одной из наиболее важной экстренной меры сразу после присасывания клеща является его правильное извлечение. Широко распространённые народные средства удаления клеща зачастую являются неэффективными и даже приносящими вред организму. Надёжный и безопасный выбор — это набор «КЛЕЩАМНЕТ», в который входят устройство для извлечения клеща и пробирка для транспортировки клеща до лаборатории. Он позволит своевременно и полностью извлечь присосавшегося клеща и снизить вероятность заражения КВЭ.

Местные жители должны знать о существовании Йодантипирина® и правилах его применения.

Заключение / Conclusion

Клещевой вирусный энцефалит остаётся серьёзной угрозой для здоровья населения Российской Федерации, особенно в отдалённых регионах: Сибирский, Уральский, Северо-Западный и Дальневосточный федеральные округа.

Тёплая зима 2024–2025 гг. и раннее начало весны в России будет способствовать активизации клещей, а, следовательно, раннему началу эпидемического сезона в 2025 году.

В условиях ограниченного доступа к медицинской помощи в отдалённых регионах РФ профилактика заболевания становится ключевым элементом борьбы с ним.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование

Обзор литературы выполнялся на грант от ООО «Наука, Техника, Медицина», Томск, Российская Федерация.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2164-8290

РИНЦ SPIN-код: 6067–9067

Список литературы / References

1. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Толмачёва М.И., Аюгин Н.И., Яцменко Е.В., Матвеева В.А., Туранов А.О., Балахонov С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации за 2011–2021 гг. и краткосрочный прогноз ее развития. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 1:15–23. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-15-23 [Nikitin AYа, Andaev EI, Tolmacheva MI, Ayugin NI, Yatsmenko EV,

За десятилетия опыта применения Йодантипирина® были получены обширные данные о его эффективности, безопасности и клинико-экономических преимуществах.

Йодантипирин® благодаря своей доступности и простоте применения является важным инструментом для предотвращения развития клещевого вирусного энцефалита.

Широкое информирование населения о возможностях его использования, а также обеспечение доступности препарата в эндемичных районах РФ помогут снизить заболеваемость и сохранить здоровье тысяч людей.

Йодантипирин® заслуживает внимания как эффективное средство профилактики клещевого вирусного энцефалита, особенно в условиях отдалённых регионов РФ, где другие методы защиты могут быть недоступны.

При сочетанном применении набора «КЛЕЩАМНЕТ» и Йодантипирина® вероятность заболеть клещевым вирусным энцефалитом значительно снижается.

Активное внедрение Йодантипирина® в качестве средства профилактики клещевого вирусного энцефалита сможет способствовать оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения на различных уровнях, а также повышению качества медицинской профилактики такой социально-значимой патологии, как клещевой вирусный энцефалит.

ADDITIONAL INFORMATION

Financing

The literary review was carried out with a grant from LLC “Science, Technology, Medicine”, Tomsk, Russian Federation.

ABOUT THE AUTHOR

Dmitry Yu. Belousov — General Director of LLC “Center for Pharmacoeconomics Research”, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2164-8290

RSCI SPIN-code: 6067–9067

- Matveeva VA, Turanov AO, Balakhonov SV. Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation in 2011–2021 and Short-Term Forecast of its Development. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 1:15–23. (In Russ.).

2. Adelshin RV, Sidorova EA, Bondaryuk AN, Trukhina AG, Sherbakov DYU, White Iii RA, Andaev EI, Balakhonov SV. “886-84-like” tick-borne encephalitis



- litis virus strains: Intraspecific status elucidated by comparative genomics. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019; 10(5):1168–72. DOI: 10.1016/j.tbd.2019.06.006.
3. Дорогина Ю.В. Эколого-эпидемиологические особенности сочетанного очага клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов на территории мегаполиса и совершенствование мероприятий по их эпидемиологическому контролю: Автореф. дис... канд. мед. наук: Нижний Новгород, 2012–20 с. [Dorogina YuV. Ecological and epidemiological features of a combined focus of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis in a megalopolis and improvement of measures for their epidemiological control: Abstract of the dissertation... Candidate of Medical Sciences: Nizhny Novgorod, 2012–20 p.].
 4. Андаев Е.И., Никитин А.Я., Яценко Е.В., Веригина Е.В., Толмачёва М.И., Аюгин Н.И., Матвеева В.А., Балахонов С.В. Тенденции развития эпидемического процесса клещевого вирусного энцефалита в Российской Федерации, лабораторная диагностика, профилактика и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 1:6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-6-16. [Andaev EI, Nikitin AY, Yatsmenko EV, Verigina EV, Tolmacheva MI, Ayugin NI, Matveeva VA, Balakhonov SV. Trends in epidemic process development of tick-borne encephalitis in the Russian Federation, laboratory diagnosis, prophylaxis and forecast for 2021. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (1):6–16.].
 5. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014;5(78):30–35. [Rudakov NV, Yastrebov VK, Rudakova SA. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of human tick-borne vector-borne infections in territories with varying degrees of risk of infection. *Epidemiology and vaccine prevention.* 2014;5(78):30–35. (In Russ.)].
 6. Леонова Г.Н. Комплексная оценка механизмов и тепени защиты специфических антител относительно вируса клещевого энцефалита. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2019;37:26–27. [Leonova GN. Comprehensive assessment of the mechanisms and degree of protection of specific antibodies against tick-borne encephalitis virus. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology.* 2019;37:26–27. (In Russ.)].
 7. Конев В.П. Клещевой энцефалит: патоморфология и молекулярная патология. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2007;11:87–90. [Konev VP. Tick-borne encephalitis: pathomorphology and molecular pathology. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology.* 2007;11:87–90. (In Russ.)].
 8. Пожарищенская Д.А., Пьянкова Е.В. Клинические формы клещевого энцефалита, их исходы и последствия, возможности профилактики. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2019;2(43):39–40. [Pozharishchenskaya DA, Pyankova EV. Clinical forms of tick-borne encephalitis, their outcomes and consequences, possibilities of prevention. *Bulletin of the Northern State Medical University.* 2019;2(43):39–40. (In Russ.)].
 9. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. *Вопросы вирусологии.* 2005;3:26–32. [Zlobin VI. Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: current state of the problem and prevention strategy. *Questions of virology.* 2005;3:26–32. (In Russ.)].
 10. Казаковцев С.Л., Сологуб Т.В., Цветов В.В. Целесообразность использования индукторов интерферона в комплексной терапии в профилактике клещевого вирусного энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(6):329–334. [Kazakovtsev SL, Sologub TV, Tsvetov VV. The expediency of using interferon inducers in complex therapy in the prevention of tick-borne viral encephalitis. *Epidemiology and infectious diseases.* 2016;21(6):329–334. (In Russ.)].
 11. Погодина В.В., Щербинина М.С., Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Слезкина Т.В., Санчес-Пиментель Ж.П. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(6):90–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97 [Pogodina VV, Scherbinina MS, Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Slezkina TV, Sanchez-Pimentel JP, Ishmukhametov AA. Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(6):90–97. (In Russ.)].
 12. Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Ишмухаметов А.А., Погодина В.В. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(3):78–88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88> [Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Ishmukhametov AA, Pogodina VV. Evolution of Tick-Borne Encephalitis over an 80-year Period: Main Manifestations, Probable Causes. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(3):78–88. (In Russ.)].
 13. Полторацкая Н.В., Полторацкая Т.Н., Жукова Н.Г., Адаев Е.А., Шихин А.В., Панкина Т.М., Сунчугашева К.Н. Оценка эффективности профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заражения клещевым энцефалитом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023;12(1):40–46. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-40-46. [Poltoratskaya NV, Poltoratskaya TN, Zhukova NG, Adaev EA, Shikhin AV, Pankina TM, Sunchugasheva KN. Prophylactic measures efficiency evaluation in preventing tick-borne encephalitis infection. *Infektsionnye bolezni: novosti*



- sti, mneniya, obucheniye* [*Infectious Diseases: News, Opinions, Training*]. 2023;12(1):40–6. (In Russ.).
14. Галактионова О.И., Чиканова Т.Ю., Вожаков С.В., Шутова Н.А., Волкова Е.М. Анализ эффективности алгоритмов диагностики клещевых инфекций по результатам эпидсезона 2008 г. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;24(2):97–101. [Galaktionova OI, Chikunova TYu, Vozhakov SV, Shutova NA, Volkova EM. Analysis of the effectiveness of algorithms for the diagnosis of tick-borne infections based on the results of the 2008 epidemic season. *Siberian Medical Journal*. 2009;24(2):97–101. (In Russ.).]
 15. Скрипченко Н.В. Клещевой вирусный энцефалит: стратегия оптимизации ведения пациентов: X Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием. «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Медфорум. *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции*. 2018;15:32–34. [Skripchenko NV. Tick-borne viral encephalitis: a strategy for optimizing patient management: X Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation. "Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats". Medical forum. *Effective pharmacotherapy. Epidemiology and infections*. 2018;15:32–34. (In Russ.).]
 16. Об эпидемиологической ситуации по КЭ и другим инфекциям, передающимся клещами, в 2014 году на территории Российской Федерации и прогнозе на 2015 год. Приложение к письму Роспотребнадзора от 04.03.2015 г. №01/2170-15-32. [On the epidemiological situation of CE and other tick-borne infections in 2014 in the Russian Federation and the forecast for 2015. Appendix to the letter of Rosпотребнадзор dated 04.03.2015 №01/2170-15-32. (In Russ.).]
 17. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. Йодантипирин – средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(1):51–53. [Yavorovskaya V.E., Saratikov A.S., Fedorov Yu.V. Iodantipyrene is a drug for the treatment and prevention of tick-borne encephalitis. *Experimental and clinical pharmacology*. 1998;61(1):51–53. (In Russ.).]
 18. Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А., Лукашова Л.В., Лепехин А.В., Данчинова Г.А. и др. Результаты исследования эпидемиологической эффективности йодантипирина как средства экстренной профилактики клещевого энцефалита: Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;5:205–209. [Khudolei VN, Zamyatina EV, Kropotkina EA, Lukashova LV, Lepekhhin AV, Danchinova GA, et al. Results of the study of the epidemiological efficacy of iodantipyrene as a means of emergency prevention of tick-borne encephalitis: Proceedings of the 5th Interregional Scientific and Practical Conference "Topical issues of Neurology". *Bulletin of Siberian medicine*. 2008;5:205–209. (In Russ.).]
 19. Лепехин А.В., Ильинских Е.Н., Лукашова Л.В., Дорошенко А.С., Замятина Е.В. Изучение клинической эффективности профилактического применения йодантипирина при клещевом энцефалите. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;4:55–58. [Lepekhhin AV, Ilyinskikh EN, Lukashova LV, Doroshenko AS, Zamyatina EV. Study of the clinical efficacy of the preventive use of iodantipyrene in tick-borne encephalitis. *Siberian Medical Journal*. 2012;4:55–58. (In Russ.).]
 20. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. *Эпидемиология и гигиена*. 2013;1:38–39. [Doroshenko AS, Pomortseva EA, Morozova KV, Fokin VA. Meta-analysis of post-marketing monitoring data on the use of iodantipyrene for emergency prevention of tick-borne encephalitis in endemic territories of Russia. *Epidemiology and hygiene*. 2013;1:38–39. (In Russ.).]
 21. Аитов К.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Туваков М.К., Бурданова Т.М., Медведева Н.Ю., Трофимова М.Ю., Батзаяя И. К вопросу профилактики клещевого энцефалита. *Национальные приоритеты России*. 2014;3(13):4-7. [Aitov KA, Danchinova GA, Zlobin VI, Kozlova IV, Tuvakov MK, Burdanova TM, Medvedeva NYu, Trofimova MYu, Batzaya I. On the issue of prevention of tick-borne encephalitis. *National priorities of Russia*. 2014;3(13):4-7. (In Russ.).]
 22. Скрипченко Н.В. Клещевой вирусный энцефалит: стратегия оптимизации ведения пациентов: X Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием. «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Медфорум. *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции*. 2018;15:32–34. [Skripchenko NV. Tick-borne viral encephalitis: a strategy for optimizing patient management: X Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation. "Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats". Medical forum. *Effective pharmacotherapy. Epidemiology and infections*. 2018;15:32–34. (In Russ.).]
 23. Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный клинико-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Качественная клиническая практика*. 2015;(1):44-52. [Ashikhmin YI, Belousov DYu, Afanasyeva EV. Comparative clinical and economic analysis Jodantipyryn for emergency prevention of tick-borne encephalitis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2015;(1):44-52. (In Russ.).]



Влияние санаторно-курортного лечения на здоровье и общее самочувствие людей после холецистэктомии

Горохова Т. А.¹, Проходимов А. А.¹, Плещёв И. Е.², Шкрёбко А. Н.², Горохов И. А.²

1 - ГАУЗ ЯО «Санаторий-профилакторий «Сосновый бор», Ярославская область, Российская Федерация
2 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Целью проведённого исследования стало изучение особенностей санаторно-курортного лечения больных после холецистэктомии с использованием немедикаментозных и природных лечебных ресурсов на базе санатория — профилактория «Сосновый бор» (Ярославская область).

Материалы и методы. В исследование приняло участие 63 человека в возрасте от 54 до 69 лет с лапароскопической холецистэктомией в анамнезе. Мужчины составили 42,9% (n=27), женщины 57,1% (n=36). Все участники в зависимости от тактики лечения были разделены на 2 группы: исследовательскую и контрольную.

Результат. В результате, выявлены природные факторы и скорректированы методы физической реабилитации, оказывающие положительный эффект во время комплексного восстановительного лечения после удаления желчного пузыря у людей среднего и пожилого возраста.

Ключевые слова: холецистэктомия; минеральная вода; лечебная физкультура; качество жизни; медицинская реабилитация; профилактика заболеваний; физиотерапия; динамика симптомов; больные после холецистэктомии

Для цитирования: Горохова Т. А., Проходимов А. А., Плещёв И. Е., Шкрёбко А. Н. Влияние санаторно-курортного лечения на здоровье и общее самочувствие людей после холецистэктомии. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):24–29. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0077>. EDN: FLQRNX.

Поступила: 13.02.2025. **В доработанном виде:** 15.03.2025. **Принята к печати:** 20.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Effect of spa treatment on the health and general well-being of patients undergoing cholecystectomy

Tat'jana A. Gorokhova¹, Aleksey A. Prohodimov¹, Igor E. Pleshchev^{1,2}, Aleksandr N. Shkrebo², Ivan A. Gorokhov²

1 - «Sosnovy Bor» sanatorium-preventorium, Yaroslavl region, Russian Federation
2 - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to study the features of sanatorium-resort treatment of patients after cholecystectomy using non — medicinal and natural therapeutic resources on the basis of the «Sosnovy Bor» sanatorium (Yaroslavl region).

Materials and methods. The study involved 63 people aged 54 to 69 years with a history of laparoscopic cholecystectomy. Men made up 42.9% (n=27), women 57.1% (n=36). All participants, depending on the treatment tactics, were divided into 2 groups: research and control.

Results. As a result, natural factors were identified and methods of physical rehabilitation were adjusted, which have a positive effect during complex rehabilitation treatment after gallbladder removal in middle-aged and elderly people.

Keywords: cholecystectomy; mineral water; physical therapy; quality of life; medical rehabilitation; disease prevention; physiotherapy; dynamics of symptoms; patients after cholecystectomy

For citation: Gorokhova TA, Prohodimov AA, Pleshchev IE, Shkrebo AN. Effect of spa treatment on the health and general well-being of patients undergoing cholecystectomy. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):24–29. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0077>. EDN: FLQRNX.

Received: 13.02.2025. **Revision received:** 15.03.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 24.03.2025.



Актуальность / Relevance

В настоящее время идёт активное развитие санаторно-курортного лечения, которое является важным звеном системы здравоохранения, направленным в первую очередь на медицинскую реабилитацию и профилактику заболеваний, показывая высокую эффективность при комплексном применении немедикаментозных методов и природных ресурсов (питьевая минеральная вода и минеральные ванны) во время восстановительного лечения пациентов, осуществляемого в санаторно-курортных организациях страны.

В связи с большой распространённостью желчно-каменной болезни, осуществляется разработка методов восстановительного лечения после холецистэктомии (ХЭ). Курортные методы лечения, такие как питьевая минеральная вода и минеральные ванны способны воздействовать на патогенез симптомов, улучшая функциональность органов пищеварения [1]. Одними из самых распространённых сопутствующих заболевания после ХЭ являются гастрит (заболевание желудка, при котором повреждается слизистая оболочка и орган перестаёт полноценно переваривать поступающую пищу) и эзофагит (воспаление слизистой оболочки пищевода, часто вызванное обратным забросом желудочного содержимого).

Необходимо поддерживать скорректированный уровень гидратации, адаптированный к индивидуальной физиологической норме каждого человека [2]. Кроме того, для обеспечения здоровой гидратации и правильного гомеостаза важно учитывать минералогический состав (МС) воды, где основную роль играет МС природных минеральных вод, который может быть полезен для здоровья в зависимости от потребностей каждого человека [3].

Минеральные воды — это уникальные природные образования, оказывающие лечебное действие на человека и его организм. Анализ минеральной воды и деление её на группы осуществляется по многим показателям, сюда входят: уровень минерализации, ионный и газовый составы, температура, кислотность или щелочность, радиоактивность. Природные воды с общей минерализацией от 1 до 10 г/дм³, относят к лечебно-столовым минеральным водам (ГОСТ Р 54316–2020).

Важным направлением современной системы здравоохранения многих стран является исследование качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), что является основным показателем степени приспособленности человека к болезни и показывает его субъективную оценку собственного здоровья. В научной литературе опубликованы результаты прямых национальных оценок ценности состояний здоровья по системе EQ-5D (standard value sets) во многих странах мира [4–6].

В последние годы среди российских медицинских организаций, также используются опросники оценки КЖСЗ для определения качества жизни населения страны. [7, 8].

Организация и методы исследования / Organization and research methods

В исследование приняло участие 63 человека в возрасте от 54 до 69 лет ($62 \pm 2,7$ лет) находящихся на лечении в ГАУЗ ЯО «санаторий — профилакторий «Сосновый бор» (Ярославская область, Гаврилов-Ямский район) с лапароскопической холецистэктомией в анамнезе (удаление желчного пузыря). Мужчины составили 42,9% (n=27), женщины 57,1% (n=36). Все участники при 1 визите были рандомизированно разделены на 2 группы в зависимости от тактики вмешательства.

Участники исследования соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины >50 лет, лапароскопическая холецистэктомия (6 месяцев и более после операции), подтверждённый диагноз гастрит и/или эзофагит. Критерии не включения: патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения, нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, беременность, отсутствие добровольного согласия на участие в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов: санаторно-профилактического (14 дней) и амбулаторного на базе медицинского центра ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (14 дней). Во время первого этапа в обеих группах применялись: Светотерапия на аппарате «Биоптрон» (1 раз в день по 20 минут, ежедневно), чайный напиток «Абицея Фито-ЖК» (ежедневно по 120 мл.), кислородный коктейль (ежедневно по 2 порции, 200 мл), аппарат электропептический Мустанг-ФИЗИО-МЭЛТ-2К (амплипульстерапия СМТЗ, 2 раза в неделю).

Занятия лечебной физкультурой (ЛФК) и дозированная ходьба (30 мин/день) проводились на 1 и 2 этапе в обеих группах, без изменения продолжительности тренировок и темпа выполнения упражнений.

В таблице 1, проведена градация пациентов в зависимости от пола и сопутствующей патологии.

ЛФК в исследовательских группах проводилось 3 р/н в умеренном темпе, с плотностью 80%. В I группе (n=31) продолжительность тренировок составляла 40 минут, в группе II (n=32) — 50 минут, с упором на дыхательные упражнения [9].

Пациенты II группы дополнительно принимали 3 раза в день по 50 мл минеральную среднеминерализованную (М 6,3–7,7 г/дм³) сульфатно натриевую воду добываемую в С/П «Сосновый бор» из скважины 1/85 (глубина 191 м), относящуюся

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и патологии (n=63)
Table 1. Distribution of patients by gender and pathology (n=63)

Сопутствующая патология	Исследовательские группы (%; n)								Общее (n)
	Группа I (n=31)				Группа II (n=32)				
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		
гастрит	9	29%	14	45,1%	10	31,3%	13	40,6%	n=46
эзофагит	3	9,7%	5	16,2%	5	15,6%	4	12,5%	n=17

Примечание: % — от общего количества человек в группе.
Note: % is of the total number of people in the group.

к питьевым лечебно-столовым (специальное медицинское заключение ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России № 7–1475 от 30.06.2023 г.). Доказано, что сульфаты оказывают благотворное воздействие на функционирование кишечника, способствуют понижению желудочной кислотности, стимулируют синтез желчи, а натрий способствует нормализации водно-солевого обмена [10].

Также, во время пребывания в санатории всем представителям II группы были назначены процедуры гидромассажа (3 р/н по 20 минут).

Для определения качества жизни использовался опросник EQ-5D-3I, который состоит из пяти вопросов, для оценки субъективных ощущений физического и психического здоровья человека. Второй раздел опросника — визуально аналоговая шкала (ВАШ / EQ — VAS) представлена в виде 20-сантиметровой вертикально градуированной линейки от 0 до 100, где 100 — наилучшее из возможных в представлении респондента состояние здоровья [11]. Для адекватной оценки возможного проявления симптомов функциональной диспепсии и раздражённого кишечника (СРК) использовался опросник «7×7» (7 симптомов за 7 дней), который базируется на описании клинических симптомов функциональной диспепсии и СРК и включает вопросы о наличии и выраженности (незначительная, умеренная или выраженная) [12]. Оценка с помощью опросников осуществлялась на 1 и 28 день исследования.

Питание пациентов состояло из 5 приёмов пищи в соответствии с рекомендуемой диетой.

Результаты исследования обработаны с использованием приложений MS Excel и Statistica ver. 12.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В соответствии с классификацией возрастов, принятых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.), в данном исследовании приняло участие 42,9% (n=27) людей среднего возраста и 57,1% (n=36) пожилого возраста, которые

проходили плановое санаторно-курортное лечение в санатории — профилактории «Сосновый бор» (Ярославская обл.).

Представители I группы оценили состояние своего здоровья во втором разделе опросника ВАШ, где респонденты отмечали текущее состояние своего здоровья на шкале в день 1 визита к врачу на 70,2%, во II группе данный показатель составил 70,8%. В начале исследования достоверной разницы между группами по всем 5 параметрам опросника EQ-5D-3I не выявлено ($p > 0,05$). По прошествии 28 дней восстановительного лечения, все участники исследования прошли повторное анкетирование (см. табл. 2).

В первую очередь, была проанализирована динамика улучшения показателей субъективной оценки общего состояния пациентов в обеих группах. В результате по 4 критериям из 5 опросника EQ-5D-3I, были выявлены достоверные различия между I и II группами ($p < 0,05$). К примеру, показатель подвижности в I группе, когда пациент не отмечал никаких проблем по данному критерию составил 48,4% (прирост 19,4%), во II группе — 71,9% (прирост 37,5%). Также, отмечено значительное уменьшение тревожности/депрессии среди пациентов: в I группе полное их отсутствие констатирует 83,9% (n=25), а во II группе 90,6% (n=29). Данные показатели являются важным критерием общего самочувствия человека. Доказано, что самой распространённой реакцией на стресс являются тревога и депрессия. В 2019 году каждый восьмой человек планеты страдал психическим расстройством, причём наиболее распространёнными были тревожные (301 млн чел.) и депрессивные состояния (280 млн чел.) [13, 14].

Повторное проведение опроса по ВАШ (через 4 недели), показало что в группах I и II респонденты оценили своё текущее состояние здоровья на 79,3% (+9,1%) и 83,2% (+12,4%), соответственно ($p > 0,05$). Показатель ВАШ, кроме ценности количественного выражения состояния здоровья, позволяет дополнительно учесть проблемы со здоровьем, которые не попадают под 5 стандартизированных вопросов EQ-5D [7].



Таблица 2. Результаты определения качества жизни по опроснику EQ-5D-3I
Table 2. The results of determining the quality of life according to the EQ-5D-3I questionnaire

Критерии оценки	Результаты опроса											
	1 визит пациента (1-й день)						2 визит пациента (28 день)					
	Группа I (n=31), %			Группа II (n=32), %			Группа I (n=31), %			Группа II (n=32), %		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
подвижность	29	64,5	6,5	34,4	59,4	6,2	48,4*	51,6*	0	71,9*	28,1*	0
уход за собой	61,3	38,7	0	53,1	46,9	0	80,6*	19,4*	0	87,5*	12,5*	0
ПВД	67,7	32,3	0	56,3	43,7	0	83,9	16,1	0	84,4	15,6	0
Б/Д	19,3	74,2	6,5	21,9	68,7	9,4	58,1*	38,7*	3,2	81,2*	18,8*	0
тревога/депрессия	51,6	45,2	3,2	46,9	50%	3,1	83,9*	80,6	19,4*	90,6*	9,4*	0

Примечание: версия опросника EQ-5D-3I для каждого вопроса имеет три степени ответа: 1 – «нет никаких проблем», 2 – «некоторые проблемы» и 3 – «серьезные проблемы»; ПВД – привычная повседневная деятельность; Б/Д – боль/дискомфорт; * – достоверность различий между I и II группами по прошествии 4 недель.

Note: the EQ-5D-3I version of the questionnaire has three degrees of answer for each question: 1 – "there are no problems", 2 – "some problems" and 3 – "serious problems"; ПВД – habitual daily activities; Б/Д – pain/discomfort; * – reliability of differences between I and II Group after 4 weeks.

Ввиду то, что пациенты с симптомами нарушенного пищеварения, являются самой большой группой посетителей практикующего врача, использовался опросник «7×7», позволяющий оценить выраженность симптоматики [12].

В ходе визита № 1 выяснилось, что большинство пациентов оценили тяжесть своего общего состояния согласно опроснику «7×7» как незначительно выраженное расстройство (57,1%; n=36), умеренно выраженное (14,3%; n=9) или полное отсутствие симптомов (28,6%; n=18). Интенсивность выявленных расстройств не имела достоверных гендерных и межгрупповых различий. В результате визита № 2, после завершения курса лечения, общее количество людей с незначительно выраженным расстройством пищеварения сократилось на 25,7% (до 31,4%; n=20), различия достоверны ($p < 0,05$); умеренно выраженное уменьшилось до 7,9% (n=4), разница составила 6,4%. Достоверных различий по опроснику между группами I и II не выявлено

с наиболее выраженным снижением симптомов в группе II ($p > 0,05$).

Выводы / Conclusions

Употребление минеральной воды, гидромассаж и проведение занятий лечебной физкультуры с упором на дыхательные упражнения, увеличивают положительную динамику во время комплексного санаторно-курортного лечения пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ЖКТ после лапароскопической холецистэктомии.

Применение в клинической практике опросников EQ-5D-3I и «7×7» позволяет адекватно оценить выраженность возможных неблагоприятных для пациента проявлений, а также получить субъективную оценку пациентом результативности лечения в виде улучшения состояния больного по всем сферам его деятельности, что является важным аспектом современной персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Горохова Т. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Проходимов А. А., Плещёв И. Е. — статистическая обработка данных, редактирование, написание текста; Шкрёбко А. Н. — сбор и обработка материала, редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation

Gorokhova TA — the concept and design of the research, the collection and processing of the material, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Prohodimov AA, Pleshchev IE — statistical data processing, editing, writing text; Shkrebko AN — collection and processing of material, editing.



Финансирование

Исследование не имело финансирования.

Financing

The study had no funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горохова Татьяна Анатольевна — к. фарм. н., доцент, директор ГАУЗ ЯО «Санаторий — профилакторий «Сосновый бор», Ярославская область, Российская Федерация

e-mail: tatgor70@mail.ru

ORCID: 0009-0009-7335-150X

РИНЦ SPIN-код: 1160–5476

Проходимов Алексей Александрович — зам. директора по медицинской части, врач — физиотерапевт ГАУЗ ЯО «Санаторий — профилакторий «Сосновый бор», Ярославская область, Российская Федерация

e-mail: proalex2003@list.ru

ORCID: 0009-0002-5259-2186

Плешёв Игорь Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1737-7328

РИНЦ SPIN-код: 3127–2856

Шкрёбко Александр Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: anshkrebko@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0234-0768

РИНЦ SPIN-код: 4437–4538

Горохов Иван Алексеевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: goroxov_00@mail.ru

ORCID: 0009-0005-1043-806X

ABOUT THE AUTHORS

Tat'jana A. Gorokhova — Cand. Sci. (pharmacy), Associate professor, Director of the «Sosnovy Bor» Sanatorium — Preventorium, Yaroslavl Region, Russian Federation

e-mail: tatgor70@mail.ru

ORCID: 0009-0009-7335-150X

RSCI SPIN-code: 1160–5476

Aleksej A. Prohodimov — Deputy Director of the Medical Department of the «Sosnovy Bor» Sanatorium — Preventorium, Yaroslavl Region, Russian Federation

e-mail: proalex2003@list.ru

ORCID: 0009-0002-5259-2186

Igor E. Pleshchev — Cand. Sci. (Med), associate professor of the Department of Physical Culture and Sports, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1737-7328

RSCI SPIN-code: 3127–2856

Aleksandr N. Shkrebko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: anshkrebko@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0234-0768

RSCI SPIN-code: 4437–4538

Ivan A. Gorokhov — 6th year student of the Faculty of Medicine of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: goroxov_00@mail.ru

ORCID: 0009-0005-1043-806X

Список литературы / References

1. Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Меркулова Г.А. Комплексное санаторно-курортное лечение больных после удаления желчного пузыря (медицинская технология). *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(1):48-54. DOI: 10.17816/1681-3456-2019-18-1-48-54 [Efimenko NV, Kaysinova AS, Merkulova GA. Complex spa treatment of patients after removal of the gallbladder (medical technology)*. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2019;18(1):48-54.].
2. Sunardi D, Chandra DN, Medise BE, Manikam NRM, Friska D, Lestari W, Insani PNC. Health effects of alkaline, oxygenated, and demineralized water compared to mineral water among healthy population: a systematic review. *Rev Environ Health*. 2022 Dec 27;39(2):339-349. doi: 10.1515/reveh-2022-0057.
3. Fernández-García JM, García-Vallejo O, López-Sobaler AM, Martín-Salinas C, González-Gross M, Urrialde R. Hidratación y aguas minerales naturales: una revisión sobre la importancia para la salud del aporte de agua y los minerales [Hydration and



- natural mineral water: a review on the importance of water and mineral intake for health]. *Semergen*. Published online December 20, 2024. doi:10.1016/j.semereg.2024.102441
4. Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ*. 2018;27(1):7-22. doi:10.1002/hec.3564
 5. Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, Bansback N, Bryan S, Ohinmaa A, Poissant L, Johnson JA; Canadian EQ-5D-5L Valuation Study Group. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care*. 2016 Jan;54(1):98-105. doi: 10.1097/MLR.0000000000000447.
 6. Петрова Г.Д. Спрос россиян на зарубежные страны в сфере медицинского туризма. *Здоровье мегаполиса*. 2022;3(4):66-74. DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i4;66-74 [Petrova GD. Demand for foreign countries by Russians in the sphere of medical tourism. *City Healthcare*. 2022;3(4):66-74. (In Russ.)].
 7. Александрова ЕА, Хабибуллина АР. Методология оценки качества жизни, связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(4):202-209. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209 [Aleksandrova EA, Khabibullina AR. Health-related quality of life measurement using EQ-5D-3L questionnaire. *Russian Medicine*. 2019;25(4):202-209. (In Russ.)].
 8. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., и др. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):84-90. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-84-90 [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., et al. Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):84-90. (In Russ.)].
 9. Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбко А.Н., Иванова И.В. Роль и специфика физических нагрузок при саркопении у пожилых людей. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):80-92. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.8 [Pleshchev I.E., Achkasov E.E., Nikolenko V.N., Shkrebko A.N., Ivanova I.V. Methods of physical rehabilitation of elderly people for the prevention and treatment of sarcopenia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):80-92. (In Russ.)].
 10. Применение питьевых минеральных вод в программах медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения пациентов гастроэнтерологического профиля / А. Д. Фесюн, Р. М. Филимонов, М. А. Еремускин [и др.] ; ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. – Москва: Издательский дом "БИБЛИОГРАФ", 2020. – 44 с. – ISBN 978-5-907063-70-9. [The use of drinking mineral waters in programs of medical rehabilitation and sanatorium-resort treatment of patients with gastroenterological profile / A.D. Fesyun, R. M. Filimonov, M. A. Eremushkin [et al.] ; Federal State Budgetary Institution "NMIC RK" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: BIBLIOGRAF Publishing House, 2020. 44 p.].
 11. Stolk E, Ludwig K, Rand K, van Hout B, Ramos-Goñi JM. Overview, Update, and Lessons Learned from the International EQ-5D-5L Valuation Work: Version 2 of the EQ-5D-5L Valuation Protocol. *Value Health*. 2019 Jan;22(1):23-30. doi: 10.1016/j.jval.2018.05.010.
 12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С. Возможности применения Опросника «7х7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):24-33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33> [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhardt D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S. The possibilities of using the "7x7" Questionnaire (7 symptoms in 7 days) to assess the dynamics of symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):24-33. (In Russ.)].
 13. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, Chen-Li D, Iacobucci M, Ho R, Majeed A, McIntyre RS. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001.
 14. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Тревога и депрессия: десятилетняя динамика распространенности и ее ассоциации с демографическими и социально-экономическими показателями по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3796. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3796>. EDN: ZRQCJG [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., et al. Anxiety and depression: ten-year changes of prevalence and its association with demographic and socio-economic characteristics according to the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3796. (In Russ.)].



Физическое развитие и здоровье студенток медицинского университета, обучавшихся в школе дистанционно во время пандемии COVID-19

Гансбургский М. А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Серьёзное воздействие на общественное здоровье вызвал кризис здравоохранения COVID-19, повлёкший к переходу преподавания в онлайн из-за закрытия школ. Проведённые на пяти континентах исследования показали, что в настоящее время наблюдается дефицит знаний об оценке различных аспектов нарушений во время масштабных катастроф, таких как COVID-19. Сведения о физическом развитии и здоровье студентов медицинских университетов, прошедших в школе дистанционное обучение отсутствуют.

Цель исследования: оценить физическое развитие и здоровье студенток 1 курса Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ), получивших в условиях пандемии COVID-19 и изоляции, дистанционное обучение в школе.

Материал и методы. В сентябре — ноябре 2024 года на кафедре физической культуры и спорта ЯГМУ выполнено комплексное обследование 84 студенток 1 курса университета, обучавшихся в средней школе в период COVID-19 в условиях дистанционного обучения и снижения физической активности. Группу сравнения составили 192 студентки 1 и 2 курса ЯГМУ 2016 года. Проведено антропометрическое наблюдение с вычислением индекса массы тела, функциональные пробы состояния дыхательной (Штанге, Генчи) и сердечно-сосудистой системы. По результатам медицинского осмотра врачебной комиссии выявлены студентки с патологией. Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты. Средний возраст студенток 1 курса 2024 года составил $20,4 \pm 0,8$, 2016 г. — $21,8 \pm 0,7$ лет. Студентки 2024 года отличались достоверным увеличением доли учащихся с избыточной массой тела и ожирением 1 степени. Результаты проведения функциональных проб у студенток 2024 года указывают на снижение функционального резерва дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Отклонения в состоянии здоровья у студенток в 2024 году составили 40%. При этом пятая часть патологии приходится на нарушения пищеварительной системы.

Выводы: 1) студентки 1 курса 2024 года, находившиеся во время пандемии COVID-19 в режиме дистанционного школьного обучения, отличаются от группы сравнения избыточной массой тела, повышением числа учащихся с ожирением 1 степени; 2) отклонения в состоянии здоровья у студенток 2024 года встречаются чаще, чем в 2016 году, наиболее распространена патология пищеварительной системы.

Ключевые слова: студентки-медики; физическое развитие; здоровье; COVID-19; дистанционное обучение

Для цитирования: Гансбургский М. А. Физическое развитие и здоровье студенток медицинского университета, обучавшихся в школе дистанционно во время пандемии COVID-19. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):30–36. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0078>. EDN: PIYDGW.

Поступила: 03.02.2025. **В доработанном виде:** 12.03.2025. **Принята к печати:** 18.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Physical and health development of female medical university students studying remotely during the COVID-19 pandemic

Mikhail A. Gansburgsky

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Background. The COVID-19 health crisis has had a major impact on public health, leading to the transition from teaching to online teaching due to school closures. Research conducted across five continents has revealed a lack of knowledge regard-



ing how to assess various aspects of disruption during major disasters such as COVID-19. There is a lack of data on the physical development and health of medical students who have completed distance learning at school.

Objective of this study was to assess the physical development and health of 1st-year female students of Yaroslavl State Medical University (YSMU) who received distance learning at school during the COVID-19 pandemic and isolation.

Materials and methods. From September to November 2024, the Department of Physical Education and Sports of YSMU conducted a comprehensive examination of 84 1st and 2nd-year female students of the university who studied at secondary school during the COVID-19 period in the context of distance learning and decreased physical activity. The comparison group consisted of 192 female students enrolled in the 1st and 2nd courses of YSMU in 2016. Anthropometric observation was conducted by calculating the body mass index and performing functional tests of the respiratory (Shtange and Genchi's tests) and cardiovascular systems. Based on the results of the medical examination by the medical commission, students with pathology were identified. Quantitative data were processed using the method of variation statistics.

Results. The average age of first-year female students in 2024 was 20.4 ± 0.8 , in 2016– 21.8 ± 0.7 years. Female students in 2024 were distinguished by a significant increase in the proportion of students with overweight and grade 1 obesity. The results of functional tests in female students in 2024 indicate a decrease in the functional reserve of the respiratory and cardiovascular systems. In 2024, differences in the health of female students amounted to 40%. At the same time, a fifth of the pathologies are due to digestive system disorders.

Conclusions: 1) first-year female students of 2024, who were in distance learning mode during the COVID-19 pandemic, differed from the comparison group in terms of excess body weight and an increase in the number of students with grade 1 obesity; 2) deviations in the health of female students of 2024 are more common than in 2016, the most common pathology of the digestive system.

Keywords: medical students; physical development; health; COVID-19; distance learning

For citation: Gansburgsky MA. Physical and health development of female medical university students studying remotely during the COVID-19 pandemic. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):30–36. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0078>. EDN: PIYDGW.

Received: 03.02.2025. **Revision received:** 12.03.2025. **Accepted:** 18.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Введение / Introduction

Серьёзное воздействие на общественное здоровье вызвал кризис здравоохранения COVID-19, повлёкший значительные преобразования в образовании с переходом преподавания в онлайн из-за закрытия школ [1, 2]. Изучения влияния домашней изоляции, вызванной COVID-19, на физическую подготовку студентов оказались ограниченными [3], а долговременные последствия пандемии, самоизоляции, дистанционного обучения только предстоит оценить [4]. Проведённые на пяти континентах исследования показали, что в настоящее время наблюдается дефицит знаний об оценке различных аспектов нарушений во время масштабных катастроф, таких как COVID-19 [5]. На страницах журнала «Пациентоориентированная медицина и фармация» опубликовано исследование соматического здоровья студентов Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ) [6]. В то же время, сведения о физическом развитии и здоровье студентов ЯГМУ, ранее прошедших испытания самоизоляции, дистанционного обучения и снижения двигательной активности отсутствуют.

Цель исследования / Objective: оценить физическое развитие и здоровье студенток 1 курса ЯГМУ, получивших в условиях пандемии COVID-19 и домашней изоляции дистанционное обучение в школе.

Задачи исследования:

1. определить уровень физического развития и здоровья студенток 1 курса 2024 года,

получивших в условиях COVID-19 и изоляции, дистанционное обучение в школе;

2. определить уровень физического развития и здоровья студенток 1 курса 2016 г.;
3. провести сравнительный анализ полученных показателей у студенток 2024 и 2016 гг.

Материалы и методы / Materials and methods

В сентябре — ноябре 2024 г. на кафедре физической культуры и спорта ЯГМУ выполнено комплексное обследование 84 студенток 1 курса университета (группа I), обучавшихся в средней школе в период пандемии COVID-19 в условиях домашней изоляции, дистанционного обучения и снижения физической активности. В группу сравнения (группа II) включены 192 студентки 1 и 2 курса ЯГМУ, обследованные в 2016 г. [7]. По результатам медицинского осмотра врачебной комиссии выявлялись студентки с патологией. Проведено общее антропометрическое обследование по принятому на кафедре и ранее опубликованному методическому подходу [6]. На основании полученных данных вычислялся индекс массы тела (ИМТ) в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8]. Выполнены функциональные пробы, позволяющие объективно оценить состояние дыхательной (Штанге, Генчи) и сердечно-сосудистой системы (проба с 30 приседаниями за 30 сек) [9]. Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики, о значимости различий судили по величине t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение / Results and discussions

Средний возраст студенток 1 курса в 2024 г. составил $20,4 \pm 0,8$, в 2016 г. — $21,8 \pm 0,7$ лет. Антропометрические данные представлены в таблице 1.

Студентки, обследованные в 2024 г. по возрасту, росту имели одинаковые показатели, в то время как по массе тела превосходили студенток группы

сравнения на 6% (3,2 кг, при $p < 0,05$), а по объёму талии почти на 11% ($p < 0,05$). Объём грудной клетки и жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) в группах наблюдения достоверно не различались. Параметры кистевой динамометрии оказались без достоверных сдвигов. По антропометрическим показателям сравниваемых групп студенток определяли ИМТ (табл. 2).

Таблица 1. Антропометрические и функциональные показатели студенток ЯГМУ в 2016 и 2024 гг. (M±m)
Table 1. Anthropometric and functional indicators of female students of YSMU in 2016 and 2024 (M±m)

Показатель	M±m	
	2016 г.	2024 г.
Возраст, лет	21,8?	20,4±0,8
Рост, см	167,6?	166,0±4,8
Масса тела, кг	56,5?	59,7±1,3*
Объём талии, см	62,4±2,6	69,2±4,3*
Объём грудной клетки, см	84,3±3,5	89,0±4,2
ЖЕЛ, мл	2768,2±240,8	3166,2±285,4
АДс, мм рт. ст.	114,5?	117±5,9
АДд, мм рт. ст.	72,3?	75,4±4,8
ЧСС, уд. мин	75,3?	77,6±4,2
Кистевая сила, справа	19,7±0,7	17,8±1,2

Примечания: * – значок обозначает достоверность различий данных 2024 г. к 2016 г.; $p < 0,05$; ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких, АДс – систолическое и АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.
Notes: * – icon indicates the reliability of the differences between the data from 2024 to 2016; $p < 0.05$; ЖЕЛ – vital lung capacity; АДс – systolic and АДд – diastolic blood pressure, ЧСС – heart rate.

Таблица 2. Индекс массы тела студенток ЯГМУ в 2016 и 2024 гг. (M±m)
Table 2. Body mass index of female students of Yaroslavl State Medical University in 2016 and 2024 (M±m)

Группа	ИМТ [#]	2016		2024	
		Кол-во студенток	%	Кол-во студенток	%
Нормальный ИМТ	18,5–24,99	77	75,5±4,1	54	64,3±3,6
Недостаток массы тела	16–18,5	16	15,7±2,2	14	16,7±1,8
Избыточная масса тела (предожирение)	25–30	8	7,8±0,7	13	15,5±2,3
Ожирение 1 степени	30–35	1	1,0±0,1	3	3,6±0,4
Ожирение 2 степени	35–40	–	–	–	–
Ожирение 3 степени (морбидное)	40 и более	–	–	–	–
<i>Всего</i>		<i>102</i>		<i>84</i>	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; [#] – в соответствии с рекомендациями ВОЗ; * – значок обозначает достоверность различий данных 2024 г. к 2016 г.; $p < 0,05$.
Note: ИМТ – body mass index; [#] – in accordance with WHO recommendations; * – icon indicates the reliability of differences in data from 2024 to 2016; $p < 0.05$.

Установлено, что в 2024 г. нормальная масса тела у студенток регистрируется реже на 11%, чем в 2016 г. Обращает на себя внимание увеличение доли учащих с избыточной массой тела

и ожирением 1 степени в 2 и 3,6 раз, соответственно. Ожирение 2 и 3 степени не зафиксированы.

Результаты проведения функциональных проб представлены в таблицах 3 и 4.



Таблица 3. Функциональные показатели дыхательной системы студенток ЯГМУ в 2016 и 2024 гг. (M±m)
Table 3. Functional indicators of the respiratory system of female students of Yaroslavl State Medical University in 2016 and 2024 (M±m)

Тест	2016	2024
проба Штанге (задержка дыхания на вдохе), сек	39,7±4,6	28,4±3,1*
проба Генчи (задержка дыхания на выдохе), сек	29,4±2,3	21,8±4,2*

Примечание: * – значок обозначает достоверность различий данных 2024 г. к 2016 г.; $p < 0,05$.
Note: * – icon indicates the reliability of differences in data from 2024 to 2016; $p < 0,05$.

Таблица 4. Реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (30 приседаний за 30 сек) у студенток ЯГМУ в 2016 и 2024 гг. (M±m)
Table 4. Response of the cardiovascular system to physical activity (30 squats in 30 sec) in female students of YSMU in 2016 and 2024 (M±m)

Группа	ЧСС, уд/мин		АДс мм рт. ст.		АДд, мм рт. ст.		ВП, мин
	И	Н	И	Н	И	Н	
2016	75,3±3,7	133,9±3,1	114,5±4,3	147,5±4,5	72,3±3,1	97,4±3,4	2,6±0,2
2024	77,6±4,2	112,6±6,8	117,0±5,9	185,7±5,8	75,4±4,8	114,7±4,9	7,5±0,4*

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс – систолическое и АДд – диастолическое артериальное давление; ВП – восстановительный период, мин; И – исходная величина показателя; Н – значение показателя после нагрузки; * – значок обозначает достоверность различий данных 2024 г. к 2016 г.; $p < 0,05$.
Note: ЧСС – heart rate; АДс – systolic and АДд – diastolic blood pressure; ВП – recovery period, min; И – initial value of the indicator; Н – value of the indicator after exercise; * – the icon indicates the reliability of differences in data from 2024 to 2016; $p < 0,05$.

Таблица 5. Количество заболеваний определённой системы у студенток ЯГМУ в 2016 и 2024 гг. (M±m)
Table 5. Number of diseases of a certain system among female students of YSMU in 2016 and 2024 (M±m)

Патология	Количество студенток с патологией		% от общего числа студенток		% от числа студенток с патологией	
	2016	2024	2016	2024	2016	2024
Пищеварительная система	19	7	9,9±1,8	8,3±1,4	25,0±2,4	20,6±1,3
Опорно-двигательный аппарат	18	4	9,4±1,4	4,8±0,6*	23,7±3,1	12,5±1,1*
Сердечно-сосудистая система	17	3	8,9±1,6	3,6±0,5*	22,4±4,1	9,4±3,4*
Эндокринная система	13	4	6,8±0,8	4,8±1,3	17,1±3,7	12,5±1,3
Дыхательная система	5	1	2,6±0,7	1,2±1,1	6,6±1,1	3,1±1,2
Кровь	5	2	2,6±0,4	2,4±1,1	6,6±1,5	6,3±1,8
Органы зрения	4	5	2,1±0,9	6,0±1,7*	5,3±1,6	15,6±3,4*
Мочевыделительная и половая системы	3	2	1,6±1,1	2,4±1,1	3,9±1,1	6,3±1,5
Кожные покровы	1	2	0,5±0,4	2,4±1,4	1,3±0,4	6,3±1,3
ЛОР-органы	1	3	0,5±0,4	3,6±1,6*	1,3±0,14	9,4±3,7*
Аллергия	-	3	-	3,6±1,6	-	9,4±3,7
Всего	86	32	192	84		

Примечание: * – значок обозначает достоверность различий данных 2024 г. к 2016 г.; $p < 0,05$.
Note: * – the icon indicates the reliability of differences in data from 2024 to 2016; $p < 0,05$.

Время произвольной задержки дыхания (проба Штанге и Генчи) в группе I оказалось ниже приблизительно на 11 и 8 сек, соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отрицательной динамике кислородного обеспечения

организма и общего уровня тренированности у студенток 1 курса в 2024 г. [10].

Использование дополнительной стандартной нагрузки перед началом испытания даёт возможность установить объективную оценку её влияния



на сердечно-сосудистую систему (ССС) [10]. У студенток 1 курса 2024 г. определён атипический ответ, общим признаком которого является замедление восстановительного периода почти в 3 раза (по сравнению с группой II, $p < 0,05$). У большей части студенток I и II группы тип реакции на нагрузку — нормотонический [10].

Результаты медицинского обследования врачебной комиссией свидетельствуют об отклонениях состояния здоровья студенток в 2024 г. у $38,1 \pm 1,8\%$, в то время как в 2016 г. только у $31,6 \pm 1,8\%$ учащихся (что соответствует росту примерно на 20%, при $p < 0,05$). Количество заболеваний по системам среди студенток приведено в табл. 5.

Наиболее распространены среди студенток 2024 г. заболевания пищеварительной системы (20,6%, органы зрения (15,6%), эндокринной системы и опорно-двигательного аппарата (по 12,5%). По сравнению с наблюдениями 2016 г. определяется снижение в 2 раза ($p < 0,05$) уровня патологии ССС и опорно-двигательного аппарата. В структуре заболеваний пищеварительного тракта в группе I превалирует хронический гастрит и дискинезия желчных путей, органы зрения — миопия, а эндокринной системы — патология щитовидной железы, появились учащиеся с аллергией.

Обсуждение / Discussion

Полученные в настоящем исследовании антропометрические показатели соответствуют опубликованным в современных отечественных руководствах данным по девушкам соответствующего возраста [9] и являются свидетельством репрезентативности представленных материалов.

У студенток ЯГМУ, обследованных в 2024 г. выявлено увеличение массы тела и объёма талии. При этом показатели нормальной массы тела зарегистрированы значительно реже, а доля учащихся с избыточной массой и ожирением 1 степени выросла (по отношению к 2016 г.). Известно [11, 12], что локдаун, связанный с пандемией COVID-19, вызвал разнообразные эмоциональные проблемы, включая тревогу, депрессию и нарушения сна. Многие начали справляться со своими эмоциями, увеличивая потребление пищи (эмоциональное питание) и алкоголя, что в сочетании со снижением физической активности способствовало увеличению массы тела и развитию ожирения. Эмоциональное питание (стрессовое питание) определяется как склонность есть в ответ на положительные и отрицательные эмоции, а не на физическую потребность. В настоящее время избыточная масса тела и ожирение стремительно растут, представляя собой серьёзную проблему для здравоохранения во всём мире [13] и, в том числе, в России [14].

Студенты-медики подвержены более высокому риску развития ожирения из-за таких факторов, как малоподвижный образ жизни, недостаточная физическая активность, нездоровые привычки питания, повышенный уровень стресса и большой объём информации, необходимой для усвоения [13, 14]. Авторы указывают, что среди 261 студента-медика 16,5% имели избыточную массу тела [13], а в современной России у студентов-медиков с нарушениями пищевого поведения наблюдается избыточная масса тела и ожирение более чем в 80% [14].

Выделяется несколько исследований, посвящённых влиянию онлайн-преподавания физической культуры на студентов медицинских вузов и колледжей в Китае во время пандемии COVID-19 [15]. Авторы показали, что такая форма эффективна для улучшения таких показателей, как ИМТ, ЖЕЛ.

Результаты проведения функциональных проб у студенток в 2024 г. могут указывать на снижение функционального резерва дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Эти данные подтверждают заключение, что в медицинских вузах России почти у половины обследованных учащихся установлены признаки заболеваний ССС [13].

Отклонения в состоянии здоровья у студенток ЯГМУ в 2024 г. составили почти 40%. При этом пятая часть патологии приходится на нарушения пищеварительной системы. В известных наблюдениях [14] уровень таких патологических сдвигов в желудочно-кишечном тракте доходит до 50%.

Проведённое исследование открывает перспективу дальнейших наблюдений воздействия пандемии COVID-19 на физическое развитие и здоровье студентов-медиков на протяжении всего срока обучения в университете. При этом перед кафедрой физической культуры и спорта ЯГМУ должна быть поставлена важная задача по проведению учебно-педагогического контроля за режимом учебно-тренировочных занятий в зависимости от физического развития, уровня подготовки и состояния здоровья учащихся, которые выявляются в начале каждого учебного года.

Выводы / Conclusions

1. Студентки 1 курса 2024 г., находившиеся во время пандемии COVID-19 в режиме дистанционного школьного обучения, отличаются от группы сравнения избыточной массой тела, повышением числа учащихся с ожирением 1 степени.
2. Отклонения в состоянии здоровья у студенток 2024 г. встречаются чаще, чем в 2016 году, наиболее распространена патология пищеварительной системы.



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гансбургский Михаил Андреевич — к. м. н., доцент, кафедра физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: magan76@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-3181-9997

РИНЦ SPIN-код: 6708–3270

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Gansburgsky — Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Department of Physical Culture and Sports of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: magan76@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-3181-9997

RSCI SPIN-code: 6708–3270

Список литературы / References

1. Sakti AMT, Ajis SZM, Azlan AA et al. Impact of COVID-19 on School Populations and Associated Factors: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;Mar 29;19(7):4024. doi: 10.3390/ijerph19074024.
2. Jayas A, Shaull L, Grbic D et al. Graduating Medical Students' Perceptions of the COVID-19 Pandemic's Impact on Their Medical School Experiences and Preparation for Careers as Physicians: A National Study. *Acad Med*. 2024;May 1;99(5):541-549. doi:10.1097/ACM.0000000000005611.
3. Jie C, Xugui S, Min Z et al. The influence of home isolation during COVID-19 on the physical fitness development of college students: a study utilizing repeated measures analysis of variance. *BMC Public Health*. 2023; Nov 7;23(1):2186. doi: 10.1186/s12889-023-16772-8.
4. Наговицин А.К., Остроухова О.Н., Луцик М.В. и др. Оценка психологического состояния студентов под воздействием стрессорных факторов, связанных с пандемией COVID-19. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;(3). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-3-2. EDN: PKXEVA. [Nagovitsyn AK, Ostroukhova ON, Lutsik MV et al. Assessment of the psychological state of students under the influence of stress factors associated with the COVID-19 pandemic. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. eEdition*. 2023;(3). (In Russ.)].
5. Liu H, Tao TJ, Chan SKY et al. Daily routine disruptions and psychiatric symptoms amid COVID-19: a systematic review and meta-analysis of data from 0.9 million individuals in 32 countries. *Meta-Analysis BMC Med*. 2024;Feb 2;22(1):49. doi: 10.1186/s12916-024-03253-x.
6. Гудимов С.В., Осетров И.А., Плещёв И.Е., Рипачева Е.Ю. Соматическое здоровье студентов медицинского университета в течение учебного года. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):5-11. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0002>. [Gudimov SV, Osetrov IA, Pleshchev IE, Ripacheva EY. Somatic health of medical university students during the academic year. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):5-11. (In Russ.)].
7. Гансбургский М.А. Состояние физического развития и здоровья студентов второго и шестого курсов медицинского университета. *Культура физическая и здоровье*. 2019; 69(1):76-79. [Gansburgsky MA. The state of physical development and health of second- and sixth-year students of the Medical University. *Physical culture and health*. 2019; 69(1):76-79. (In Russ.)].
8. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
9. Лечебная физическая культура: руководство / под ред. В.А. Маргазина. – СПб: СпецЛит. 2020. 863 с. [Therapeutic physical education: manual / edited by VA. Margazin. – St. Petersburg: SpetsLit. 2020. 863 p. (In Russ.)].
10. Прошляков В.Д., Никитин А.А. Физическое воспитание студентов с отклонениями в состоянии здоровья. – СПб.: Эко-Вектор. 2016. – 169 с. [Proshlyakov VD, Nikitin AA. Physical education of students with health problems. – SPb.: Eco-Vector. 2016. – 169 p. (In Russ.)].
11. Burnatowska E, Surma S, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between Mental Health and Emotional Eating during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;Sep 26;14(19):3989. doi: 10.3390/nu14193989.
12. Wolińska IA, Kraik K, Pořęba R et al. Environmental factors of obesity before and after



- COVID-19 pandemic: a review. *Review Front Public Health*. 2023;Dec 18;11:1213033. doi: 10.3389/fpubh.2023.1213033. eCollection 2023.
13. Bhattarai A, Chapagain S, Shrestha S. et al. Overweight among Medical Students of a Medical College. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2024; Feb 24;62(270):79-81. doi: 10.31729/jnma.8305.
 14. Дорофеева Л.В., Ширяев О.Ю. Клинико-психологическая характеристика студентов-медиков с нарушениями пищевого поведения. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;(3). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-3-1-1. EDN: WMQXBB [Dorofeeva LV, Shiryayev OYu. Clinical and psychological characteristics of medical students with eating disorders. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. eEdition*. 2023;(3). (In Russ.)].
 15. Sun J, Chang J, Zhu E, et al. Comparative research on the development of college students' physical fitness based on online physical education during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2023;Apr 21;23(1):742. doi: 10.1186/s12889-023-15599-7.



Наследственный амилоидоз с поражением почек как клиническая проблема: случай из практики

Шорманов И. С.¹, Жигалов С. А.¹, Соловьёв А. С.¹, Бажина О. В.¹, Ганерт О. А.²

1 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация
2 - ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Данная статья описывает клинический случай 28-летней женщины с длительной историей хронической анемии (наблюдение с 2017 г.), гепатоспленомегалии, мезентериальной лимфаденопатии и протеинурии, первоначально диагностированной как хронический тубулоинтерстициальный нефрит, 2 стадия хронической болезни почек. В апреле 2024 года пациентка была госпитализирована для уточнения диагноза: проведён ряд лабораторно-инструментальных исследований, в том числе нефробиопсия, выполненная с использованием стандартных методик, которая не выявила амилоидных отложений. В ноябре 2024 года, на основании повторной оценки ранее полученных нефробиоптатов с применением дополнительных методов окрашивания (иммунофлуоресценция и иммуногистохимия), обнаружены массивные амилоидные отложения, преимущественно состоящие из лизоцима, что позволило установить окончательный диагноз — генетически детерминированный лизоцимовый амилоидоз почек. Этот случай подчёркивает важность динамического наблюдения, повторного морфологического анализа при расхождении клинической и морфологической картин и применения специализированных методов исследования для уточнения редких вариантов амилоидоза.

Ключевые слова: лизоцимовый амилоидоз; почки; редкое заболевание; комплексная диагностика; генетическая предрасположенность; протеинурия; иммуногистохимия

Для цитирования: Шорманов И. С., Жигалов С. А., Соловьёв А. С., Бажина О. В., Ганерт О. А. Наследственный амилоидоз с поражением почек как клиническая проблема: случай из практики. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):37–41. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0079>. EDN: FRIMNH.

Поступила: 23.01.2025. **В доработанном виде:** 25.02.2025. **Принята к печати:** 27.02.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Hereditary amyloidosis with renal damage as a clinical problem: a case report

Igor S. Shormanov¹, Sergey A. Zhigalov¹, Andrey S. Solovyev¹, Olga V. Bazhina¹, Olga A. Ganert²

1 - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
2 - Yaroslavl region "Regional Clinical Hospital", Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

This article describes a clinical case of a 28-year-old woman with a long history of chronic anemia (observed since 2017), hepatosplenomegaly, mesenteric lymphadenopathy, and proteinuria, initially diagnosed as chronic tubulointerstitial nephritis with CKD Stage 2. In April 2024, the patient was hospitalized to clarify the diagnosis: a series of laboratory and instrumental studies were conducted, including a nephrobiopsy using standard methods, which did not reveal amyloid deposits. In November 2024, based on a re-evaluation of previously obtained nephrobiopsies using additional staining methods (Congo red staining, immunofluorescence, and immunohistochemistry), massive amyloid deposits were detected, predominantly consisting of lysozyme, which allowed establishing the final diagnosis — genetically determined lysozyme amyloidosis of the kidneys. This case underscores the importance of dynamic observation and repeated morphological analysis in cases of clinical discordance and the use of specialized research methods to clarify rare variants of amyloidosis.

Keywords: lysozyme amyloidosis; kidneys; rare disease; comprehensive diagnostics; genetic predisposition; proteinuria; immunohistochemistry

For citation: Shormanov IS, Zhigalov SA, Solovyev AS, Bazhina OV, Ganert OA. Hereditary amyloidosis with renal damage as a clinical problem: a case report. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):37–41. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0079>. EDN: FRIMNH.

Received: 23.01.2025. **Revision received:** 25.02.2025. **Accepted:** 27.02.2025. **Published:** 24.03.2025.

Введение / Introduction

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, характеризующихся патологическим отложением белковых фибрилл в различных тканях и органах. Основное значение имеют системы классификации, основанные на белке-предшественнике. Наиболее частыми вариантами амилоидоза выделяющие наиболее часто встречающиеся типы амилоидоза: AL (ассоциированный с отложением лёгких цепей иммуноглобулинов), AA (ассоциированный с острофазным SAA белком) и ATTR (амилоидоз, связанный с транстиретином) [1, 2]. Однако наряду с ними существуют ультраредкие генетически обусловленные формы, одной из которых является лизоцимовый амилоидоз.

Лизоцим — это белок, синтезируемый преимущественно клетками макрофагов и печёночными клетками, обладающий антибактериальными свойствами [3]. При лизоцимовом амилоидозе данный белок подвергается структурным изменениям, что приводит к образованию амилоидных фибрилл и их отложению в тканях. Клинически заболевание может проявляться многообразием симптомов — от бессимптомного течения до выраженного поражения почек, печени, желудочно-кишечного тракта и лимфоидной системы [4]. Учитывая редкость данного состояния, диагностика зачастую представляет собой значительную проблему для специалистов, поскольку клиническая картина может имитировать более распространённые варианты почечной патологии, такие как хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хронический гломерулонефрит или системный амилоидоз.

Расширенное использование специализированных методов исследования — иммунофлуоресценции и иммуногистохимии — позволяет не только выявить амилоидные отложения, но и определить их первичный белковый состав (белок предшественник). Это имеет важное значение, так как правильная идентификация типа амилоида определяет тактику дальнейшего наблюдения и лечения, а также позволяет проводить генетическое консультирование членов семьи пациента [5]. В имеющейся литературе отмечается, что своевременное обнаружение лизоцимового амилоидоза может оказать существенное влияние на прогноз заболевания, несмотря на отсутствие специфической терапии, направленной непосредственно на амилоидный процесс [2, 4].

В данной статье представлен анализ клинического случая, в котором повторное морфологическое консультирование сыграло решающую роль в установлении окончательного диагноза. Особое внимание уделено хронологии событий, начиная с первоначальных жалоб и обследований в апреле 2024 года до повторной оценки микропрепаратов в ноябре 2024 года, что позволило подтвердить

генетически детерминированный лизоцимовый амилоидоз. Такой подход подчёркивает важность динамического наблюдения и междисциплинарного взаимодействия между нефрологами, гематологами, патологами (нефропатологами) для раннего выявления и корректной интерпретации редких патологических процессов.

Описание случая / Case description

Пациентка А., 28 лет, проживающая в Ярославской области, с 2017 года находится под наблюдением нефролога по поводу мочевого синдрома и хронической анемии. С 2022 года отмечалась гепатоспленомегалия неясного генеза и мезентериальная лимфаденопатия, что потребовало консультации гематолога и ревматолога для исключения миелопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. В анамнезе также зафиксированы хронический колит, гастрит и лёгкая железодефицитная анемия. При дообследовании исключены болезни Краббе, Помпе, Ниманна-Пика, Гоше, Фабри. Исключены миелопролиферативные заболевания (трепанобиопсия костного мозга — без патологии). Выполнено широкое иммуносерологическое исследование; исключены аутоиммунные заболевания печени и системные аутоиммунные заболевания. В период с 18.06.2024 по 25.06.2024 проходила стационарное лечение для проведения комплексного обследования в связи с выявленной протеинурией и подозрением на хронический тубулоинтерстициальный нефрит со 2 стадией хронической болезни почек (СКФ = 61 мл/мин). При поступлении основными жалобами были повышение артериального давления (в одном из эпизодов до 198/140 мм рт. ст.), головные боли и слабости.

Лабораторные исследования выявили следующие изменения (данные от 27.11.2024, актуальные для периода обследования):

- Протеинурия: 0,64 г/сут.
- Креатинин: 91–109 мкмоль/л.
- Общий белок сыворотки: 63–71 г/л.
- Биохимические показатели (АЛТ, АСТ, мочевины, глюкоза) — в пределах нормы.
- С-реактивный белок (СРБ): 0,1 мг/л.
- Общий анализ крови: гемоглобин 109 г/л, лейкоциты $10,6 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/ч.

При инструментальном исследовании ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило увеличение печени и селезёнки, неоднородность паренхимы почек с повышенной эхогенностью, что подтверждало наличие хронического воспалительного процесса. Дополнительное ЭКГ и эхокардиографическое исследование не выявили существенных кардиальных патологий, за



исключением умеренно выраженных изменений миокарда.

С целью уточнения диагноза была проведена нефробиопсия левой почки под УЗИ-контролем 19.06.2024. В ходе процедуры получены два образца ткани паренхимы нижнего сегмента левой почки. Первичное гистологическое исследование (25.06.2024) выявило морфологическую картину гидронефроза с белковыми цилиндрами в просвете канальцев и очаговым гломерулосклерозом. При этом отложений амилоида не обнаружено. Выставлен клинический диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. 2 стадия хронической болезни почек (СКФ = 61 мл/мин). Протеинурия. Гепатоспленомегалия неясного генеза. Мезентериальная лимфаденопатия. Хронический колит. Хронический гастрит. Хроническая анемия.

В связи с продолжающимся прогрессированием протеинурии и сохранением гепатоспленомегалии, было принято решение о повторном консультировании ранее полученного морфологического материала в лаборатории морфологических исследований СПКК ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России» (27.11.2024). На пересмотре микропрепаратов, выполненных по стандартным методикам окрашивания (гематоксилин-эозин, PAS, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу) и специальным методам (окрашивание Конго-красным с оценкой в поляризованном свете), выявлено следующее:

- Из 73 анализируемых клубочков в подавляющем большинстве наблюдалось гигантское увеличение, при этом мезангиальное и субэндотелиальное пространство клубочков было тотально или субтотально замещено однородным амилоидным материалом.

- Амилоидные отложения демонстрировали яркое яблочно-зеленоватое свечение в поляризованном свете, что является характерной морфологической особенностью при окрашивании по Конго красный.

- Иммунофлуоресцентное исследование не выявило специфической экспрессии иммуноглобулинов или компонентов комплемента.

- Ключевым этапом стало проведение иммуногистохимического исследования с применением антител к лизоциму, транстирину, А-компоненту амилоида и DNAJB9. Результаты показали диффузно выраженную экспрессию лизоцима (Lys+++), при отсутствии экспрессии остальных маркеров.

Таким образом, окончательный диагноз был установлен как лизоцимовый амилоидоз почек — генетически детерминированное заболевание, при котором амилоидные отложения состоят преимущественно из лизоцима.

Обсуждение / Discussion

Лизоцимовый амилоидоз является одним из ультраредких видов амилоидоза, характеризующимся изменениями белковой структуры лизоцима, что приводит к его агрегации и отложению в тканях. В отличие от более распространённых форм (AL, AA, ATTR), диагностика данного заболевания требует не только классического гистологического анализа, но и применения специализированных методов окрашивания и иммуногистохимии [1, 5].

В рассматриваемом случае первоначальное исследование нефробиоптата, проведённое в апреле 2024 года, не выявило амилоидных отложений.

Повторная оценка микропрепаратов в ноябре 2024 года, выполненная с применением расширенного набора методов (включающих окрашивание Конго-красным и иммуногистохимическую диагностику), позволила выявить массивные амилоидные отложения, характерные для лизоцимового амилоидоза. Яркое выраженное яблочно-зеленоватое свечение в поляризованном свете является патогномоническим для амилоидных структур, что в сочетании с позитивной реакцией на лизоцим (Lys+++), отрицательным результатом при оценке других белковых маркеров позволяет установить окончательный диагноз. Морфологический диагноз: ALys-амилоидоз почек (Lysozyme) с массивным поражением и субтотальным замещением гломерулярного аппарата, с выраженным тубуло-интерстициальным депонированием; без тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза.

Дифференциальная диагностика в данном случае включала исключение более распространённых форм амилоидоза (AL, AA, ATTR) и фибриллярного гломерулонефрита. Клинический фенотип пациентки — гепатоспленомегалия, наличие мезентериальной лимфаденопатии, хронический колит — соответствует описанным в литературе характеристикам лизоцимового амилоидоза [3]. Кроме того, генетически детерминированный характер заболевания предполагает необходимость проведения генетического тестирования по гену LYZ и обследования членов семьи для выявления наследственной предрасположенности. Заключительный диагноз: Системный амилоидоз почек (ALys-амилоидоз), морфологически верифицированный (нефробиопсия от 19.06.2024) с поражением почек, печени, мезентериальных лимфатических узлов. Хроническая болезнь почек стадия 3 а A2. Артериальная гипертензия. Анемия.

Важным аспектом является то, что данное заболевание часто протекает с относительно медленной прогрессией, однако, вовлечение почек может приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Ранняя диагностика имеет большое значение для оптимизации терапии, коррекции

диеты и организации регулярного наблюдения, что в перспективе может замедлить прогрессирование поражения органов. Междисциплинарный подход, включающий консультации нефролога, гематолога, терапевта и генетика, является необходимым условием для комплексного ведения пациентов с редкими формами амилоидоза [2, 4].

Случай, представленный в данной статье, иллюстрирует сложности диагностики ультраредкого лизоцимового амилоидоза. Первоначальное исследование не выявило патологических изменений, характерных для амилоидоза, что могло привести к неправильной постановке диагноза. Повторное обследование с применением дополнительных методов позволило скорректировать диагноз и, таким образом, определить тактику дальнейшего наблюдения и лечения. В литературе отмечается, что подобные случаи требуют повышенной бдительности со стороны специалистов, поскольку раннее выявление амилоидоза может существенно повлиять на прогноз заболевания [1, 5, 6].

Выводы / Conclusions

Клинический аспект. Данный случай демонстрирует, что лизоцимовый амилоидоз, несмотря на свою редкость, должен учитываться в дифференциальной диагностике хронического тубулоинтерстициального нефрита и хронической болезнью почек, особенно при наличии системных изменений

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шорманов И. С. — концепция и дизайн исследования — 20%; Жигалов С. А. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи — 20%; Соловьёв А. С. — анализ релевантных научных публикаций по теме исследования — 20%; Бажина О. В. — редактирование, оформление рукописи — 20%; Ганерт О. А. — поиск и анализ данных по теме исследования — 20%.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорманов Игорь Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

(гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, нарушения желудочно-кишечного тракта).

Диагностический подход. Повторное морфологическое исследование с использованием специальных методов окрашивания (Конго-красное окрашивание, иммунофлуоресценция, иммуногистохимия) является ключевым для установления окончательного диагноза, если первоначальные исследования оказываются неинформативными.

Генетический аспект. Установление генетически детерминированного характера заболевания требует проведения генетического тестирования по гену LYZ и обследования членов семьи для выявления наследственных форм амилоидоза.

Лечение и наблюдение. Организация междисциплинарного наблюдения (нефролог, терапевт, гематолог, генетик) и коррекция терапии (диетическое лечение, применение медикаментозных и немедикаментозных методов нефропротекции) способствуют замедлению прогрессирования почечной дисфункции и улучшению качества жизни пациентки.

Таким образом, представленный случай подчёркивает важность комплексного и динамического подхода к диагностике редких форм амилоидоза, необходимости повторного морфологического исследования при клинической диссонансе и применения специализированных лабораторных методов для уточнения диагноза.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication. Shormanov I. S. — concept and design of research — 20%; Zhigalov S. A. — collection and processing of material, writing the text of the manuscript — 20%; Soloviev A. S. — analysis of relevant scientific publications on the research topic — 20%; Bazhina O. V. — editing, design of the manuscript — 20%; Ganert O. A. — search and analysis of research data — 20%.

ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Shormanov — Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation



Автор, ответственный за переписку

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-2062-0421
РИНЦ SPIN-код: 7772–8420

Жигалов Сергей Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2464-572X
РИНЦ SPIN-код: 8959–9556

Соловьёв Андрей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5612-3227
РИНЦ SPIN-код: 8198–2122

Бажина Ольга Викторовна — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mascot212@mail.ru
ORCID: 0009-0004-5741-261X
РИНЦ AuthorID: 266698

Ганерт Ольга Александровна — врач-нефролог, ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: olgaganert@mail.ru
ORCID: 0009-0002-4547-224X

Corresponding author

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-2062-0421
RSCI SPIN-code: 7772–8420

Sergey A. Zhigalov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2464-572X
RSCI SPIN-code: 8959–9556

Andrey S. Solovyov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5612-3227
RSCI SPIN-code: 8198–2122

Olga V. Bazhina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mascot212@mail.ru
ORCID: 0009-0004-5741-261X
RSCI AuthorID: 266698

Olga A. Ganert — MD, nephrologist, Yaroslavl region "Regional Clinical Hospital", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: olgaganert@mail.ru
ORCID: 0009-0002-4547-224X

Список литературы / References

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):583-96. doi: 10.1056/NEJMra023144.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2361-71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
4. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK, Totty N, Nguyen O, Blake CC, Terry CJ, et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature.* 1993 Apr 8;362(6420):553-7. doi: 10.1038/362553a0.
5. Granel B, Valleix S, Serratrice J, Chérin P, Texeira A, Disdier P, Weiller PJ, Grateau G. Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006 Jan;85(1):66-73. doi: 10.1097/01.md.0000200467.51816.6d.
6. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Rowczenio D, Pinney JH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Hawkins PN, Lachmann HJ, Gillmore JD. Hereditary lysozyme amyloidosis – phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):36-44. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02470.x.



Возможность прогнозирования кардиальных осложнений в торакальной онкохирургии с помощью гематологических индексов

Соколов Д. А.¹, Соколов А. Е.², Трофимова О. П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Королева Е. И.», Кострома, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценка информативности отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) в прогнозировании кардиальных осложнений (КО) при торакальных онкологических операциях.

Материалы и методы. Обследовали 71 пациента, возраст 64 [60–71] лет, которые находились на плановом стационарном лечении в отделении торакальной хирургии.

Результаты. Сопутствующие кардиальные заболевания были диагностированы у 65 (91,6%) больных. КО в виде комбинированного исхода выявили у 9 (12,7%) пациентов, в том числе и 1 случай кардиальной смерти. Оба гематологических индекса не являлись предикторами КО, как при оценке комбинированного исхода (ОНЛ: ОШ — 1,23; 95% ДИ — 0,19–3,46; $p=0,07$, ОТЛ: ОШ — 0,85; 95% ДИ — 0,89–2,02; $p=0,68$), так и в отношении одного случая кардиальной летальности ($p > 0,05$).

Заключение. Использование гематологических индексов ОНЛ и ОТЛ не может быть рекомендовано для прогнозирования кардиальных осложнений при торакальных онкологических операциях.

Ключевые слова: отношение нейтрофилов к лимфоцитам; отношение тромбоцитов к лимфоцитам; кардиальные осложнения; предикторы кардиальных осложнений; некардиальная хирургия; онкология

Для цитирования: Соколов Д. А., Соколов А. Е., Трофимова О. П. Возможность прогнозирования кардиальных осложнений в торакальной онкохирургии с помощью гематологических индексов. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):42–48. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0080>. EDN: BGGHQJ.

Поступила: 08.02.2025. **В доработанном виде:** 10.03.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

The possibility of predicting cardiac complications in thoracic oncosurgery using hematological indices

Dmitrii A. Sokolov¹, Alexandr E. Sokolov², Olga P. Trofimova¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Kostroma, Russian Federation

Abstract

Objective. To evaluate the informative value of the ratio of the absolute number of neutrophils to lymphocytes (NLR) and platelets to lymphocytes (PLR) in predicting cardiac complications during thoracic oncological operations.

Materials and methods. Seventy-one patients aged 64 [60–71] years who underwent routine inpatient treatment in the thoracic surgery department were examined.

Results. Concomitant cardiac diseases were diagnosed in 65 (91.6%) patients. Cardiac complications in the form of a composite outcome were detected in 9 (12.7%) patients, including 1 cardiac death. Both hematological indices were not predictors of CVD, both in assessing the composite outcome (NLR: OR — 1.23; 95% CI — 0.19–3.46; $p=0.07$, PLR: OR — 0.85; 95% CI — 0.89–2.02; $p=0.68$), and in relation to one case of cardiac mortality ($p > 0.05$).

Conclusion. The use of the hematological indices NLR and PLR cannot be recommended for predicting cardiac complications during thoracic oncological operations.

Keywords: neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; cardiovascular complications; predictors of cardiac complications; non-cardiac surgery; cardiac risk indices; oncology



For citation: Sokolov DA, Sokolov AE, Trofimova OP. The possibility of predicting cardiac complications in thoracic oncosurgery using hematological indices. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):42–48. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0080>. EDN: BGGHQJ.

Received: 08.02.2025. **Revision received:** 10.03.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Актуальность / Relevance

Оценка кардиального риска в торакальной онкохирургии представляет собой важную проблему, поскольку периоперационные кардиальные осложнения (КО) и обострение уже имеющейся кардиальной патологии могут ухудшить общее состояние пациента, негативно повлиять на результаты лечения основного онкологического заболевания [1–4]. Появляется всё больше данных в разных областях хирургии о возможности прогнозирования КО с помощью давно известных гематологических индексов, таких как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) [5–8]. Наши предыдущие результаты в сосудистой хирургии [9] подтвердили полезность оценки данных показателей. Целенаправленных исследований, посвящённых использованию этих индексов для прогнозирования КО в торакальной онкохирургии, до сих пор не проводилось.

Целью исследования является оценка информативности ОНЛ и ОТЛ в прогнозировании кардиальных осложнений при торакальных онкологических операциях.

Материал и методы / Materials and methods

После получения разрешение локального этического комитета выполнили простое одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

В исследование включили пациентов, которые находились на плановом стационарном лечении в отделении торакальной хирургии ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Королева Е. И.» с марта 2022 года по март 2023 года.

К критериям включения в исследование относили: возраст старше 45 лет, выполнение плановой торакальной онкологической операции в условиях общей анестезии, согласие пациента на участие в научном исследовании.

Исключали больных, которым выполнялись экстренные операции, при наличии заболеваний крови, пациентов с ожирением 3 степени, при наличии осложнений хирургического профиля.

Учитывая вышеописанные критерии изначально отобрали 78 больных, 7 из которых затем исключили.

Провели анализ данных 71 пациента (41 мужчина и 30 женщин) в возрасте от 45 до 78 лет (Me=64 [60–71]). По классификации Американской Ассоциации анестезиологов (ASA) пациенты относились к Me=3 [3–4] степени риска. Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства (табл. 1)

Всем пациентам проводилась многокомпонентная общая анестезия с искусственной вентиляцией лёгких, осуществлялся стандартный мониторинг. Продолжительность операций варьировала от 145 до 365 минут (Me=260 [210–315]).

Расчёт гематологических индексов ОНЛ и ОТЛ осуществлялся из данных общего анализа крови, выполненного за сутки до операции на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-3600 (Китай).

Проводился анализ наличия у больных сопутствующих кардиальных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), а также случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

В течение периоперационного периода осуществлялся мониторинг развития следующих кардиальных осложнений: кардиальная летальность, инфаркта миокарда (ИМ), преходящей ишемии миокарда, острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН, ОНМК, тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). Также фиксировались случаи комбинированного исхода, который включал в себя любое из перечисленных КО.

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств
Table 1. Types of surgical interventions

Вид операции	n (%)
Краевая резекция лёгкого/сегментэктомия	38 (53,5)
Лобэктомия	21 (29,6)
Билобэктомия	9 (12,7)
Пулмонэктомия	3 (4,2)

У всех пациентов до операции рассчитывали пересмотренный индекс кардиального риска (ПИКР), индивидуальный ИКР (ИКР Хороненко) и ИКР Американского Колледжа хирургов для оценки риска инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МІСА).

Для хранения и обработки информации была создана база данных в программе «Microsoft Office Excel». Расширенный статистический анализ проводился в «MedCalc 15». Характер распределения данных оценивался с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного размаха (P_{25} - P_{75}). Также рассчитывалась средняя частота встречаемости признаков (P).

Для оценки взаимосвязей между переменными был проведён корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (ρ) и определением уровня значимости (p).

Методом логистической регрессии анализировалось влияние независимых переменных на зависимые, которые были закодированы в бинарном формате. В ходе анализа рассчитывались отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и уровень значимости влияния (p). Статистически значимыми считались результаты анализа при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты / Results

Значения ОНЛ варьировали от 1,3 до 7,4 усл. ед. (Me=2,8 [2,1–4,5]). Значения ОТЛ находились в диапазоне от 53 до 485 усл. ед. (Me=135 [115–205]). Медианные значения ИКР соответствовали «норме», однако максимальные значения в отдельных наблюдениях указывали на высокий риск развития КО (табл. 2). Корреляций ОНЛ и ОТЛ со значениями ИКР не было ($\rho=0,075$ – $0,113$; $p=0,27$ – $0,53$).

Таблица 2. Значения индексов кардиального риска
Table 2. Values of cardiac risk indices

ИКР	Мин	Макс	Me [P25–P75]
ПИКР, баллы	0	4	1 [1–1]
Хороненко, усл. ед.	0,01	0,35	0,02 [0,02–0,03]
МІСА, %	0,15	4,2	0,9 [0,5–2,1]

Сопутствующие кардиальные заболевания были выявлены у 65 (91,6%) больных: ИБС в 11 наблюдениях, ГБ — в 63, ХСН — в 11, сахарный диабет II типа — в 12, ОНМК в анамнезе — в 2. По результатам логистической регрессии гематологические индексы ОНЛ и ОТЛ не были ассоциированы с сопутствующими кардиальными заболеваниями ($p=0,24$ – $0,69$).

Кардиальные осложнения в виде комбинированного исхода выявили у 9 (12,7%) пациентов: кардиальная летальность — в 1 наблюдении, ИМ — в 2, переходящую ишемию миокарда — в 2, декомпенсацию ХСН — в 4, ТЭЛА — в 1.

Оба гематологических индекса не были предикторами сердечно-сосудистых осложнений, как при оценке комбинированного исхода (табл. 3), так и в отношении одного случая кардиальной летальности ($p > 0,05$). При этом ИКР Хороненко и МІСА прогнозировали КО, а ПИКР имел определённую тенденцию к прогнозированию. ИКР МІСА был независимыми предикторами кардиальной летальности ($p=0,032$). Всё это свидетельствует о достаточной репрезентативности выборки, в рамках которой была выявлена не информативность гематологических индексов.

Таблица 3. Ассоциированность ОНЛ, ОТЛ и ИКР в отношении КО
Table 3. Association of NLR, PLR and CRI in relation to cardiac complications

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ОНЛ	1,23	0,192–3,456	0,071
ОТЛ	0,85	0,893–2,018	0,681
ПИКР	2,05	0,983–5,171	0,055
ИКР Хороненко	3,98	15,436–65311,512	0,046
ИКР МІСА	2,56	2,188–6,213	0,012



Обсуждение / Conclusion

Оценка риска развития кардиальных осложнений в онкологии привлекает активное внимание клиницистов [1–3]. Пациенты, которым планируются онкологические операции зачастую имеют широкий спектр сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, что повышает вероятность развития периоперационных КО [10]. В нашем исследовании частота КО составила 12,7%, что сопоставимо с результатами других исследователей [2, 11]. Для стратификации кардиального риска существует большое количество различных инструментов, которые детально описаны в международных и отечественных документах [12, 13], однако, в них не включена оценка простых и доступных гематологических индексов. Ряд современных работ [5–7] показали, что ОНЛ и ОТЛ, расчёт которых возможен в любой медицинской организации могут обладать определённой прогностической ценностью. Выделение больных высокого кардиального риска является шагом для назначения им целенаправленной адьювантной кардиопротекции [14, 15].

Изменения количественных соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов могут отражать нарушения процессов иммунитета, воспаления и тромбообразования, а также повреждения

эндотелия, развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [16, 17]. Наши предыдущие работы показали положительные результаты в сосудистой и неоднозначные в абдоминальной онкохирургии [9, 18]. Более подробно биохимические и патофизиологические механизмы информативности гематологических индексов в онкологии мы описывали в данной статье [18].

Также важно отметить значительную вариабельность референсных значений гематологических индексов (ОНЛ 0,78 до 4) [19–22], (ОТЛ от 42 до 239) [19, 20, 22] усл. ед. Значения этих индексов могут повышаться при наличии самих онкологических заболеваний.

Все вышеописанные факторы, вероятно, объясняют полученные нами отрицательные результаты у торакальных онкологических пациентов. Однако, необходимы дальнейшие исследования для увеличения объёма выборки больных и оценки данных показателей в других областях хирургии.

Заключение / Conclusion

Мы не можем рекомендовать использование гематологических индексов ОНЛ и ОТЛ для прогнозирования кардиальных осложнений при торакальных онкологических операциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Соколов Д. А. — разработка концепции статьи, формирование и анализ данных, написание и утверждение текста статьи; Соколов А. Е. — разработка концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи; Трофимова О. П. — сбор и систематизация данных, написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Sokolov DA — developing the concept of the article, generating and analyzing data, writing and approving the text of the article; Sokolov AE — developing the concept of the article, editing and approving the text of the article; Trofimova OP — data collection and systematization, text writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: d_inc@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8186-8236

РИНЦ SPIN-код: 9298–7683

Соколов Александр Евгеньевич — врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Королева Е. И.», Кострома, Российская Федерация

e-mail: sa44.sancho@yandex.ru

ORCID: 0009-0000-8587-2147

Трофимова Ольга Павловна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: trlaily1673@gmail.com

ORCID: 0009-0002-9166-260X

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sokolov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Yaroslavl State Medical University; anesthesiologist-resuscitator of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: d_inc@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8186-8236

RSCI SPIN-code: 9298–7683

Aleksandr E. Sokolov — anesthesiologist-resuscitator of the highest qualification category, Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev, Kostroma, Russian Federation

e-mail: sa44.sancho@yandex.ru

ORCID: 0009-0000-8587-2147

Trofimova Olga Pavlovna — 6th year student of the Faculty of Medicine of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: trlaily1673@gmail.com

ORCID: 0009-0002-9166-260X

Список литературы / References

1. Соколов Д.А., Каграманян М.А., Козлов И.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2): 14-22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22>. [Sokolov DA, Kagramanyan MA, Kozlov IA. Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(2):14-22. (In Russ.)].
2. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Лагутин М.Б., и др. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2009;(4):22–27. [Horonenko VE, Osipova NA, Lagutin MB, et al. Diagnostika i prognozirovanie stepeni riska perioperacionnyh serdechno-sosudistykh oslozhnenij u geriatricheskikh pacientov v onkohirurgii. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2009;(4):22–27. (In Russ.)].
3. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016 Mar;102(6):425-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307894.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernan-
- dez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, Edwards MR, Sultan P, Karmali SN, Fowler AJ, Whittle JR, MacDonald NJ, Reyes A, Paredes LG, Stephens RCM, Del Arroyo AG, Woldman S, Archbold RA, Wragg A, Kam E, Ahmad T, Khan AW, Niebrzegowska E, Pearse RM. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019 Feb;122(2):180-187. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.002.
6. Durmuş G, Belen E, Can MM. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung*. 2018 May-Jun;47(3):243-247. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.01.005.
7. Larmann J, Handke J, Scholz AS, Dehne S, Arens C, Gillmann HJ, Uhle F, Motsch J, Weigand MA, Janssen H. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with



- major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 May 18;20(1):230. doi: 10.1186/s12872-020-01500-6.
8. Гринь О.О., Бабаев М.А., Грекова М.С. и др. Предиктивная значимость гематологических индексов при реконструктивных операциях на аорте: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2024;(1):82–93. doi:10.21320/1818-474X-2024-1-82-93. [Grin OO, Babaev MA, Grekova MS et al. Predictive significance of hematological indices in aortic reconstructive surgery: a prospective observational study. *Messenger of intensive therapy named after A.I. Saltanov.* 2024;(1):82–93. (In Russ.)].
 9. Соколов Д.А., Каграманян М.А., Козлов И.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(2):14-22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22>. [Sokolov DA, Kagramanyan MA, Kozlov IA. Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022;19(2):14-22. (In Russ.)].
 10. Badgwell B, Stanley J, Chang GJ, Katz MH, Lin HY, Ning J, Klimberg SV, Cormier JN. Comprehensive geriatric assessment of risk factors associated with adverse outcomes and resource utilization in cancer patients undergoing abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2013 Sep;108(3):182-6. doi: 10.1002/jso.23369.
 11. Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П. и др. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология.* 2011;7(5):26-31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26> [Moroz VV, Dobrushina OR, Strelnikova EP et al. Predictors of Cardiac Complications of Abdominal and Small Pelvic Surgery in Elderly and Senile Patients. *General Reanimatology*, 2011;7(5):26-31. (In Russ.)].
 12. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022 Oct 14;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
 13. Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И. и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(8):5555. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-20235555>. [Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I. et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(8):5555. (In Russ.)].
 14. Козлов И.А., Соколов Д.А., Любошевский П.А. Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(2):6-17. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17>. [Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. The effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2024;21(2):6-17. (In Russ.)].
 15. Козлов И.А., Соколов Д.А., Любошевский П.А. Эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(3):6-16. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-6-16>. [Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. The effectiveness of phosphocreatine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2024;21(3):6-16. (In Russ.)].
 16. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология.* 2006;8(5-6):745-753. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753> [Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Medical Immunology (Russia).* 2006;8(5-6):745-753. (In Russ.)].
 17. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26(7):680-1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340.
 18. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(5):6-13. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13>. [Sokolov D.A., Kozlov I.A. Information Value of Calculated Hematological Indices in the Assessment of Cardiac Risk in Oncological Surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2022;19(5):6-13. (In Russ.)].
 19. Fei Y, Wang X, Zhang H, Huang M, Chen X, Zhang C. Reference intervals of systemic im-

- mune-inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume to platelet ratio, mean platelet volume and red blood cell distribution width-standard deviation in healthy Han adults in Wuhan region in central China. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Oct;80(6):500-507. doi: 10.1080/00365513.2020.1793220.
20. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018 Jul 12;8(1):10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w.
 21. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
 22. Luo H, He L, Zhang G, Yu J, Chen Y, Yin H, Goyal H, Zhang GM, Xiao Y, Gu C, Yin M, Jiang X, Song X, Zhang L. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab.* 2019 Mar 1;65(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.



Оценка активности иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите — клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19

Коновалов К. М., Баранов А. А., Лапкина Н. А., Абайтова Н. Е., Борисова О. Л.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, представляющее существенное бремя для пациентов и для системы здравоохранения. Контроль воспаления при РА определяет прогноз заболевания, и достижение ремиссии или низкой активности заболевания является приоритетной задачей для практикующего специалиста. Оценка эффективности текущей схемы лечения РА у конкретного пациента зависит от величины индексов активности и динамики их изменения. Используемые в рутинной современной клинической практике индексы активности РА являются плодом кропотливого полувеккового поиска оптимального набора клинических, лабораторных и инструментальных параметров, наиболее полно отражающих подлежащие патогенетические механизмы воспаления при РА. Не вошедшие в эти индексы рутинные показатели анализа крови могут являться ценным дополнением картины заболевания. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, имеет сходные патогенетические механизмы с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, а её клинические и лабораторные последствия в виде постковид-19-синдрома, затрудняют оценку активности РА с использованием существующих индексов активности, ставят вопрос о необходимости принимать их во внимание при оценке эффективности и выборе тактики лечения пациента с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; COVID-19; активность заболевания

Для цитирования: Коновалов К. М., Баранов А. А., Лапкина Н. А., Абайтова Н. Е., Борисова О. Л. Оценка активности иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите — клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):49–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>. EDN: VTUIXK.

Поступила: 11.02.2025. **В доработанном виде:** 12.03.2025. **Принята к печати:** 14.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19

Kirill M. Konovalov, Andrey A. Baranov, Natalia A. Lapkina, Natalia E. Abaytova, Olga L. Borisova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated inflammatory disease of unknown etiology that represents a considerable burden for both the patient and the healthcare system. The degree to which inflammation is being controlled determines the prognosis; therefore, achieving remission or low disease activity is of paramount importance to medical practitioners. The effectiveness of the currently employed treatment regimen for a specific patient is determined by the disease activity indices and the change in their values during treatment. The commonly used RA disease activity indices are the result of a painstaking search for the optimal set of clinical, laboratory and instrumental parameters reflecting the underlying pathogenesis of inflammation in RA spanning half a century. Routine laboratory tests not included in these indices can nevertheless provide additional valuable information regarding the disease. The new coronavirus infection, COVID-19, has similar pathogenetic mechanisms with immunoinflammatory rheumatic diseases, and its clinical and laboratory consequences in the form of

postcovid-19 syndrome, make it difficult to assess the activity of RA using existing activity indices, raise the question of the need to take them into account when assessing the effectiveness and choosing the tactics of treatment of a patient with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; COVID-19; disease activity

For citation: Konovalov KM, Baranov AA, Lapkina NA, Abaytova NE, Borisova OL. Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):49–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>. EDN: VTUIXK.

Received: 11.02.2025. **Revision received:** 12.03.2025. **Accepted:** 14.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Актуальность / Relevance

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к инвалидности, развитию тяжёлой коморбидной патологии и как следствие сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Средняя распространённость РА в развитых странах, по последним данным, колеблется от 0,5 до 1,0%, с существенной вариабельностью в зависимости от социально-демографических и этнических особенностей изучаемой популяции, а также доступности медицинских ресурсов. Стандартизованная по возрасту заболеваемость РА в мире также неоднородна, от 3,92 на 100 тыс. в Океании до 21,46 на 100 тыс. в Северной Америке [2]. По данным российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни [3]. Современная тактика ведения больных РА заключается в тщательном контроле (стратегия «*treat-to-target*») за воспалением. Её основной целью является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. У пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность) функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [4].

Индексы активности: предпосылки и эволюция / Preconditions and the evolution of activity indices

Современную клиническую практику, а также процесс апробации инновационных лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита невозможно представить без общепринятых методов оценки его активности. Сравнительно недавно формальных критериев активности не существовало, и каждый клиницист использовал при оценке то, что считал нужным. Так, в 1980–1983 гг. в Великобритании было проведено исследование критериев активности РА, используемых клиницистами, изложение результатов которого начиналось с «...Мы мало знаем о том, какие критерии

активности заболевания при РА на самом деле используются практикующими ревматологами, и какой вклад каждый из них оказывает на оценку течения болезни клиницистом». Опрошенные ревматологи не только основывали оценку активности на разных наборах клинических (в частности, утренней скованности, субъективной оценке боли и активности, наличии внесуставных проявлений, побочных эффектов от терапии, функциональном классе, суставном индексе, силе хвата), лабораторных (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровне ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов) и визуализационных (характеристике эрозий) критериев, но и по-разному ранжировали их вклад в общую величину активности. [5]. Очевидно, что при таком подходе и единомоментная оценка активности, и оценка динамики активности РА у одного и того же пациента разными ревматологами могут существенно отличаться.

В то же время, в СССР уже действовала рабочая классификация РА, принятая в октябре 1980 года. Отечественными специалистами при определении активности РА использовались подходы, принятые для системной красной волчанки, острой ревматической лихорадки. Активность РА в рамках этой классификации оценивалась на основе величин трёх клинических признаков (длительность утренней скованности, выраженности гипертермии и экссудативных изменений в суставах) и трёх лабораторных показателей (доля α_2 -глобулинов, СОЭ в мм/ч, и СРБ (тест преципитации в капиллярах)), с результирующей бальной оценкой, соответствующей определённым степеням (от «0» (отсутствие) до «III» (максимальной)) активности болезни [6].

В 1993 году Американская Коллегия Ревматологов предложила набор ключевых критериев, которые рекомендуется включать при дизайне клинических исследований методов лечения РА (в том числе нефармакологических), ссылаясь на «...вводящую в замешательство гетерогенность оцениваемых в клинических исследованиях показателей». В предложенный список вошли клинические (количество припухших и болезненных суставов, известное как ACR 66/68, по числу оцениваемых суставов; оценка боли; оценка активности заболевания



и функционального статуса пациентом; оценка активности врачом), лабораторные (СОЭ или СРБ) и, в некоторых случаях, инструментальные критерии. [7] Однако, оставался нерешённым вопрос пороговых величин, которые позволили бы судить о необходимости принятия клинических решений в отношении конкретного пациента и его активности заболевания.

С течением времени предлагались расчётные индексы активности, позволяющие быстро и, что немаловажно, единым для всех практикующих ревматологов образом судить о текущей активности ревматоидного артрита и эффективности его лечения. Одним из первых являлся Disease Activity Score (DAS) [8], использовавший индекс Ritchie, число припухших суставов (ЧПС), общую оценку активности больным (ООАБ) и СОЭ.

Что касается суставного счёта, в XX веке был предложен ряд суставных индексов, как взвешенных (по площади оцениваемых суставов), так и нет. В 1957 году *Lansbury J.* [9], предложил оценивать общую площадь задействованных суставов (исходя из известной величины суммарной площади суставов — 1000 см²). Разработанный в 1968 г. *Ritchie D. M. и соавт.* индекс [10], включал оценку 78 суставов, разделённых на 53 суставные зоны. Пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, и плюснефаланговые суставы выделялись в отдельные группы, которые оценивались по одному, наиболее болезненному суставу в соответствующей группе. Каждый сустав (или группа суставов) получал от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности боли в нём. Необходимость бальной оценки болезненности вносила существенную вариабельность в результаты обследования одного и того же пациента разными ревматологами. В 1986 г. *Hart L. E. и соавт.* [11], предложили оценивать эти же группы суставов без использования градаций болезненности. Анализируя существовавшие на тот момент суставные индексы, *Thompson P. W. и соавт.* [12], в 1987 г. предложили собственный вариант с использованием 38 суставов и присвоением каждому своего «веса», соответствующего площади поражённого сустава — так, коленный сустав соответствовал 95 баллам, а плюснефаланговый — только 3. Альтернативным методом оценки являлся упомянутый выше счёт ACR 66/68. В 1993 г. *Prevo M. L. и соавт.* [13], в проспективном исследовании оценили валидность и надёжность использовавшихся на тот момент методов подсчёта суставов, и пришли к выводу об отсутствии выраженного преимущества какого-либо из них. С учётом простоты определения и сравнимой надёжности, предпочтение было отдано 28-суставному счёту, который использовался во всех последующих клинических индексах активности РА.

Несмотря на многообразие предложенных индексов и различия в методах их вычисления, в основу каждой из них легли одни и те же клинические (число болезненных суставов (ЧБС), ЧПС, ООАБ, общая оценка активности врачом (ООАВ)) и лабораторные (СОЭ или СРБ) показатели. На основе DAS была разработана версия с использованием 28-суставного счёта — DAS28-СОЭ (DAS28-СОЭ = $0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 * \ln \text{СОЭ} + 0,014 * \text{ООАБ}$) [14], а также с использованием СРБ вместо СОЭ — DAS28-СРБ (DAS28-СРБ = $0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,36 * \ln (\text{СРБ} + 1) + 0,014 * \text{ООАБ}$) [15]. Расчёт разновидностей DAS требовал математических преобразований, выполнение которых вручную в рамках приёма врача-ревматолога представляло определённые сложности, ввиду чего зарубежными авторами были предложены Simplified Disease Activity Index (SDAI = SDAI = ЧБС + ЧПС + СРБ + ООАБ + ООАВ) [16] и Clinical Disease Activity Index (CDAI = CDAI = ЧБС + ЧПС + ООАБ + ООАВ) [17], отличающиеся простотой подсчёта. В 2005 году *Балабанова Р. М. и Олюнин Ю. А.* [18], предложили использовать упрощённый показатель воспалительной активности (ПВА) $\text{РА} = 10\text{ЧПС} + \text{ООАБ} + \text{СОЭ}$.

Индексы активности РА в современной клинической практике / Rheumatoid arthritis disease activity indices in modern clinical practice

Клиническими рекомендациями в настоящий момент рекомендуется использование шкалы DAS28-СОЭ для оценки активности РА [19]. Она включает число болезненных суставов, число припухших суставов, величину СОЭ, определённую по Вестергрену в мм/ч, а также общую оценку активности больным, определяемую по визуальной аналоговой шкале.

Единожды вычисленное значение индекса активности DAS28 является основанием судить об активности заболевания в конкретный момент времени. Динамика индексов активности (прежде всего, DAS28) на фоне терапии используется для оценки эффективности терапии и принятия решения об её продолжении или дальнейшей интенсификации.

Что касается ремиссии РА, клинические рекомендации предлагают использовать следующее определение: СРБ, ЧПС, СРБ (в мг/дл), ООАБ должны быть равны 1 или менее. Такое определение под названием Boolean-критериев («логических» критериев) было дано в 2011 г. совместно Американской Коллегией Ревматологов и Европейской Лигой против Ревматизма [20]. Примечательно, что в 2022 году авторы предлагают несколько иной подход, с менее строгими требованиями к ООАБ, поскольку такое определение в большей мере соответствует ремиссии по DAS28 [21].

Оценка активности и ремиссии РА, вне зависимости от используемой шкалы, основывается на одних и тех же показателях — числе болезненных и припухших суставов, величине СОЭ или СРБ, а также субъективной оценке активности пациентом или врачом по визуальной аналоговой шкале. Каждый компонент используемых в современной клинической практике индексов активности может являться источником неточности. В частности, поскольку для пациента представляет сложность дифференцировать собственно РА и аккомпанирующую фибромиалгию, значения ЧБС и ООАБ могут оказаться завышены; сопутствующий воспалительный фенотип остеоартрита может влиять на оценку ЧПС и ЧБС; СОЭ и СРБ не являются специфичными для РА маркерами, кроме того, степень их снижения на фоне терапии некоторыми препаратами — ингибиторами интерлейкина-6 (ИЛ-6), ингибиторами фактора некроза опухоли — альфа (ФНО- α), ингибиторами JAK-киназы может не соответствовать степени клинического улучшения. [22] Наконец, качество оценки клинических проявлений и субъективной оценки активности в известной мере зависит от квалификации специалиста, проводящего такую оценку [23]

Многopараметрические индексы активности / Multiparametric activity indices

В рамках поиска объективного количественного метода измерения активности ревматоидного артрита разрабатывались многopараметрические индексы, использующие исключительно лабораторные показатели. Так, в 2013 году была опубликована работа [24], в которой были отобраны 12 биомаркеров (СРБ, интерлейкин-6, рецептор к ФНО 1 типа, эпидермальный фактор роста, васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, хрящевой гликопротеин-39, матриксные металлопротеиназы 1 и 3, сывороточный амилоидный белок А, лептин и резистин), определяемых в сыворотке крови с помощью коммерчески доступных наборов, и предложен индекс Multiparameter Disease Activity (MBDA), вычисляемый на их основе. Согласно данным метаанализа [25], значения MBDA могут использоваться для оценки активности РА и предсказания рентгенологического прогрессирования РА. В широкой клинической практике он в настоящий момент, однако, не используется. Исследователями из ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой был предложен другой набор биомаркеров: фактор роста фибробластов 2 (ФРФ2), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-15, ФНО- α . [26]. Внедрение в рутинную клиническую практику многopараметрических индексов, основанных на участвующих в основных

звеньях патогенеза РА биомаркерах, могло бы служить ценным дополнением к используемым в настоящий момент клинико-лабораторным индексам активности.

Лабораторные тесты как вспомогательный метод определения активности / Laboratory tests as an auxiliary method of activity evaluation

Рутинно определяемые показатели общего анализа крови не являются компонентами валидированных клинических индексов активности РА. Несмотря на это, они могут служить не только для контроля безопасности терапии, но для дополнительной оценки активности клиницистом. Так, анемия хронического воспаления является самым частым внесуставным проявлением ревматоидного артрита. Провоспалительные цитокины, задействованные в патогенезе РА, участвуют и в развитии анемии при ревматоидном артрите путём изменения метаболизма железа и подавления эритропоэза [27]. Анемический синдром ассоциируется с более тяжёлым течением РА [28]. Помимо этого, анемия может служить предиктором рентгенологической прогрессии, в том числе у пациентов, у которых вычисленное значение DAS28 соответствует ремиссии. [29]. Увеличение ширины распределения эритроцитов (RBC distribution width; RDW), определяемой гематологическими анализаторами автоматически, также коррелирует с повышенным уровнем СРБ и СОЭ в общей популяции [30], однако у пациентов с РА предсказательная ценность RDW в отношении других показателей активности РА оказывается невысокой [31, 32].

Потенциальным маркером воспаления при РА может являться изменение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (НЛЮ). Согласно данным метаанализов, увеличение этого показателя положительно коррелирует активностью РА [33, 34]. В исследовании на российской популяции обнаружена статистически значимая корреляция между НЛЮ и ЧПС, СРБ, СОЭ и DAS28-СОЭ. По данным того же исследования, величина НЛЮ, равная 2,1, обладает приемлемой специфичностью (77%) в отношении повышения СРБ при безусловной простоте расчёта [35].

Интерес для клинициста также может представлять увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛЮ). В вышеупомянутых метаанализах [33, 34], подтверждено повышение этого соотношения при РА. Кроме того, выявляется достоверное отличие величины ТЛЮ между пациентами с ремиссией и активным РА [36, 37]. ТЛЮ также может являться потенциально ценным маркером для выявления интерстициального поражения лёгких при РА [37].



Влияние инфекции COVID-19 на оценку течения ревматоидного артрита / The influence of COVID-19 on evaluation of rheumatoid arthritis activity

В свете пандемии COVID-19, клинический вызов представляет дифференциация проявлений активности непосредственно РА от многообразия симптомов, обусловленных инфекцией SARS-CoV-2. У 45% лиц, перенёсших COVID-19, симптомы персистируют в течение 4 месяцев и более (т.н. long-COVID, или постковид-19 синдром) [38]. У ряда пациентов после COVID-19 наблюдаются длительно сохраняющиеся клинические проявления, а также инструментальные, лабораторные и иммунологические нарушения, которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний [39, 40], в частности, РА. Кроме того, риск развития РА также увеличивается после перенесённой новой коронавирусной инфекции, что было показано на нескольких крупных когортах больных [41, 42].

Клиническими проявлениями, наиболее часто встречающимися при постковид-19 синдроме, являются артралгии, утомляемость и мышечная слабость [43, 44, 45]. Выраженность этих проявлений у пациента с РА напрямую повлияет на оценку пациента общей активности заболевания и ЧБС, являющиеся компонентами всех используемых в рутинной практике индексов активности РА, а также критериев ремиссии РА.

Значительное повышение острофазовых неспецифических маркеров системного воспаления (СОЭ и СРБ), входящих в индексы активности РА, также в ряде случаев не позволяют чётко разграничить наличие активного иммуновоспалительного процесса при РА от постковид-19 синдрома. По данным метаанализа [46], степень увеличения СОЭ коррелирует с тяжестью острой коронавирусной инфекции. У пациентов с постковид-19 синдромом, по данным систематического обзора, также длительно достоверно повышены значения СОЭ, в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) [38]. Повышение (более 10 мг/л) СРБ служит неблагоприятным прогностическим критерием в острую стадию COVID-19 [47]. В систематическом обзоре также доказано длительное увеличение концентрации СРБ у пациентов с постковид-19 синдромом, в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) и полностью выздоровевшими пациентами [38]. Уровень СРБ постепенно снижается в течение года после перенесённой инфекции COVID-19, но, как правило, не возвращается к референсным значениям [48].

Рассмотренные ранее показатели ОАК, потенциально информативные для клинициста в контексте активности РА, претерпевают сходные с РА

изменения при острой фазе COVID-19 и при постковид-19 синдроме. Так, по данным метаанализа, при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции снижаются уровень эритроцитов и гемоглобина, и повышается RDW [49]. Что касается RDW, более высокие его значения ассоциируются с тяжестью течения инфекции COVID-19 и смертностью от неё [50]. В упомянутом ранее систематическом обзоре показано снижение уровня гемоглобина у пациентов с постковидным синдромом в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) и выздоровевшими после острой инфекции пациентами [38]. Нейтрофилия, лимфопения и повышение НЛО ассоциируются с более тяжёлым течением коронавирусной инфекции [47, 51, 52]. Применимость НЛО в качестве маркера постковидного синдрома ещё предстоит выяснить; по данным систематического обзора, при постковид-19 синдроме отмечается повышение уровня лимфоцитов [53].

Многопараметрические индексы активности ревматоидного артрита, по всей видимости, также подвержены влиянию постковид-19 синдрома. В настоящий момент нет данных об опыте применения таких индексов у пациентов с РА и постковид-19 синдромом, а также динамике изменения значения этих индексов у пациентов, полностью выздоровевших после острой фазы новой коронавирусной инфекции или имеющих постковид-19 синдром. Однако, согласно данным систематического обзора, при постковид-19 синдроме наблюдается увеличение концентрации СРБ, ФНО, ИЛ-6 и ВЭФР в сыворотке крови [38], являющихся компонентами существующих многопараметрических индексов. В отсутствие исследований, резонно предположить, что значения этих индексов могут повышаться у пациентов РА и постковид-19 синдромом.

Обсуждение / Discussions

Проблема ранней диагностики и прогнозирования развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) после инфекции COVID-19, ревматологических симптомов постковид-19 синдрома и дифференциальной диагностики между ними остаётся одной из центральных в современной ревматологии и имеет общемедицинское значение [40]. В настоящий момент в руках клиницистов отсутствуют достоверные методы дифференциации между активностью собственно РА и проявлениями постковид-19 синдрома. Во многом это объясняется схожестью патогенетических механизмов иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в частности РА, и новой коронавирусной инфекции [40]. Вопрос самой необходимости такой дифференциации также остаётся дискуссионным — возможно, динамика суставных



и лабораторных проявлений РА при постковид-19 синдроме является частью общего для них патогенетического континуума?

При ИВРЗ пост-ковид-19 синдром вносит дополнительные вопросы теоретического и клинического характера в такие фундаментальные понятия в ревматологии, которые широко обсуждались ранее при РА [54], как определение «ремиссия», её характеристики и типы, биомаркеры эффективности и резистентности к терапии. Поскольку большинство иммунологических лабораторных тестов имеют недостаточную специфичность, назначение и оценку результатов лабораторных исследований следует проводить в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического исследования больных.

Следует учитывать и степень выраженности (превышение верхнего или нижнего значения) отклонения каждого показателя от референсных значений. Важную роль имеет унификация про-

водимых исследований между лабораториями. Правильная интерпретация полученных данных во многом зависит от знаний врачей, подробной и всесторонней оценки клинической картины, сбора анамнеза, знаний о возможностях современной лабораторной диагностики и совместной работы со специалистами в этой области.

Заключение / Conclusion

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, имеет сходные патогенетические механизмы с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, а её клинические и лабораторные последствия в виде постковид-19-синдрома, затрудняют оценку активности РА с использованием существующих индексов активности, что ставят вопрос о необходимости принимать их во внимание при оценке эффективности и выборе тактики лечения пациента с ревматоидным артритом. Необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коновалов Кирилл Михайлович — аспирант кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: k.koshkasa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-6641-7544

Баранов Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

РИНЦ SPIN-код: 4497–7008

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

ABOUT THE AUTHORS

Kirill M. Konovalev — Postgraduate of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: k.koshkasa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-6641-7544

Andrey A. Baranov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

RSCI SPIN-code: 4497–7008



Лапкина Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: lanaal@rambler.ru
ORCID: 0000-0003-2692-399X

Абайтова Наталья Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nabaitova1922@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8846-0401

Борисова Ольга Львовна — к. б. н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: oligabl67@gmail.com
ORCID: 0009-0000-1247-1000

Natalia A. Lapkina — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: lanaal@rambler.ru
ORCID: 0000-0003-2692-399X

Natalia E. Abaytova — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nabaitova1922@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8846-0401

Olga L. Borisova — Candidate of Biological Sciences, Assistant of Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: oligabl67@gmail.com
ORCID: 0009-0000-1247-1000

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259 [Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. Nasonov EL, Lila AM. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5):4–7. (In Russ.)].
2. Плахова А.О., Сорочкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах. *Современная ревматология*. 2025;19(1):7–11. doi.org/10.14412/1996-7012-2025-1-7-11 [Plakhova AO, Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis, its prevalence and incidence in different countries. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):7–11. (In Russ.)].
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.)].
4. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–959. doi:10.1136/annrheumdis-2016-21060.
5. Kirwan JR, Chaput de Saintonge DM, Joyce CRB, et al. Clinical judgement in rheumatoid arthritis. I. Rheumatologists' opinions and the development of 'paper patients'. *Ann Rheum Dis*. 1983;(42):644–647. doi.org/10.1136/ard.42.6.644.
6. Муравьев Ю.В. Дискуссионные вопросы отечественной классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(2):80–83. doi.org/10.14412/1995-4484-2007-843 [Muravyev YV. Discussion questions of national classification of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(2):80–83. (In Russ.)].
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;(36):729–740. doi.org/10.1002/art.1780360601.
8. van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916–920. doi.org/10.1136/ard.49.11.916.
9. Lansbury J. Numerical method of evaluating the status of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;(16):101–107.
10. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment

- of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968;(7):393-406.
11. Hart LE, Tugwell P, Buchanan WW, et al. Grading of tenderness as a source of interrater error in the Ritchie articular index. *J Rheumatol.* 1985;12(4):716-717.
 12. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, et al. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum.* 1987;(30):618-623. doi.org/10.1002/art.1780300603.
 13. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32(7):589-594. doi.org/10.1093/rheumatology/32.7.589.
 14. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi.org/10.1002/art.1780380107.
 15. Fransen J, Welsing PM, De Keijzer RM, et al. Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004;62(Suppl 1):151.
 16. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-257. doi.org/10.1093/rheumatology/keg072.
 17. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):796-806. doi.org/10.1186/ar1740.
 18. Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. Клиническая классификация ревматоидного артрита (проект для обсуждения). *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(2):83-84. doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1534 [Balabanova RM, Olyunin YA. Clinical classification of rheumatoid arthritis (project for discussion). *Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(2):83-84. (In Russ.)].
 19. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Ассоциация ревматологов России, 2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения 09.01.2025) [Clinical guidelines of the Russian Federation 2024: Rheumatoid Arthritis, The Association of Rheumatologists of Russia, retrieved 09.01.2025, from https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3].
 20. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-586. doi.org/10.1002/art.30129.
 21. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:74-80. doi:10.1136/ard-2022-223413.
 22. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi.org/10.1136/ard-2022-223356.
 23. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):72-78. doi.org/10.14412/1995-4484-2014-72-78 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):72-78. (In Russ.)].
 24. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a Multi-Biomarker Disease Activity Test for Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635. doi.org/10.1371/journal.pone.0060635.
 25. Meznerics FA, Kemény LV, Gunther E, et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(6):2048-2059. doi.org/10.1093/rheumatology/keac715.
 26. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н. и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):591-595. doi.org/10.14412/1995-4484-2015-591-595 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-595. (In Russ.)].
 27. Song SNJ, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R141. doi.org/10.1186/ar4323.
 28. Сизиков А.Э., Гельфгат Е.Л., Коненкова Л.П., и др. Взаимосвязь анемии с клинико-лабораторными показателями активности воспалительного процесса у больных ревматоидным



- артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(5):18-23. doi.org/10.14412/1995-4484-2007-16 [Sizikov AE, Gelfgat EL, Konenkova LP, et al. Relationship of anemia with clinicolaboratory measures of inflammation activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):18-23. (In Russ.)].
29. Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardized disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;(73):691–696. doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202709.
30. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):628–632. doi.org/10.5858/133.4.628.
31. Remalante PPM, Salido EO, Penserga EG, et al. Red cell distribution width and neutrophil–lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;(40):1631–1637. doi.org/10.1007/s00296-020-04685-3.
32. Kushwaha S, Kaushik R, Kakkar R, et al. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2023;61(1):13-20. doi.org/10.5114/reum/161286.
33. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(1):e13037. doi.org/10.1111/eci.13037.
34. Lee YH. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and rheumatoid arthritis and their correlations with the disease activity: A meta-analysis. *J Rheum Dis*. 2018;25:169-178. doi.org/10.4078/jrd.2018.25.3.169.
35. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Глухова С.И. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):52–56. doi.org/10.47360/1995-4484-2022-52-56 [Muravyov YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):52–56. (In Russ.)].
36. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:731-735. doi.org/10.1111/1756-185X.12582.
37. Chen Q, Chen DY, Xu XZ, et al. Platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios as biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Med Sci Monit*. 2019;25:6474-6481. doi.org/10.12659/MSM.916583.
38. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988. doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988.
39. Белов Б.С., Ли́ла А.С. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;(1):31–36. doi.org/10.47360/1995-4484-2021-31-36 [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31-36. (In Russ.)].
40. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54. doi.org/10.47360/1995-4484-2024-32-54 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54. (In Russ.)].
41. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;(56):101783 doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783.
42. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2905-2914. doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0.
43. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
44. Hoshijima H, Mihara T, Seki H, et al. Incidence of long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection related to pain and other symptoms: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2023;18(11):e0250909. doi.org/10.1371/journal.pone.0250909.
45. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4):601-615. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
46. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-474. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055
47. Huang I, Pranata R, Lim MA, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe

- coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi.org/10.1177/1753466620937175.
48. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol.* 2022;13:920627. doi.org/10.3389/fimmu.2022.920627.
 49. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):763-773. doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5.
 50. Zinellu A, Mangoni AA. Red Blood Cell Distribution Width, Disease Severity, and Mortality in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(2):286. doi.org/10.3390/jcm10020286.
 51. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020008. doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217.
 52. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14596. doi.org/10.1111/ijcp.14596.
 53. Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi.org/10.1002/rmv.2424.
 54. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 3:263-271. doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363-271 (In Russ.).].



Латентная туберкулёзная инфекция в детской популяции при отсутствии контактов: проспективное контролируемое исследование

Салова А. Л., Челнокова О. Г., Мозжухина Л. И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) представляет глобальную медицинскую проблему, затрагивая 25% населения мира с ежегодной регистрацией 1,2 миллиона случаев туберкулёза у детей до 15 лет.

Цель исследования. Определить особенности соматического статуса у детей с ЛТИ без выявленных контактов с больными туберкулёзом МБТ+.

Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое исследование 40 детей в возрасте 8–17 лет (основная группа 20 детей с ЛТИ без контактов с больными туберкулёзом и 20 детей группа сравнения без ЛТИ).

Результаты. У детей с ЛТИ выявлено снижение фагоцитарной активности лейкоцитов на 30% относительно нормы, частые респираторные инфекции (89%), множественные коморбидные нарушения: ожирение 2-й степени (50% против 10% в контроле), дисплазия соединительной ткани (40% против 10%), аллергические заболевания (60%), кариес и афтозные стоматиты (34% против 8,5%). Высокие титры антител к лямблиям (в 3,2 раза выше контроля) способствуют супрессии иммунного ответа, создавая условия для персистенции *M. tuberculosis*. Первичное инфицирование МБТ у детей с ЛТИ в 60% случаев происходило до 3 лет, в контрольной группе — только у 10%. Несмотря на длительную противотуберкулёзную химиотерапию, положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным сохранялась у 90% детей с ЛТИ.

Выводы. Дети с ЛТИ без контактов представляют группу с уникальным иммуно-метаболическим профилем, требующую персонализированного подхода, расширенного календаря прививок и междисциплинарного диспансерного наблюдения не менее 5 лет для снижения рисков развития активного туберкулёза и коррекции коморбидных состояний.

Ключевые слова: латентная туберкулёзная инфекция; дети; контакты; факторы риска; фагоцитарная активность; коморбидность

Для цитирования: Салова А. Л., Челнокова О. Г., Мозжухина Л. И. Латентная туберкулёзная инфекция в детской популяции при отсутствии контактов: проспективное контролируемое исследование. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):59–63. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0082>. EDN: JRIQBA.

Поступила: 15.02.2025. **В доработанном виде:** 16.03.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Latent tuberculosis infection in the pediatric population without contact: a prospective controlled study

Alexandra L. Salova, Olga G. Chelnokova, Lidiya I. Mozzhukhina

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Background. Latent tuberculosis infection (LTBI) represents a global medical problem, affecting 25% of the world's population with an annual registration of 1.2 million cases of tuberculosis in children under 15 years of age.

Objective. To determine the features of the somatic status in children with LTBI without identified contacts with tuberculosis patients who are MbT+.

Materials and methods. A prospective controlled study of 40 children (20 children with LTBI without contacts with tuberculosis patients and 20 without LTBI (control)) aged 8–17 years was conducted.

Results. Children with LTBI showed a 30% decrease in the phagocytic activity of leukocytes relative to the norm, frequent respiratory infections (89%), and multiple comorbid disorders: grade 2 obesity (50% versus 10% in the control), connective tissue dysplasia (40% versus 10%), allergic diseases (60%), dental caries and aphthous stomatitis (34% versus 8.5%). High

titers of antibodies to *Giardia* (3.2 times higher than control) contribute to the suppression of the immune response, creating conditions for the persistence of *M. tuberculosis*. Primary tuberculosis infection in children with LTBI occurred before the age of 3 years in 60% of cases, whereas in the control group, it occurred only in 10%. Despite long-term anti-tuberculosis chemotherapy, a positive reaction to the Diaskin test persisted in 90% of children with LTBI, which is associated with the formation of resident memory T-cells.

Conclusions. Children with LTBI without contacts represent a group with a unique immuno-metabolic profile requiring a personalized approach, an expanded vaccination schedule, and interdisciplinary follow-up for at least 5 years to reduce the risks of developing active tuberculosis and correct comorbid conditions.

Keywords: latent tuberculosis infection; children; contacts; risk factors; phagocytic activity; comorbidity

For citation: Salova AL, Chelnokova OG, Mozzhukhina LI. Latent tuberculosis infection in the pediatric population without contact: a prospective controlled study. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):59–63. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0082>. EDN: JRIQBA.

Received: 15.02.2025. **Revision received:** 16.03.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Актуальность / Relevance

Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую около 25% населения мира. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 1,2 млн случаев туберкулёза у детей младше 15 лет, при этом смертность достигает 200 000 случаев. Детская популяция характеризуется повышенным риском перехода ЛТИ в активную форму туберкулёза, что обусловлено особенностями иммунного ответа на микобактерии туберкулёза (МБТ) [1, 2, 3]. Современные исследования показывают, что риск реализации ЛТИ в локальную форму туберкулёза составляет 5–10% в течение жизни, причём наибольший риск наблюдается в первые 2–5 лет после инфицирования [4, 5]. У детей этот риск выше из-за незрелости иммунной системы, однако у значительной части пациентов с ЛТИ отсутствуют явные эпидемиологические связи. Латентная туберкулёзная инфекция представляет собой состояние иммунного ответа на антигены МБТ, указывающие на их размножение в организме, в отсутствие клинических и рентгенологических признаков активного туберкулёза [6, 7]. В целях снижения глобальной заболеваемости туберкулёзом необходимо уделять внимание не только профилактике и лечению, но и прогнозированию ЛТИ у детей.

Латентная туберкулёзная инфекция у детей, не имеющих документально подтверждённых контактов с больными туберкулёзом, представляет собой уникальную клинико-иммунологическую проблему. Эти дети редко реализуют активный туберкулёз, однако имеют специфические соматические и иммунологические особенности, которые требуют особого подхода к диспансерному наблюдению и профилактике. В литературе не описаны особенности ведения этой группы детей педиатром на амбулаторном этапе, поэтому данное исследование имеет важное научное и практическое значение.

Цель исследования / Objective

Определить особенности соматического статуса у детей с ЛТИ без выявленных контактов с больными туберкулёзом.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное контролируемое исследование с участием 40 детей (июнь 2024 г.), наблюдающихся в детских поликлиниках г. Ярославля. Основную группу составили 20 пациентов с верифицированной ЛТИ без подтверждённых контактов с больными туберкулёзом, контрольную — 20 детей без ЛТИ. Возрастной диапазон приходился на 8–17 лет (медиана 15 лет). Диагноз «латентная туберкулёзная инфекция» выставлялся на основании утверждённых клинических рекомендаций при наличии положительного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест®), при отсутствии изменений на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и других локальных проявлений туберкулёза. Дети были обследованы при помощи клинико-анамнестического метода, иммунологических тестов в виде оценки фагоцитарной активности лейкоцитов, серологической диагностики (определение IgG к *T. canis*, *A. lumbricoides*, суммарных антител к *G. lamblia*).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Stattech (Казань) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. От всех родителей/законных представителей получено информированное согласие на участие детей в исследовании. Соблюдена конфиденциальность персональных данных участников исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 70 от 16.09.2024 г.).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Все пациенты из основной группы с ЛТИ находились под наблюдением фтизиатра на протяжении 4–5 лет и получали противотуберкулёзную химиотерапию согласно действующим клиническим рекомендациям 3–6 месяцев. Несмотря на проведённое лечение, лишь у половины детей с ЛТИ размеры реакций на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) после превентивной химиотерапии снизились на 2 мм и более. При этом лишь у 10% пролеченных, реакция на Диаскинтест® изменилась с положительной на отрицательную. За время наблюдения у фтизиатра у этих детей не было отмечено ни одной локальной формы туберкулёза. Это может косвенно говорить о том, что на возникновение положительных реакций на пробу с АТР при отсутствии активного туберкулёза может влиять множество как специфических, так и неспецифических факторов. Полученные наблюдения в виде сохранения положительных проб с АТР на протяжении нескольких лет можно объяснить формированием резидентных Т-клеток памяти, реагирующих на антигены CFP-10/ESAT-6 даже при отсутствии активной репликации *M. tuberculosis*, хронической антигенной стимуляцией за счёт персистирующих деградированных микобактериальных частиц в лимфоидной ткани, и дисфункцией фагоцитов, приводящей к неполному клиренсу патогена и поддержанию латентного резервуара. Фагоцитарная активность лейкоцитов была исследована у 30 детей, у 15 детей с ЛТИ из основной группы и 15 детей из группы контроля. Все результаты нашли отражение в таблице.

Таблица. Фагоцитарная активность лейкоцитов у детей с латентной туберкулёзной инфекцией и в группе контроля, %
Table. Phagocytic activity of leukocytes in children with latent tuberculosis infection and in the control group, %

Показатель	Основная группа — дети с ЛТИ (n=15)	Группа — контроль (n=10)
Фагоцитарная активность лейкоцитов	59–71*	80–89

Примечание: * — отмечена достоверная разница по сравнению с группой контроля при значении $p=0,01$.
Note: * — a significant difference compared to the control group at a value of $p=0.01$.

Как видно из таблицы, фагоцитарная активность у детей с ЛТИ была на 30% ниже по сравнению с детьми группы контроля.

При изучении неспецифических факторов, было выявлено, что детей из основной группы можно отнести к группе «детей с рекуррентными

респираторными заболеваниями» (более 8 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в год) в 89% случаев, что также связано с нарушением фагоцитарной активности лейкоцитов ($p=0,05$). Были обнаружены коморбидные нарушения как маркеры иммунной дисрегуляции: у 60% детей с ЛТИ выявлены сочетанные соматические патологии. Ожирение 2-й степени у детей основной группы (50% случаев против 10% в группе контроля) сопровождается гиперпродукцией лептина, ингибирующего дифференцировку Th1-лимфоцитов, критичных для контроля МБТ ($p=0,04$). Наличие ожирения коррелирует с размером реакции на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным ($r=0,72$). Данные отражены на рисунке.

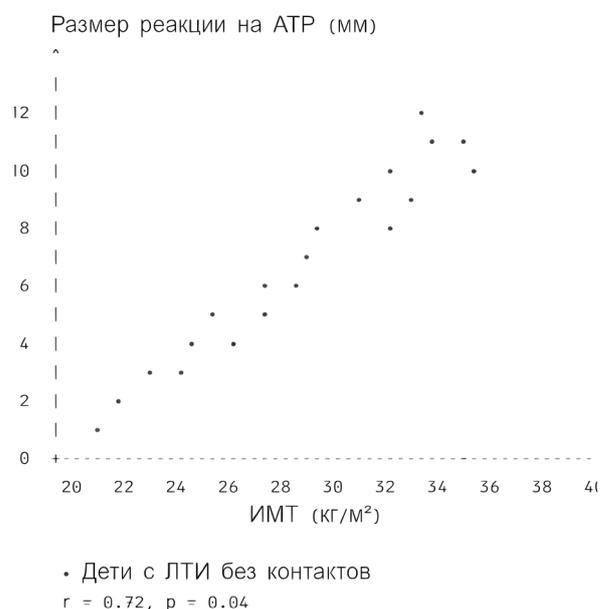


Рис. Взаимосвязь ожирения и реакции на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным у детей с латентной туберкулёзной инфекцией
Fig. The relationship between obesity and the reaction to a test with a recombinant tuberculosis allergen in children with latent tuberculosis infection

Дисплазия соединительной ткани (миопия, плоскостопие) связана с дефектами коллагена IV типа, нарушающими барьерную функцию альвеоларно-капиллярной мембраны и миграцию фагоцитов, встречалась у детей с ЛТИ в 40% против 10% в группе контроля ($p=0,05$). Кариес и афтозные стоматиты (34% случаев против 8,5%) в группе детей с ЛТИ свидетельствуют о хроническом дефиците кальция и витамина D, снижающем экспрессию кателицидина — ключевого пептида противомикробной защиты ($p=0,003$). Аллергические заболевания у 60% детей с ЛТИ (в 2 раза чаще, чем в контроле) сопровождаются Th2-сдвигом, ограничивающим эффективность противотуберкулёзного

иммунитета ($p=0,05$). Паразитарные коинфекции могут выступать как модуляторы иммунного ответа. Высокие титры антител к лямблиям (в 3,2 раза выше контроля) индуцируют IL-10-зависимую супрессию Th1-ответа, создавая микроокружение для персистенции МБТ ($p=0,004$). При этом гельминтозы снижают эффективность БЦЖ-вакцинации за счёт подавления CD40L-опосредованной презентации антигена, что подтверждается полученными данными при изучении специфических факторов риска ЛТИ.

Неэффективная вакцинация против туберкулёза (отсутствие рубчика после БЦЖ-М) отмечалась у 10% детей в группе ЛТИ, что в 2 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,001$). Первичное инфицирование МБТ у детей с ЛТИ в 60% случаев происходило в возрасте до 3 лет, в то время как в контрольной группе только в 10% случаев дети инфицировались в раннем возрасте ($p=0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее первичное инфицирование МБТ и неэффективная вакцинация БЦЖ-М являются значимыми факторами риска развития ЛТИ у детей. Ожирение, частые респираторные инфекции, заболевания глаз и опорно-двигательного аппарата могут повышать риск развития ЛТИ. Наличие высокого титра антител к лямблиям и снижение фагоцитарной активности лейкоцитов могут указывать на нарушение иммунного ответа у детей с ЛТИ.

Дети с ЛТИ без явных контактов представляют собой группу с уникальным иммуно-метаболическим профилем, где персистенция микобактериальных антигенов сочетается с коморбидными нарушениями. На основании полученных результатов,

можно предположить, что сохранение положительных проб с АТР у детей без установленных контактов с больными туберкулёзом, отражает особенности иммунологических реакций, а не активную инфекцию. Это требует перехода от стандартизированных схем наблюдения детей с ЛТИ к персонализированному подходу.

На основании полученных данных можно заключить, что дети с ЛТИ требуют индивидуального расширенного календаря прививок: пневмококковая конъюгированная вакцина (PCV13) — для повышения фагоцитарного индекса на 30% через 6 месяцев после введения. Инактивированная полиомиелитная вакцина — обязательна при сопутствующем гельминтозе для предотвращения вакциноассоциированного паралича. Противогриппозная вакцина рекомендуется ежегодно для снижения частоты респираторных инфекций. Диспансерное наблюдение за детьми с ЛТИ должно продолжаться не менее 5 лет и включать междисциплинарный подход. Фтизиатром ребёнок должен наблюдаться ежеквартально в первые 2 года, далее ежегодно до 5 лет при сохранении реакции на пробу с АТР ≥ 6 мм. Педиатром ежемесячно должна проводиться оценка антропометрических параметров (индекс массы тела, скорость роста) и коррекция витаминно-минерального статуса.

Выводы / Conclusion

Полученные результаты расширяют существующие представления о факторах риска развития ЛТИ у детей. Выявленные закономерности могут быть использованы для разработки индивидуальных прогностических моделей и оптимизации профилактических мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данное исследование выполнено при грантовой поддержке ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

This study was carried out with the grant support of the Yaroslavl State Medical University.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салова Александра Леонидовна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ИНПО, кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: domalexandra@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7315-3831

РИНЦ SPIN-код: 1489-9975

Челнокова Ольга Германовна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: chelnokova@bk.ru

ORCID: 0000-0002-8774-5990

РИНЦ SPIN-код: 8133-9007

Мозжухина Лидия Ивановна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mli1612@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2153-8662

РИНЦ SPIN-код: 2827-3477

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra L. Salova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics of the IPO, Department of Phthysiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: domalexandra@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7315-3831

RSCI SPIN-code: 1489-9975

Olga G. Chelnokova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Phthysiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: chelnokova@bk.ru

ORCID: 0000-0002-8774-5990

RSCI SPIN-code: 8133-9007

Lidiya I. Mozzhukhina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mli1612@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2153-8662

RSCI SPIN-code: 2827-3477

Список литературы / References

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(1):1-11. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(22), 2127-2135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>
4. Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулёзная инфекция и остаточные посттуберкулёзные изменения у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 16(6):1817. [Tyulkova T.Y., Mezentseva A.V. Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children. *Current Pediatrics*. 2017;16(6):452-456. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i6.1817>]
5. Богородская Е.М. Диагностика латентной туберкулёзной инфекции в различных клинических ситуациях. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*. 2024; 2:3-5. [Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I. Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2024;12(2):43-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-43-52>]
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулёзную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулёз и болезни легких*. 2020;98(1):14-22. [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>]
7. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Скачкова Е.И., Стерликов С.А. Распространение туберкулёза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(2):115-122. [Mikhailova Yu.V., Son I.M., Skachkova E.I., Sterlikov S.A. The spread of tuberculosis among children and adolescents in the Russian Federation (analysis of official statistics). *Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine*. 2019;27(2):115-122. (In Russ.)]



Динамика специфического иммунного ответа и аутоантител на фоне вакцинации Гам-КОВИД-Вак у здоровых лиц молодого возраста

Баранов А. А.¹, Речкина О. П.¹, Бородина М. А.¹, Березин П. Н.², Золотавкина С. С.¹, Савельев Ю. А.¹, Вэрэш В. И.¹, Смирнова А. В.¹, Кузнецова Е. Д.¹, Воронцова И. М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² АО «Р-Фарм», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) затронула все страны мира и вновь привлекла внимание к проведению своевременных методов профилактики вирусных инфекций, посредством специфической иммунизации широких слоев населения. Однако остаются до конца не ясными ряд вопросов, связанных с безопасностью применения вакцин, выработкой после иммунизации аутоантител.

Цель исследования. Оценить динамику формирования специфического иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2, выработку аутоантител и взаимосвязи между ними при вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у здоровых лиц молодого возраста.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 45 практически здоровых студента, полностью прошедших на базе медицинского центра вуза вакцинацию двумя компонентами вакцины Гам-КОВИД-Вак и осуществивших 3 визита в центр для наблюдения. Среди них было 32 женщины (71,0%) и 13 мужчин (29,0%) в возрасте от 19 до 28 лет, медиана возраста составила 23,00 [22,00;24,00] года. Всем обучающимся в динамике проводили определение IgG и IgM антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ, а также IgG антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дсДНК) наборами (Векто-dsДНК-IgG) компании АО «Вектор-Бест» (Россия). У 29 человек трижды исследовали концентрацию IgM и IgG антител к кардиолипину (IgM аКЛ, IgG аКЛ) методом ИФА (наборы компании ORGenTec Diagnostika, Германия). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты. У обследованных лиц до вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак уровень IgM SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2 был низким и находился в пределах референсных значений. После введения первого компонента вакцины уровень IgM SARS-CoV-2 достоверно повысился, в сравнении с периодом до вакцинации (КП: 0,28 [0,17;1,25] у. е. и 0,07 [0,04;0,09] у. е., соответственно, $p < 0,001$). Он оставался значимо высоким, в сравнении с исходным периодом, и после 2-го этапа вакцинации (КП: 0,13 [0,07;0,37] у. е., $p < 0,001$), но претерпел существенное снижение после введения второго компонента вакцины, в сравнении данными после первого этапа ($p < 0,01$). После первого этапа вакцинации у 14 (31,11%) человек КП для IgM SARS-CoV-2 превышал значения 1,1 у. е., но после второго этапа его частота уменьшилась до 11,11%. После введения первого компонента вакцины, по сравнению с исходным периодом, отмечалось резкое увеличение концентрации IgG SARS-CoV-2 (КП: 10,24 [6,78;12,44] у. е. и 0,06 [0,05;0,11] у. е., соответственно, $p < 0,001$), так и встречаемости их высоких значений. Частота выявления IgG SARS-CoV-2 (КП: более 1,1 у. е.) после вакцинации первым компонентом составила 91,11%, а, после введения второго компонента она достигла 100,0%. После введения первого компонента вакцины у мужчин, в сравнении с женщинами, обнаружено достоверно более высокий уровень IgG антител к SARS-CoV-2 (КП 12,44 [10,24;15,78] у. е. и КП 9,75 [4,50;11,95] у. е., соответственно, $p < 0,01$). У женщин после 2-го этапа вакцинации, в сравнении с лицами противоположного пола, имело место значимое увеличение уровня IgG аКЛ (1,41 [1,02;1,62] GPL Е/мл и 1,00 [0,87;1,32] GPL Е/мл, соответственно, $p < 0,05$), а также тенденция к повышению концентрации IgG анти-дсДНК и IgM аКЛ ($p > 0,05$). Значения IgG анти-дсДНК до вакцинации и после введения первого компонента вакцины достоверно не различались ($p > 0,05$). Однако, после второго этапа уровень IgG анти-дсДНК увеличился и практически достиг значимых различий с первоначальным ($p = 0,05$). Концентрация IgG аКЛ увеличивалась, достигнув значимых различий после проведения второго этапа вакцинации, в сравнении с периодом до нее (1,37 [1,02;1,51] GPL Е/мл и 1,00 [0,81;1,40] GPL Е/мл, соответственно, $p < 0,05$). Только у женщин после введения первого или второго компонентов препарата выявлены в низком титре IgM аКЛ и IgG анти-дсДНК. IgG аКЛ не были выявлены ни в одном случае.

Выводы. У мужчин и женщин молодого возраста эффективно формируется специфический противовирусный иммунный ответ при вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак. Он более выражен у мужчин, чем у женщин, особенно после введения первого компонента вакцины, но не связан с выработкой отдельных типов аутоантител, характерных для иммуновоспалительных ревматических заболеваний. У женщин после вакцинации в отдельных случаях имеет место индукция синтеза IgG анти-дсДНК или IgM аКЛ, но их концентрация низкая и носит транзитный характер.

Ключевые слова: вакцинация; вакцина; Гам-КОВИД-Вак; Спутник V; антитела к SARS-CoV-2; аутоантитела

Для цитирования: Баранов А. А., Речкина О. П., Бородина М. А., Березин П. Н., Золотавкина С. С., Савельев Ю. А., Вэрэш В. И., Смирнова А. В., Кузнецова Е. Д., Воронцова И. М. Динамика специфического иммунного ответа и аутоантител на фоне вакцинации Гам-КОВИД-Вак у здоровых лиц молодого возраста. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):64–76. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0083>. EDN: LXXRDL.

Поступила: 17.02.2025. **В доработанном виде:** 19.03.2025. **Принята к печати:** 20.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Dynamics of specific immune response and autoantibodies against the background of vaccination with the Gam-COVID-Vac in healthy young individuals

Andrey A. Baranov¹, Olga P. Rechkina¹, Maria A. Borodina¹, Pavel N. Berezin²,
Svetlana S. Zolotavkina¹, Yury A. Savelev, Vlasta I. Veresh¹, Vlasta I. Smirnova¹,
Elena D. Kuznetcova¹, Inessa M. Vorontsova¹

¹ Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russian Federation

² R-Pharm JSC, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. The Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic has affected all countries of the world and has renewed attention to the timely prevention of viral infections through specific immunization of the general population. However, some issues related to the safety of vaccine administration and the production of autoantibodies after immunization remain unclear.

Objective. To evaluate the dynamics of the formation of a specific immune response to the SARS-CoV-2 virus, autoantibody production and interrelationships between them during vaccination with Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in healthy young adults.

Material and methods. The retrospective study included 45 practically healthy students who were fully vaccinated with two components of Gam-COVID-Vac at the university medical center and made 3 follow-up visits to the center. There were 32 females (71.0%) and 13 males (29.0%) aged 19 to 28 years, with a median age of 23.00 [22.00;24.00] years. All trainees were analyzed for IgG and IgM antibodies to SARS-CoV-2 in serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using SARS-CoV-2-IgG-IgM-IFA-BEST and SARS-CoV-2-IgM-IFA-BEST test systems, as well as IgG antibodies to double-helix deoxyribonucleic acid (anti-dsDNA) using kits (Vecto-dsDNA-IgG) of Vector-Best JSC (Russia). The concentration of IgM and IgG antibodies to cardiolipin (IgM aCL, IgG aCL) by the ELISA method (kits of ORGenTec Diagnostika, Germany) was investigated three times in 29 patients. Statistical processing of the results was performed using the generally accepted methods of parametric and nonparametric analysis.

Results. In the examined individuals before vaccination with Gam-COVID-Vac, the levels of IgM SARS-CoV-2 and IgG SARS-CoV-2 were low and within the reference values. After administration of the first component of the vaccine, the level of IgM SARS-CoV-2 increased significantly compared with the period before vaccination (KP: 0.28 [0.17;1.25] u.u. and 0.07 [0.04;0.09] u.u., respectively, $p < 0.001$). It remained significantly high, compared to baseline, after stage 2 vaccination (KP: 0.13 [0.07;0.37] u.u., $p < 0.001$), but underwent a significant decrease after administration of the second vaccine component, compared to the data after stage 1 ($p < 0.01$). After the first stage of vaccination, the KP for IgM SARS-CoV-2 exceeded values of 1.1 cfu in 14 (31.11%) individuals, but decreased to 11.11% after the second stage. After administration of the first vaccine component, compared with the baseline period, there was a dramatic increase in both the concentration of IgG SARS-CoV-2 (KP: 10.24 [6.78;12.44] u.u. and 0.06 [0.05;0.11] u.u., respectively, $p < 0.001$) and the occurrence of their high values. The detection rate of SARS-CoV-2 IgG (KP: greater than 1.1 u.u.) after vaccination with the first component was 91.11%, and after administration of the second component, it reached 100.0%. After administration of the first component of the vaccine, a significantly higher level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was found in men compared to women (KP 12.44 [10.24;15.78] u.u. and KP 9.75 [4.50;11.95] u.u., respectively, $p < 0.01$). In women, there was a significant increase in IgG aCL levels (1.41 [1.02;1.62] GPL U/mL and 1.00 [0.87;1.32] GPL U/mL, respectively, $p < 0.05$) and a trend toward higher IgG anti-dsDNA and IgM aCL concentrations ($p > 0.05$) after stage 2 vaccination compared with those of the opposite sex. IgG anti-dsDNA values before vaccination and after administration of the first component of the vaccine were not significantly different ($p > 0.05$). However, after the second step, the level of IgG anti-dsDNA increased and almost reached significant differences with the initial one ($p = 0.05$). The concentration of IgG aCL increased, reaching significant differences after the second-stage vaccination compared to before (1.37 [1.02;1.51] GPL U/mL and 1.00 [0.81;1.40] GPL U/mL, respectively, $p < 0.05$). Only in women, IgM aCL and IgG anti-dsDNA were detected in low titer after administration of the first or second components of the drug. IgG aCL were not detected in any case.

Conclusions. In men and women of young age, a specific antiviral immune response is effectively formed when vaccinated with the Gam-COVID Vac. It is more pronounced in men than in women, especially after administration of the first component of the vaccine, but is not associated with the production of certain types of autoantibodies characteristic of immunoinflammatory rheumatic diseases. In women after vaccination, in some cases there is induction of IgG anti-dsDNA or IgM aCL synthesis, but their concentration is low and transient.

Keywords: vaccination; Gam-COVID-Vac vaccine; Sputnik V; antibodies to SARS-CoV-2; autoantibodies

For citation: Baranov AA, Rechkina OP, Borodina MA, Berezin PN, Zolotavkina SS, Savelev JA, Veresh VI, Smirnova AV, Kuznetsova ED, Vorontsova IM. Dynamics of specific immune response and autoantibodies against the background of vaccination with the Gam-COVID-Vac in healthy young individuals. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):64–76. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0083>. EDN: LXXRDL.

Received: 17.02.2025. **Revision received:** 19.03.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Введение / Introduction

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2, затронула все страны мира и вновь привлекла внимание к проведению своевременных методов профилактики вирусных инфекций, посредством специфической иммунизация широких слоёв населения. Вакцинация представляет собой эффективный и безопасный метод борьбы с инфекционными заболеваниями [1]. С начала 2021 года в Российской Федерации во всех регионах страны стартовала массовая вакцинация граждан по стандартным операционным процедурам и порядкам её проведения, разработанных Министерством здравоохранения РФ [2].

В Российской Федерации (РФ) существует несколько вариантов вакцин против COVID-19, но чаще всего применялась двухкомпонентная вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [3]. Её эффективность против COVID-19 достаточно хорошо изучена и подтверждена как РФ [4, 5, 6], так и за рубежом [7, 8, 9]. Однако остаются до конца не ясными ряд вопросов, связанных с безопасностью её применения при иммуновоспалительных заболеваниях человека, частоты развития после иммунизации новых аутоиммунных болезней и выработки аутоантител [1, 3].

Зарегистрированы отдельные случаи дебюта аутоиммунных заболеваний у лиц, сделавших вакцинопрофилактику Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [10], а также выработки антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дсДНК) и фосфолипидам (аФЛ) [11], характерных для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, иммунотромбоза и акушерской патологии [12,13].

Цель исследования / Objective

Оценить динамику формирования специфического иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2, выработку аутоантител и взаимосвязи между ними при вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у здоровых лиц молодого возраста.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование является продолжением выпускных (дипломных) квалификационных работ Ю. А. Савельева, В. И. Вэрэш, выполненных под руководством профессора А. А. Баранова, темы которых были утверждены 15.11.2023 г. (протокол

№3) на совете лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

На основании Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2021 г. № 47н [14] и согласно инструкции вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [15] в период с марта по май 2021 года на базе медицинского центра ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (главный врач — М. А. Бородин) была организована вакцинация обучающихся вуза двухкомпонентной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Перед проведением вакцинации против COVID-19 лицу, подлежащему вакцинации, или его законному представителю разъяснялось необходимость проведения вакцинации, возможные поствакцинальные реакции и осложнения, выдавалась для заполнения анкета пациента и оформлялось информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с требованиями статьи 20 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», выдавалась памятка с информационным материалом.

В ретроспективное исследование было включено 45 практически здоровых студента, полностью прошедших на базе медицинского центра вуза вакцинацию двумя компонентами вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и осуществивших 3 визита в центр для наблюдения. Все обучающиеся перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и забора биологического материала. Среди них было 32 женщины (71,0%) и 13 мужчин (29,0%) в возрасте от 19 до 28 лет, медиана возраста составила 23,00 [22,00;24,00] года. Забор биологического материала на исследование осуществляли три раза: перед прививкой первым компонентом вакцины, через 3 недели после его введения (перед введением второго компонента) и через 3–4 недели после введения второго компонента.

Всем 45 персонам в динамике проводили определение IgG и IgM антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем D-5501 (SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ) и D-5502 (SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ) компании АО «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкции производителя. Результат исследования выражали в виде коэффициента позитивности (КП) в условных единицах (у.е.), положительным



считали результаты с КП более 1,1 у. е., отрицательным — при КП <0,8 у. е., сомнительным или пограничным, если 0,8 у. е. <КП < 1,1 у. е. Всем 45 обучающимся также три раза определяли IgG анти-дсДНК методом ИФА наборами компании АО «Вектор-Бест» (Россия) (Векто-dsДНК-IgG, А-8656). Согласно инструкции производителя референсные значения для IgG анти-дсДНК составили 0–25,0 МЕ/мл.

У 29 обучающихся — 23 женщины и 6 мужчин в возрасте от 20 до 26 лет, медиана возраста 23 года [21,00;24,00] также трижды исследовали концентрацию IgM и IgG антител к кардиолипину (IgM аКЛ, IgG аКЛ) методом ИФА. Использовали наборы компании ORGenTec Diagnostika (кат. номер: 416–5150, Германия). Согласно инструкции производителя референсные значения для IgM аКЛ составили 0–7,0 MPL Е/мл, а для IgG аКЛ — 0–10 GPL Е/мл. Оптическая плотность результатов ИФА считывалась на многофункциональном микропланшетном фотометре с 8-канальной оптической системой ImmunoChem-2100. Исследование проводилось в клинико-диагностической лаборатории ООО «Сеть», являющейся базой практики кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ЯГМУ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа, включая критерий Уилкоксона (парные выборки). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

У обследованных лиц до вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) уровень IgM SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2 был низким и находился в пределах референсных значений (см. табл. 1). КП ни в одном случае он не превышал значения 1,1 у. е., принятого, согласно инструкции производителя, в качестве показателя наличия специфических антител к SARS-CoV-2 в организме человека.

После введения первого компонента вакцины уровень IgM SARS-CoV-2 достоверно повысился, в сравнении с периодом до вакцинации (КП: 0,28 [0,17;1,25] у. е. и 0,07 [0,04;0,09] у. е., соответственно, $p < 0,001$). Он оставался значимо высоким, в сравнении с исходным периодом, и после 2-го этапа вакцинации (КП: 0,13 [0,07;0,37] у. е., $p < 0,001$), но претерпел существенное снижение после введения второго компонента вакцины, в сравнении данными

после первого этапа ($p < 0,01$). После первого этапа вакцинации у 14 (31,11%) человек КП для IgM SARS-CoV-2 превышал значения 1,1 у. е., но после второго этапа его частота уменьшилась до 11,11%.

После введения первого компонента вакцины, по сравнению с исходным периодом, отмечалось резкое увеличение концентрации IgG SARS-CoV-2 (КП: 10,24 [6,78;12,44] у. е. и 0,06 [0,05;0,11] у. е., соответственно, $p < 0,001$), так и встречаемости их высоких значений. Частота выявления IgG SARS-CoV-2 (КП: более 1,1 у. е.) после вакцинации первым компонентом составила 91,11%, а, после введения второго компонента она достигла 100,0%. Кроме того, после первого этапа вакцинации количество лиц, имеющих высокие (КП более 10,0 у. е.) значения IgG SARS-CoV-2 составило 26 (57,78%), а после второго увеличилось до 32 (71,11%). При этом медианы значений после первого и второго этапа вакцинации значимо не отличались между собой ($p > 0,05$).

До начала вакцинации не обнаружено корреляция между уровнем IgG и IgM антител к SARS-Cov-2 ($r=0,18$, $p=0,23$). После введения первого компонента она была значимой и составила ($r=0,53$, $p=0,0002$), а после второго — ($r=0,48$, $p=0,002$)

Значения IgG анти-дсДНК до вакцинации и после введения первого компонента вакцины достоверно не различались ($p > 0,05$). Однако, после второго этапа уровень IgG анти-дсДНК увеличился и практически достиг значимых различий с первоначальным ($p=0,05$). IgG анти-дсДНК в низкой концентрации были обнаружены у отдельных лиц (по 2,22%) после каждого этапа вакцинации.

В процессе вакцинации значения IgM аКЛ имели четкую тенденцию к увеличению, особенно после введения второго компонента, в сравнении с периодом до вакцинации, не достигая, однако значимых различий (0,91 [0,67;1,44] MPL Е/мл и 0,75 [0,44;1,50] MPL Е/мл, соответственно, $p=0,07$). Только в одном (3,45%) случае, после 1 введения первого компонента вакцины, были выявлены IgM аКЛ в низкой концентрации.

Концентрация IgG аКЛ также увеличивалась, достигнув значимых различий после проведения второго этапа вакцинации, в сравнении с периодом до неё (1,37 [1,02;1,51] GPL Е/мл и 1,00 [0,81;1,40] GPL Е/мл, соответственно, $p < 0,05$). Однако, ни у одного из обследованных лиц значения IgG аКЛ не превышали верхнюю границу (10 GPL Е/мл) референсного диапазона.

Значения IgM антител к SARS-Cov-2 после введения первого и второго компонентов вакцины не коррелировали с концентрацией IgG анти-дсДНК ($r=0,01$, $p=0,92$ и $r=0,05$, $p=0,74$, соответственно), IgM аКЛ ($r=-0,02$, $p=0,93$ и $r=-0,03$, $p=0,89$, соответственно) и IgG аКЛ ($r=0,02$, $p=0,91$ и $r=0,07$, $p=0,70$, соответственно).

Таблица 1. Концентрация исследуемых показателей (Ме, 25-й; 75-й перцентили) и частота (%) встречаемости их высоких значений в общей группе здоровых лиц в зависимости от сроков вакцинации
Table 1. Concentration of the studied parameters (Me, 25th; 75th percentiles) and frequency (%) of occurrence of their high values in the general group of healthy individuals depending on the timing of vaccination

Показатель	До вакцинации	После 1-го этапа вакцинации	После 2-го этапа вакцинации	p
	1	2	3	
IgM SARS-CoV-2 (КП у. е.), (n=45) КП >1,1 у. е., n (%)	0,07 [0,04;0,09]	0,28 [0,17;1,25]	0,13 [0,07;0,37]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
	0 (0,0)	14 (31,11)	5 (11,11)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
IgG SARS-CoV-2 (КП у. е.), (n=45) КП >1,1 у. е., n (%)	0,06 [0,05;0,11]	10,24 [6,78;12,44]	10,64 [9,5;10,95]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$
	0 (0,0)	41 (91,11)	45 (100,00)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$
IgG анти-дсДНК (МЕ/мл), (n=45) >25,0 МЕ/мл, n (%)	2,89 [1,95;4,64]	2,73 [1,76;6,53]	3,41 [1,97;7,03]	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}>0,05$
	0 (0,0)	1 (2,22)	1 (2,22)	н/з
IgM аКЛ (MPL Е/мл), (n=29) >7,0 MPL Е/мл, n (%)	0,75 [0,44;1,50]	0,84 [0,57;1,34]	0,91 [0,67;1,44]	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
	0 (0,0)	1 (3,45)	0 (0,0)	н/з
IgG аКЛ (GPL Е/мл), (n=29) >10,0 GPL Е/мл, n (%)	1,00 [0,81;1,40]	1,14 [0,91;1,57]	1,37 [1,02;1,51]	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	н/з

Примечание: н/з – различия между группами не значимы.
Note: n/a – differences between groups are not significant.

Таблица 2. Концентрация исследуемых показателей (Ме, 25-й; 75-й перцентили) и частота (%) встречаемости их высоких значений у здоровых лиц в зависимости от сроков вакцинации и пола
Table 2. Concentration of the studied parameters (Me, 25th; 75th percentiles) and frequency (%) of occurrence of their high values in healthy individuals depending on the timing of vaccination and gender

Показатель	До вакцинации		После 1-го этапа вакцинации		После 2-го этапа вакцинации	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
IgM SARS-CoV-2 (КП) КП >1,1 у. е., n (%)	0,04 [0,03;0,08] (n=13)	0,07 [0,05;0,10] (n=32)	0,61 [0,18;1,25] (n=13)	0,27 [0,14;1,40] (n=32)	0,20 [0,11;0,42] (n=13)	0,10 [0,06;0,29] (n=32)
	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,46)	9 (28,13)	2 (15,38)	3 (9,38)
IgG SARS-CoV-2 (КП), КП >1,1 у. е. n (%)	0,06 [0,03;0,17] (n=13)	0,07 [0,05;0,10] (n=32)	12,44** [10,24;15,78] (n=13)	9,75 [4,50;11,95] (n=32)	10,61 [10,04;11,05] (n=13)	10,66 [8,81;10,92] (n=32)
	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (92,31)	29 (90,63)	13 (100,00)	32 (100,00)
IgG анти-дсДНК (МЕ/мл) >25,0 МЕ/мл, n (%)	2,28 [1,64;5,07] (n=13)	2,89 [2,20;4,03] (n=32)	2,73 [1,76;5,47] (n=13)	2,70 [1,80;7,22] (n=32)	2,73 [1,76;5,47] (n=13)	3,65 [2,60;7,24] (n=32)
	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,13)	0 (0,0)	1 (3,13)



Показатель	До вакцинации		После 1-го этапа вакцинации		После 2-го этапа вакцинации	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
IgM аКЛ (MPL Е/мл)	0,46 [0,43;0,78] (n=6)	0,84 [0,56;1,63] (n=23)	0,75 [0,44;1,29] (n=6)	0,84 [0,68;1,76] (n=23)	0,68 [0,41;0,82] (n=6)	0,95 [0,67;1,83] (n=23)
>7,0 MPL Е/мл, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,35)	0 (0,0)	0 (0,0)
IgG аКЛ (GPL Е/мл)	0,94 [0,78;1,15] (n=6)	1,02 [0,81;1,54] (n=23)	1,00 [0,77;1,17] (n=6)	1,27 [0,91;1,76] (n=23)	1,00 [0,87;1,32] (n=6)	1,41* [1,02;1,62] (n=23)
>10,0 GPL Е/мл, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечания: * – <0,05, ** – <0,01 внутри группы.
Notes: * – <0,05, ** – <0,01 within group.

После вакцинации первым компонентом вакцины выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией IgG SARS-Cov-2 и значениями IgG анти-дсДНК ($r = -0,37, p = 0,01$), которая отсутствовала после второго этапа вакцинации ($r = -0,12, p = 0,44$). Значения IgG SARS-Cov-2 не коррелировали с уровнем IgM аКЛ после обоих этапов вакцинации ($r = -0,02, p = 0,93$ и $r = -0,03, p = 0,89$, соответственно). Концентрация IgG SARS-Cov-2 после первого этапа не коррелировала с IgG аКЛ ($r = -0,23, p = 0,22$), а после второго — имела место прямая взаимосвязь, которая, однако, не достигала уровня достоверности ($r = 0,35, p = 0,06$).

Мы провели сравнительный анализ динамики выработки специфических IgM и IgG антител к SARS-CoV-2, а также IgG анти-дсДНК, IgM аКЛ и IgG аКЛ между женщинами и мужчинами в различные этапы вакцинации (табл. 2). 32 женщины и 13 мужчин, включенных в исследование, достоверно не различались между собой по возрасту. Медиана возраста для женщин составила 23,00 [21,50;25,00] года, а для мужчин — 24,00 [23,00;24,00] года ($p > 0,05$).

До начала вакцинации не выявлено значимых различий по сравниваемым показателям между двумя когортами обучающихся ($p > 0,05$, во всех случаях).

После введения первого компонента вакцины у мужчин, в сравнении с женщинами, обнаружено достоверно более высокий уровень IgG антител к SARS-CoV-2 (КП 12,44 [10,24;15,78] у. е. и КП 9,75 [4,50;11,95] у. е., соответственно, $p < 0,01$), при практически равной частоте их выявления их высоких значений (92,31% и 90,63%). Кроме того, у мужчин отмечена тенденция к повышению как уровня IgM антител к SARS-CoV-2, так и встречаемости их высоких значений. После введения второго компонента эти различия нивелировались.

Напротив, у женщин после 2-го этапа вакцинации, в сравнении с лицами противоположного пола, имело место значимое увеличение уровня IgG аКЛ (1,41 [1,02;1,62] GPL Е/мл и 1,00 [0,87;1,32] GPL Е/мл, соответственно, $p < 0,05$), а также тенденция к повышению концентрации IgG анти-дсДНК и IgM аКЛ ($p > 0,05$). При этом только у женщин после введения первого или второго компонентов препарата выявлены в низком титре IgM аКЛ и IgG анти-дсДНК. IgG аКЛ не были выявлены ни в одном случае.

Так, после введения первого компонента вакцины у женщины 24 лет обнаружены IgM аКЛ в низкой концентрации (9,28 МЕ/мл, референсные значения 0–7,0 MPL Е/мл), но после введения второго компонента — их уровень (3,38 MPL Е/мл) снизился до нормальных значений. У одной женщины 28 лет после введения первого компонента вакцины обнаружены IgG анти-дсДНК (31,09 МЕ/мл, референсные значения 0–25,0 МЕ/мл), после введения второго компонента — их значения (7,03 МЕ/мл) находились в пределах референсного интервала. У другой женщины в возрасте 23 лет после 2-го этапа вакцинации также выявлены IgG анти-дсДНК в низком титре (27,86 МЕ/мл).

Обсуждение / Discussion

В настоящей работе мы изучали динамику формирования специфического иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 после вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у здоровых людей молодого возраста. На момент начала вакцинации данная когорта не имела признаков острой инфекции SARS-Cov-2 и не подвергался иммунизации против данного вируса. Об этом свидетельствуют уровни IgM SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2 в сыворотке крови обучающихся перед введением первого компонента вакцины. Медианы их КП и интерквартильный размах были значительно ниже, чем значения, которые согласно



инструкции производителя, считаются отрицательным (КП <0,8 у. е.). При этом КП ни в одном случае он не превышал значения 1,1 у. е., принятого, в качестве показателя наличия специфических антител к SARS-CoV-2 в организме человека.

IgG антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови мы определяли полуколичественным методом ИФА с использованием тест-систем компании АО «Вектор-Бест». В настоящее время имеются данные о хорошей (98,4–99,4%) сопоставимости и высокой (98,9%) специфичности результатов исследования на выявление IgG антител к SARS-CoV-2 при использовании диагностических ИФА наборов данной компании, как с полуколичественной, так и с количественной оценкой результатов [16].

По нашим данным частота выявления (КП: более 1,1 у. е.) IgG SARS-CoV-2 после вакцинации первым компонентом составила 91,11%, а, после введения второго компонента — она достигла 100,0%, что соответствует и результатам (92,3–99,5%) других авторов, применявших в своей работе такие же диагностические тест системы [16]. *Платонова Т. А. и соавт.* [5], через 3 недели после первой прививки вакциной Гам-КОВИД-Вак обнаружили IgG антитела к SARS-CoV-2 у 56,7% (КП более 1,1 у. е.) сотрудников медицинской организации, а через 3–4 недели после введения второго компонента — у 99,4% человек.

Ивниязева Е. В. и соавт. [17], выявили образование специфических противовирусных антител класса G к SARS-CoV-2 у 97,5% вакцинированных женщин и у 92,3% вакцинированных мужчин. В нашем исследовании, частота обнаружения IgG антител к SARS-CoV-2 после введения первого компонента составила у женщин 90,63%, а у мужчин — 92,31%. При этом мужчин, в сравнении с женщинами, уровень IgG антител к SARS-CoV-2 был достоверно выше. После введения второго компонента частота обнаружения IgG антител к SARS-CoV-2 достигла 100,0% для мужчин и для женщин.

В настоящем исследовании после первого этапа вакцинации количество лиц, имеющих высокие (КП более 10,0 у. е.) значения IgG SARS-CoV-2 составило 57,78%, а после второго увеличилось до 71,11%. Это согласуется с данными *Казакова С. П. и соавт.* [16], которые при исследовании сыворотки крови, полученной на 22–25 сутки после введения второго компонента вакцины от 202 вакцинированных Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), ранее не иммунизированных, не имевших антител к SARS-CoV-2 до вакцинации, обнаружили увеличение титра IgG SARS-CoV-2 (КП: более 10,0 у. е.) в 80,7%. При этом авторы полагают, что «защитный» уровень IgG антител к SARS-CoV-2 более 150 BAU/мл, выявляемый количественными методами, может соответствовать значениям 10 у. е. [16].

Нами при оценке динамики значений IgM SARS-CoV-2 в процессе вакцинации обнаружено, что после введения первого компонента вакцины их уровень достоверно повысился, в сравнении с периодом до вакцинации. После введения второго компонента он значительно снизился, в сравнении с предшествующим, но оставался более высоким, по сравнению с исходными данными. При этом в 31,11% случаев после первого этапа вакцинации КП для IgM SARS-CoV-2 превышал значения 1,1 у. е., но со временем его частота уменьшилась до 11,11%.

По данным, *Казакова С. П. и соавт.* [16], после вакцинации вторым компонентом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) частота обнаружения (КП более 1,1 у. е.) IgM антител к SARS-CoV-2 составила 24,8%. У всех лиц с «положительным» результатом на IgM антитела к SARS-CoV-2, значения IgG антител к SARS-CoV-2 были выше референсных. Нами также выявлена положительная корреляция между уровнем IgM антител к SARS-CoV-2 и концентрацией IgG SARS-CoV-2 после вакцинации особенно после введения первого компонента вакцины ($r=0,53$, $p=0,0002$). Напротив, *Дранкина О. М. и соавт.* [18], не отметили нарастания уровня IgM SARS-CoV-2 до и после введения первого и второго компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), что по мнению авторов свидетельствует об отсутствии лабораторных признаков острой COVID-19 у пациентов.

Принимая во внимание способность вакцин активировать различные воспалительные процессы, во всех исследованиях одним из показателей безопасности является оценка частоты возникновения новых иммуновоспалительных заболеваний, развития их обострений, увеличения риска тромбозов и индукции синтеза аутоантител [1]. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях частота обострений заболевания после вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) низкая (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с проводимой противоревматической терапией [1]. Из 172 ревматоидным артритом, получивших два компонента комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), рецидив заболевания, при котором потребовались внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и замена иммуносупрессивного препарата, наблюдался лишь в 1 (0,6%) случае [19]. В исследовании, включавшем 325 пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и 138 лиц без них, после вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), у больных количество развития местных и системных нежелательных явлений было статистически значимо меньшим по сравнению с контролем (20,3 и 38,4% соответственно) [20].



Vera-Lastra O. u соавт. [10], в период с марта 2021 года по декабрь 2022 года провели в двух больницах в Мехико и в Буэнос-Айресе ретроспективное исследование пациентов с впервые выявленными аутоиммунными заболеваниями, возникшими после вакцинации от COVID-19. Было зафиксировано в общей сложности 123 поствакцинальных эффекта, из которых 28 возникли после введения вакцины «Спутник V» — 14 у женщин и 14 у мужчин. У большинства (57%) пациентов клинические проявления развились после введения второго компонента вакцины. В основном они касались неврологических заболеваний, включая синдром Гийена-Барре, заболевания спектра оптиконейромиелита, миастению гравис, хроническую иммунную демиелинизирующую полинейропатию. Наблюдалось развитие дерматомиозита у женщины 40 лет с наличием антинуклеарных антител, а также болезни Стилла у взрослых у женщины 20 лет со значительным увеличением концентрации ферритина, но без выработки ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, IgG антител к SS-A, SS-B ядерным антигенам. По мнению исследователей они соответствовали критериям аутоиммунного/воспалительного синдрома, вызванного адьювантами вакцины «Спутник V».

Доказано, что вакцинация Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) предотвращает тяжёлое течение COVID-19 с развитием летальных исходов, тромбоэмболию лёгочной артерии, венозные и артериальные тромбозы [6]. По данным *Драпкиной О. М. и соавт.* [18], основанных на результатах динамического наблюдения на протяжении более 3-х месяцев за 137 добровольцами без признаков острой респираторной вирусной инфекции, прошедших вакцинацию с использованием Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), на фоне формирования эффективного гуморального иммунитета против вируса SARS-CoV-2 не наблюдалось отрицательного влияния на процесс плазменного гемостаза и развития тромбоэмболических осложнений у вакцинированных. По мнению *Иввиева Е. В. и соавт.* [17], вакцина Гам-КОВИД-Вак является эффективной, индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ, который не сопровождается серьёзными нарушениями в функционировании иммунной системы.

Серия работ была посвящена оценке влияния вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на выработку аутоантител у молодых женщин репродуктивного возраста. В одной из них изучалась динамика формирования специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2 и синтез аФЛ — IgM и IgG аКЛ, IgM и IgG антител к β_2 -гликопротеину-1, аннексину V, фосфатидилсерину [21]. В проспективное исследование было включено 51 женщина в возрасте 31,0 (26,0–36,0) года, вакцинированная против

SARS-CoV-2. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2 были выявлены у 98,1% вакцинированных пациенток. После вакцинации, по сравнению с исходными значениями, отмечено небольшое снижение уровня IgG аКЛ, IgM антител к β_2 -гликопротеину-1, IgG аФЛ, IgG антител к аннексину V и повышение IgM антител к аннексину V. Уровень аФЛ не превышал референсных значений практически у всех пациенток. Повышение уровня аФЛ наблюдалось только у 5,9% женщин. Наши данные также свидетельствуют о низкой частоте выявления IgM аКЛ у женщин после вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). При этом гиперпродукции IgG аКЛ нами выявлено не было.

В другой работе на когорте женщин репродуктивного возраста проводилась оценка влияния иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на уровень аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв, и связь между ними [11]. В период с декабря 2020 года по декабрь 2021 года обследовали 120 женщин, которым была проведена иммунизация Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). После вакцинации специфические IgG-антитела к SARS-CoV-2 были выявлены в сыворотке крови у 98,3% вакцинированных женщин. Не было обнаружено повышения уровня аутоантител, за исключением IgM антител к фосфатидилэтаноламину и IgG анти-дсДНК, которое носило транзиторный характер, что согласуется с результатами нашего исследования. Кроме того, не выявлено корреляционной связи между уровнем аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв. Авторы полагают, что вакцинация Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв, не вызывает развития аутоиммунных реакций и ассоциированного с ними снижения репродуктивного потенциала у женщин [11].

Данная группа авторов также установила, что IgG анти-дсДНК были единственным видом аутоантител, повышение которых у женщин выявлялось после вакцинации значительно чаще, чем до её проведения [22]. Динамическое исследование образцов сывороток с высокой концентрацией IgG анти-дсДНК, выполненное через 3 месяца после окончания вакцинации, показало нормализацию их уровня, что подтверждает транзиторный характер их повышения [22]. Подобная закономерность выявлена и нами. Следует отметить, что в нашем исследовании у женщин с наличием IgG анти-дсДНК или IgM аКЛ не было клинических проявлений системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, а титр данных аутоантител не достигал значений, принятых в качестве лабораторных критериев этих заболеваний. Результаты этих работ убедительно доказывают, что изменения в иммунной системе у вакцинированных женщин носят транзиторный характер и не приводят к запуску

аутоиммунных реакций, способных повлиять на репродуктивную функцию женщин [22].

В целом, по мнению экспертов различных международных и национальных научных обществ и ассоциаций, польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений, поскольку она снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжёлого течения COVID-19 [1].

Заключение / Conclusion

Результаты настоящего исследования показали, что у мужчин и женщин молодого возраста

эффективно формируется специфический противовирусный иммунный ответ при вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Он более выражен у мужчин, чем у женщин, особенно после введения первого компонента вакцины, но не связан с выработкой отдельных типов аутоантител, характерных для иммуновоспалительных ревматических заболеваний. У женщин после вакцинации в отдельных случаях имеет место индукция синтеза IgG анти-дсДНК или IgM аКЛ, но их концентрация низкая и носит транзиторный характер. Необходимо проведение перспективных исследований по этой проблеме на больших когортах населения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Баранов А. А. — концепция и дизайн исследования, оформление рукописи, редактирование статьи; Речкина О. П., Смирнова А. В., Кузнецова Е. Д., Воронцова И. М. — анализ научных публикаций по теме исследования, оформление рукописи. Бородина М. А., Березин П. Н., Золотавкина С. С., Савельев Ю. А., Вэрэш В. И. — сбор и обработка материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баранов Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

РИНЦ SPIN-код: 4497-7008

Речкина Ольга Петровна — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: rechkina_olga@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0444-2346

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Baranov AA — concept and design of the study, manuscript design; Rechkina OP, Smirnova AV, Kuznetsova ED, Vorontsova IM — analysis of relevant scientific publications on the research topic, manuscript design; Borodina MA, Berezin PN, Zolotavkina SS, Savelev JA, Veresh VI — collection and processing of material.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey A. Baranov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

RSCI SPIN-code: 4497-7008

Olga P. Rechkina — Assistant of the Department of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: rechkina_olga@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0444-2346



Бородина Мария Александровна — врач медицинского центра ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: boma70@list.ru

ORCID: 0009-0009-9984-7095

Березин Павел Николаевич — инженер-химик, завод готовых лекарственных форм и биотехнологических субстанций АО «Р-ФАРМ», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: berezin.pasha@bk.ru

ORCID: 0009-0002-8173-9757

Золотавкина Светлана Сергеевна — лаборант кафедры поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: szolotavkina@gmail.com

ORCID: 0009-0005-5914-5209

Савельев Юрий Андреевич — студент VI курса лечебного факультета по направлению подготовки «Медицинская биохимия», ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sya-pereslavl@mail.ru

ORCID: 0009-0006-8155-9077

Вэрэш Власта Ильинична — студент VI курса лечебного факультета по направлению подготовки «Медицинская биохимия», ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Vlast.veresch2011@yandex.ru

ORCID: 0009-0004-0742-2828

Смирнова Анна Владимировна — к. фарм. н., доцент кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии, проректор по образовательной деятельности и цифровой трансформации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: smirnova@ysmu.ru

ORCID: 0000-0003-0752-3632

РИНЦ SPIN-код: 2983–5528

Кузнецова Елена Дмитриевна — к. хим. н., доцент, зав. кафедрой химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: kuzed@yasmu.ru

ORCID: 0000-0002-9657-2980

РИНЦ SPIN-код: 3712–5880

Maria A. Borodina — medical center physician, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: boma70@list.ru

ORCID: 0009-0009-9984-7095

Pavel N. Berezin — Chemical engineer at plant of finished dosage forms and biotechnological substances of R-Pharm JSC, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: berezin.pasha@bk.ru

ORCID: 0009-0002-8173-9757

Svetlana S. Zolotavkina — Laboratory Technician of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: szolotavkina@gmail.com

ORCID: 0009-0005-5914-5209

Yury A. Savelev — Student of VI year of medical faculty in the direction of training «Medical Biochemistry», Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sya-pereslavl@mail.ru

ORCID: 0009-0006-8155-9077

Vlasta I. Veresh — Student of VI year of medical faculty in the direction of training «Medical Biochemistry», Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Vlast.veresch2011@yandex.ru

ORCID: 0009-0004-0742-2828

Anna V. Smirnova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor at Department of Chemistry with a course of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Vice-Rector for Educational Activities and Digital Transformation, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: smirnova@ysmu.ru

ORCID: 0000-0003-0752-3632

RSCI SPIN-code: 2983–5528

Elena D. Kuznetsova — Cand. Sci. (Che.), Associate Professor, Head of the Department of Chemistry with a course of pharmaceutical and toxicological chemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: kuzed@yasmu.ru

ORCID: 0000-0002-9657-2980

RSCI SPIN-code: 3712–5880



Воронцова Инесса Михайловна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: vorontsovainessa@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8557-7372

РИНЦ SPIN-код: 3739-0937

Inessa M. Vorontsova — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: vorontsovainessa@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8557-7372

RSCI SPIN-code: 3739-0937

Список литературы / References

1. Белов Б.С., Ли́ла А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21–31. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21–31 (In Russ.)]
2. Мурашко М.А., Драпкина О.М. Организационные аспекты вакцинации против новой коронавирусной инфекции. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(1):5-11. DOI: [10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11](https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11). [Murashko M.A., Drapkina O.M. Organizational aspects of vaccination against a new coronavirus infection. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(1):5-11. (In Russ.)]
3. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Бернс С.А. и др. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым и аутоиммунным анамнезом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(4):112-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-112-121. [Drapkina OM, Shishkova VN, Berns SA, et al. Vaccination against new coronavirus infection in patients with cardiovascular and autoimmune diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(4):112-121. (In Russ.)]
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group 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: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670. doi.org/ 10.1016/S0140-6736(21)00386-X
5. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С. и др. К вопросу оценки эффективности вакцинации сотрудников медицинских организаций против COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):61–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66. [Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. On the Issue of Evaluating the Effectiveness of Vaccination of Employees of Medical Organizations against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):61–66. (In Russ.)]
6. Моисеева А.Г., Серова Н.Ю., Шайхутдинова Р.А. и др. Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной “Спутник V” (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5091. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5091. [Moiseeva AG, Serova NYu, Shaikhutdinova RA, et al. Thrombosis in unvaccinated and GamCOVID-Vac-vaccinated patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5091. (In Russ.)]
7. Дабанович В. Побочные эффекты при применении Гам-КОВИД-Вак в Черногории. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(6):1150–1160. DOI: 10.15789/2220-7619-SEA-15628 [Dabanovic V. Side effects following administration of the Gam-COVID-Vac in Montenegro. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2023;13(6):1150–1160. (In Russ.)]
8. Шаройко В.А., Стома И.О., Ковалев А.А., Ярмоленко О.А. Анализ эффективности вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(4):123–128. DOI: [10.51523/2708-6011.2023-20-4-15](https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-15). [Sharoiiko VA, Stoma IO, Kovalev AA, Yarmolenko VA. Analysis of the effectiveness of COVID-19 coronavirus vaccination in patients with chronic heart failure at the outpatient stage of treatment. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):123–128. (In Russ.)]
9. Castro EF, Acosta J, Moriena L, et al. Longitudinal Follow-Up of the Immunity to SARS-CoV-2 in health care workers in Argentina: Persistence of humoral response and neutralizing capacity after Sputnik V vaccination. *mSphere*. 2023;8(3):e0066222. DOI: 10.1128/msphere.00662-22
10. Vera-Lastra O, Mora G, Lucas-Hernández A, et al. New onset autoimmune diseases after the Sputnik vaccine. *Biomedicines*. 2023;11(7):1898. DOI: 10.3390/biomedicines11071898



11. Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В. и др. Влияние векторной вакцины от COVID-19 на профиль аутоантител у женщин репродуктивного возраста. *Вестник РГМУ*. 2022;2:39–46. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.016 [Dovgan AA, Drapkina YS, Dolgushina NV, et al. Effects of COVID-19 vector vaccine on autoantibody profile in reproductive age women. *Bulletin of RSMU*. 2022;2:36–42. (In Russ.)]
12. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5–30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(1):5–30. (In Russ.)]
13. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54. DOI: 10.47360/1995-4484-2024-32-54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54. (In Russ.)]
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2021 № 47н «О внесении изменения в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н» (Зарегистрирован 09.02.2021 № 62438) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 03.02.2021 № 47n «On amending the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 № 125n» (Registered 09.02.2021 № 62438). (In Russ.)]. <https://rg.ru/documents/2021/02/10/minzdrav-prikaz47-site-dok.html>
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. [Instructions for medical use of the medicinal product Gam-COVID-Vac, Combined vector vaccine for prophylaxis of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus. (In Russ.)]. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/files/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB-%D1%8B/28.12.2020/%D0%B8%D0%BD-%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA-%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%9B%D0%A1.pdf>
16. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. и др. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(3):469–480. DOI: 10.15789/2220-7619-VRK-1977 [Kazakov SP, Reshetnyak DV, Davydova NV, et al. Various reagent kits for comparatively analyzed effectiveness of humoral immune response after vaccination «Sputnik V». *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2023;13(3):469–480. (In Russ.)]
17. Инвьяева Е.В., Вторушина В.В., Драпкина Ю.С. и др. Клеточный и гуморальный иммунный ответ после введения комбинированной векторной вакцины ГамКовидВак. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(6):1051–1060. DOI: 10.15789/2220-7619-PCV-1975 [Inviyaeva EV, Vtorushina VV, Drapkina JS, et al. Post-Gam-Covid-Vac combined vector vaccine cellular and humoral immune response. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2022;12(6):1051–1060. (In Russ.)]
18. Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Ассоциация гуморального иммунного статуса и параметров тромбодинамики после вакцинации Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3295. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3295. [Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Association of humoral immunity status and thrombodynamics after vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3295. (In Russ.)]
19. Белов Б.С., Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):450–457. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-450-457. [Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: Three years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):450–457 (In Russ.)]
20. Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Глухова С.И. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):268–275. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-268-275. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI. The use of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-

inflammatory rheumatic diseases: safety issues-news. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):268–275 (In Russ.)]

21. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В. и др. Вакцина Гам-COVID-Vac (Спутник V) не оказывает отрицательного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:81-86. DOI: [Dolgushina NV, Drapkina YS, Krechetova LV, et al. Gam- COVID- Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-
- age women. *Akusherstvo i Ginekol*. 2021;7:81–6. (In Russ.)]
22. Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В. и др. Влияние вакцинации от COVID-19 на иммунный статус и профиль аутоантител у женщин репродуктивного возраста. *Медицинская иммунология*, 2022;5:979-992. DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-2515 [Dovgan AA, Drapkina YS, Dolgushina NV, et al. Effect of COVID-19 vaccination on the immune status and autoantibody profile in women of reproductive age. *Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022;5:979-992. (In Russ.)]



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющих экономические ресурсы, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармадинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru



PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY