

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

1
2022



НАУЧНЫЙ ОБЗОР,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2022_1_1

УДК 616.329-002

¹ Жилина А.А., ^{2,3} Бусалаева Е.И.

ВОЗМОЖНОСТИ СУТОЧНОЙ ВНУТРИПИЩЕВОДНОЙ pH-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашии́й государственный университет имени И.Н. Улья́нова», 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, 15;

³ Государственное автономное учреждение чувашской республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, 428018, г. Чебоксары, ул. М. Сеспеля, 27.

Резюме. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется широким спектром пищеводных и внепищеводных симптомов, которые могут быть расценены как другое заболевание (так называемые «маски»). Валидизированные опросники, такие как «Индекс симптомов рефлюкса» и Gerd Q могут быть использованы в рутинной практике для объективизации имеющихся у больного жалоб. Однако более достоверным методом доказательства рефлюксной природы имеющихся у пациента симптомов является 24-часовая внутрипищеводная pH-импедансометрия. С ее помощью можно осуществить не только своевременную диагностику, но и подобрать адекватную терапию. В качестве иллюстрации данных литературы приводится описание клинического случая.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), опросники, внепищеводные проявления, 24-часовая внутрипищеводная pH-импедансометрия, рефлюкс-эзофагит

¹ Zhilina A.A., ^{2,3} Busalaeva E.I.

24-HOUR INTRAESOPHAGEAL IMPEDANCE-pH MONITORING IN DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF EXTRAESOPHAGEAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX
DISEASE

¹Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;

²Chuvash State University named after I. N. Ulyanov», Cheboksary, 15 Moscow avenue, 428015;

³Institute of Postgraduate Medical Education, Cheboksary, 27 Sespel str., 428018.

Abstract. Gastroesophageal reflux disease is characterized by a wide range of esophageal and extraesophageal manifestations, which can be considered as a different disease (the so-called "masks"). Validated questionnaires, such as the Index of Reflux Symptoms and Gerd Q, can be useful in routine practice to objectify the patient's complaints. However, a more reliable diagnostic method for the reflux nature of the patient's symptoms is 24-hour intraesophageal impedance-pH measurement. It can be helpful both in a timely diagnosis and in choosing an adequate therapy. A description of a clinical case is provided as an illustration of the literature data.

Keywords: gastroesophageal reflux disease (GERD), questionnaires, extraesophageal manifestations, 24-hour intraesophageal impedance-pH monitoring

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярным забросом (рефлюксом) в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к появлению симптомов, ухудшающих качество жизни пациента [1].

По мнению ряда авторов, распространенность ГЭРБ ежегодно увеличивается [1-3]. Однако истинная частота встречаемости данной патологии остается недооцененной. В поле зрения врача попадают больные, качество жизни которых нарушают имеющиеся симптомы – так называемые «госпитальные» и «амбулаторные» рефлюксы. Однако это лишь надводная часть айсберга. Значительная часть пациентов предпринимает самостоятельные попытки справиться с имеющимися симптомами, откладывая визит к врачу на длительный период. Их относят к группе так называемых «телефонных», а с учетом современных реалий – «интернетных» рефлюксов. Пациенты, пытаясь облегчить свое состояние, предпочитают использовать сведения, не всегда достоверные, найденные в интернете, и не обращаются к врачу. По данным Louis (2002), ряда отечественных авторов, проходит до 10 лет, прежде чем пациенту будет оказана медицинская помощь [2, 3].

При сборе жалоб необходимо уточнить, действительно ли пациента беспокоит изжога или он называет этим термином другие ощущения. На VII съезде Научного общества гастроэнтерологов России (21.03.2007) одобрено определение, которое подчеркивает ключевой признак изжоги, отличающий ее от схожих симптомов, а именно: «...чувство жжения за грудиной и/или в подложечной области, распространяющееся снизу вверх...». Этот признак необходимо детализировать и уточнять при расспросе во избежание диагностических ошибок. Именно наличие и частота изжоги являются важнейшими признаками, позволяющими предполагать ГЭРБ. Наряду с отрыжкой, срыгиванием и одинофагией, изжога входит в типичный симптомокомплекс рефлюкса, который значительно ухудшает качество жизни пациента. Этот симптомокомплекс и некардиальные боли в грудной клетке относят к пищеводным проявлениям ГЭРБ [1-3].

Для предварительной диагностики ГЭРБ в рутинной практике используется Международный стандартизованный опросник Gerd Q, прошедший апробацию на российской популяции. Пациент самостоятельно отвечает на 6 вопросов, разделенных на три группы. Группа А объединяет вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу ГЭРБ. Группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз ГЭРБ под сомнение. Группа С содержит вопросы о влиянии симптомов на качество жизни. Все вопросы касаются последних 7 дней, при этом в качестве клинического критерия выбрана не тяжесть, а частота симптомов, поскольку пациенту легче описать этот признак. Анализ результатов опросника проводится по сумме баллов. Максимально возможная сумма составляет 18 баллов. При сумме от 8 и выше баллов устанавливается диагноз ГЭРБ [4].

При подозрении на ГЭРБ (в отсутствие противопоказаний) всем пациентам рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии. Эндоскопическими признаками ГЭРБ являются гиперемия и рыхлость слизистой оболочки, эрозии и язвы пищевода, наличие экссудата, наложений фибрина, признаков кровотечения. Метод позволяет выявить и другие феномены, в частности пролапс слизистой желудка в пищевод и другие. По данным эзофагогастродуоденоскопии выделяется и незрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ). Под этим термином понимается субкатегория ГЭРБ, для которой характерно наличие рефлюксных симптомов без эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода [1-3]. Однако и при НЭРБ имеются повреждения межклеточных контактов слизистой оболочки пищевода. Это позволяет соляной кислоте, пепсину, солям желчных кислот проникать в более глубокие слои стенки пищевода [3]. Большинство авторов отмечает отсутствие параллелизма между тяжестью эндоскопических изменений и клинических симптомов заболевания. Клиническая симптоматика и качество жизни пациентов с НЭРБ сопоставимы с таковыми при эрозивной ГЭРБ [2, 3].

ГЭРБ нередко и вполне обоснованно называют болезнью-хамелеоном, поскольку клиническая картина заболевания складывается как из пищеводных, так и внепищеводных проявлений, которые могут наблюдаться изолированно и в комбинациях [1-3, 5-8].

Внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяют на две группы. К первой относят те, связь которых с ГЭРБ имеет достаточно убедительные доказательства (хронический кашель, ассоциированный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали

зубов). Вторую группу составляют состояния и заболевания, чья связь с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [1-3, 5-8]. Круг заболеваний, в возникновении и патогенезе которых гастро-эзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может играть важную роль, безусловно, значительно шире [2, 3]. Считается, что внепищеводные проявления более характерны для пациентов с эрозивной формой ГЭРБ [3].

Нередко ГЭРБ манифестирует не типичной симптоматикой, а именно клинической маской. Наиболее известны так называемые «астматическая» и «кардиальные» маски ГЭРБ. В ряде случаев это затрудняет диагностику, отодвигает сроки установления правильного диагноза на несколько лет, что негативно сказывается на прогнозе заболевания [2, 3, 5-8]. Характерной особенностью внепищеводных проявлений ГЭРБ является их рефрактерность к обычному, традиционному лечению. При устранении же рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно и легко поддаются медикаментозной коррекции [2, 3, 5-8].

Отоларингологическая маска проявляется чувством першения в горле, осиплостью вплоть до потери голоса, сухим кашлем, который нередко носит характер лающего, ощущением «кома в горле» [1-3, 5]. Изменения слизистой оболочки глотки и гортани у пациентов с ГЭРБ диагностируется в 1,5-2 раза чаще, чем у пациентов без таковой. Наиболее частой формой поражений является так называемый задний ларингит: ларингоскопически в задней области голосовых складок обнаруживают отек, гиперемию, эрозии и воспалительные гранулемы [2, 3]. Кокорина Е.В. с соавт. (2007) отмечают, что, несмотря на различные виды патологии гортани, у пациентов с ГЭРБ отмечается сходная ларингоскопическая картина: гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидной области, диффузный отек слизистой оболочки всех этажей гортани, гиперемия слизистой межчерпаловидной области, отек голосовых складок и гиперемия подскладкового отдела гортани [5].

И.В. Маев с соавт. (2018), подводя итог 20-летнего изучения особенностей течения ГЭРБ, отмечают, что у 88,5% пациентов с ГЭРБ имеется оториноларингологическая патология. Причем в подавляющем большинстве данная маска была представлена хроническим фарингитом. Авторы предлагают пациентам с упорным и/или рецидивирующим течением ЛОР-заболеваний проводить углубленное обследование вследствие высокого риска наличия у них ГЭРБ [2].

О.И. Костюкевич и соавт. (2018) также отмечают, что сочетание ГЭРБ и патологии ЛОР-органов встречается в 88,5%, а наиболее часто выявляется сочетание хронического фарингита и ринита — в 23,3% случаев [3]. У 80% пациентов с ларингитом, не отвечающих на стандартную терапию, при дообследовании диагностируется ГЭРБ [3].

Для выявления ларинго-фарингеального рефлюкса используют опросник «Индекс симптомов рефлюкса», который был разработан P.S. Belafsky, J.A. Koufman в 2001 г. [9, 10]. В нашей стране данный опросник адаптирован В.Е. Кокориной и содержит 9 вопросов. Каждый симптом оценивается пациентом по степени выраженности от 0 до 5 баллов [5]. Сумма баллов до 9 – рефлюкс желудочного содержимого в гортань и пищевод маловероятен и может не учитываться при терапии; при сумме от 9 до 13 баллов – диагноз ГЭРБ вероятен и требует подтверждения. При набранной сумме баллов выше 13 диагноз ларинго-фарингеального рефлюкса расценивается как несомненный [5, 9-13].

При подозрении на внепищеводные проявления ГЭРБ для верификации корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса пациентам рекомендовано проведение 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии [1-3, 7, 14].

Суточная рН-метрия имеет очень высокую чувствительность (88-95%) в диагностике типичной ГЭРБ и может быть использована для подбора индивидуальной терапии (УДД 1, УУР А) [1]. Стандартная методика с расположением рН-зонда в дистальном отделе пищевода, позволяет регистрировать патологический кислый ГЭР и оценить его взаимосвязь с симптомами ГЭРБ.

Однако эта методика имеет ряд технических ограничений, в частности, неточное и/или невоспроизводимое позиционирование зонда, артефакты, возникающие при глотании, колебания значений рН и отсутствие общепринятых нормальных значений. Desjardin M. et al.

(2013), анализируя данные проводимой рН-метрии пищевода и гортаноглотки у здоровых добровольцев, отметили, что снижение рН в ларингофарингеальной области ниже 4.0 только у небольшого числа пациентов имело связь с проявлениями ГЭР и ларинго-фарингеального рефлюкса, а в 90% случаев эти значения ассоциировались с эпизодами глотков [15, 16].

Импедансометрия пищевода – метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. С его помощью возможно выявить эпизоды рефлюкса в пищевод независимо от рН и физического состояния (газ, жидкость) рефлюктата. А рН-датчики определяют кислотность рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной) [1, 14]. На импедансограмме снижение уровня импеданса на импедансных каналах говорит о том, что в просвет пищевода попало достаточно плотное содержимое. Такая картина характерна для жидкого рефлюкса. Повышение импеданса свидетельствует о том, что в пищевод попал воздух (газ), т. е. рефлюкс газовый. По импедансограмме возможно отдифференцировать ретроградный и антеградный ток жидкости для исключения случаев симуляции рефлюкса пациентами путем приема жидкости [7].

Комбинированная суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия считается оптимальным методом исследования ГЭР, который позволяет верифицировать любые типы рефлюксов (кислые, слабокислые, слабощелочные) и определить степень проксимального распространения рефлюкса в пищеводе [2]. С высоким уровнем доказательности (УУР А, УДД-1) данное обследование рекомендуется проводить при подозрении на внепищеводные проявления ГЭРБ (некардиальная боль в грудной клетке, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка). Для диагностики ларинго-фарингеального рефлюкса рекомендуется применение комбинированного рН-импедансометрического зонда с расположением одного рН-датчика в желудке и двух в пищеводе [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями, диагноз ГЭРБ устанавливается при наличии характерных жалоб или выявление ГЭРБ прежде и/или обнаружения рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании, выявление патологического ГЭР при рН-метрии и рН-импедансометрии [1].

Комплексное лечение ГЭРБ включает в себя немедикаментозную и лекарственную терапию. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями сохраняют свою актуальность мероприятия по изменению образа жизни и характеру питания: отказ от курения, 3-4 разовое питание с избеганием перекусов, прием пищи не менее чем за два часа до сна. Рекомендуется избегать употребления в пищу томатов, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе, ограничить употребление алкоголя, горячей и холодной пищи, любых газированных напитков. Не стоит носить тугую, стесняющую одежду, поднимать тяжести более 8-10 кг на обе руки, выполнять работы, сопряженные с наклоном туловища, физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса. Необходимо помнить о возможном побочном действии препаратов, которые расслабляют нижепищеводный сфинктер (нитраты, антагонисты кальция группы нифедипина, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты) [1].

Консервативное лечение ГЭРБ включает в себя применение препаратов разных фармакологических групп. Ингибиторы протонной помпы являются основным классом в лечении заболевания, показаны как при пищеводных, так и внепищеводных проявлениях ГЭРБ. В случае слабо-кислых и/или щелочных рефлюксов в комбинации с ингибиторами протонной помпы могут применяться антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид [1-3].

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная Х. 38 лет направлена к гастроэнтерологу после обращения к отоларингологу по поводу постоянного ощущения «кома в горле» в течение последнего месяца. Появление данного состояния связывает со стрессовой ситуацией. Описания видеоларингостробоскопии предоставлено не было.

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание, что больная курит (нерегулярно, 1 сигарету 3-4 раза в месяц), редко пьет кофе (1 чашка 1 раз в неделю), примерно 1 раз в неделю употребляет алкоголь. Длительное время страдает хроническим фарингитом, ларингитом.

При осмотре: состояние удовлетворительное, рост – 165 см, вес – 67 кг, индекс массы тела – 24 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Частота дыхательных движений – 16 в минуту, пульс – 76 ударов в минуту, удовлетворительных качеств, артериальное давление – 126/83 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову – 9×8×7 см. Стул ежедневно, оформленный, тип по Бристольской шкале – 3-4.

Результаты опроса пациентки Х. представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Шкала «Индекс симптомов рефлюкса» по Кауфману (2001)
для пациентки Х. 38 лет

Название симптома	Оценка симптома ларинго-фаренгиального рефлюкса в баллах					
	0	1	2	3	4	5
Дисфония, голосовая утомляемость	+					
Першение и желание полоскать горло	+					
Затруднение при глотании еды, жидкости, таблеток	+					
Кашель после принятия пищи или в положении лежа	+					
Затруднение дыхания, удушье	+					
Постоянный мучительный кашель	+					
Ощущение кома в горле						+
Изжога, отрыжка кислым, боль за грудиной					+	
Обильное количество слизи в горле	+					

По опроснику сумма баллов оказалась равна 9, что не позволяет говорить о наличии типичных симптомов ларинго-фаренгиального рефлюкса.

Таблица 2

Опросник Gerd Q для пациентки Х. 38 лет

<i>1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	
<i>2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
-	-	-	3	
<i>3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
-	-	2	-	
<i>4. Как часто вы ощущали тошноту?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	
<i>5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	
<i>6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Орпанол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?</i>				
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
-	1	-	-	

По итогам опросника Gerd Q пациентка набрала 6 баллов, что не являлось клинически значимым для диагностики ГЭРБ.

Для уточнения генеза имеющихся симптомов проведено углубленное исследование.

При эзофагогастродуоденоскопии пищевод свободно проходим, в нижней трети полосы гиперемии, кардия смыкается кратковременно. В желудке натошак умеренное количество пенистой слизи. Слизистая желудка с мелкими пятнами гиперемии. Складки продольные, легко расправляются. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстой кишки и постбульбарный отдел не изменены.

Быстрый уреазный тест на *Helicobacter Pylori* положительный.

По результатам биопсии антрального отдела желудка документирован хронический атрофический гастрит 2 стадии, умеренной (2 степень) воспалительной реакции 2 типа. При проведении цитологического исследования выявлена высокая степень обсемененности *Helicobacter Pylori*.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена гемангиома в правой доле (6-7 сегмент) печени 1,6×1,5 см в диаметре.

Пациентке проведена суточная рН-импедансометрия. Зонд введен трансназально, выполнен рентгенологический контроль расположения датчиков. рН-датчик № 1 установлен на уровне 12 см ниже нижепищеводного сфинктера (НПС). По данным суточной рН-метрии определялось гипоацидное состояние (рН, вычисленный по средней концентрации ионов H^+ составил 2,6 единицы).

Второй рН-датчик был расположен в пищеводе на высоте 5 см над краем НПС. За время исследования зарегистрировано 70 кратковременных (менее 5 мин.) кислых (рН менее 4 единиц) гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), возникающих как после еды, так и не связанных с приемом пищи, в том числе в ночное время 7 рефлюксов. Три рефлюкса имели продолжительность более 5 мин. Процент времени рН менее 4,0 единиц составил 5,6, что не позволяет убедительно говорить о наличии патологического кислого ГЭР. Обобщенный показатель De Meester равен 19,85 (при норме менее 14,72) [17].

Третий рН-датчик установлен на уровне 19 см над краем НПС. За время мониторинга было зарегистрировано 11 кислых рефлюксов, один из них длился более 5 минут, рефлюксы возникали вне связи с едой.

По результатам суточной рН-импедансометрии было выявлено 138 жидких и смешанных рефлюксов, кроме того у пациентки определялось 23 газовых ГЭР. По химическому составу выделено 94 кислых, 10 слабокислых и 34 щелочных рефлюкса.

С учетом развития внепищеводных проявлений ГЭРБ имеет значение регистрация у пациентки высоких ГЭР. Из общего числа высоты 19 см над краем НПС достигли 32 рефлюкса (16 жидких и 16 смешанных) с химической характеристикой: 19 кислых, 2 слабокислых, 11 щелочных. Общее время экспозиции болюса относительно уровня НПС у больной составило 6,9% (при норме менее 1,4%) на 5 см выше НПС и 3,18% (при норме менее 0,8%) на 15 см выше НПС.

Нами сделан вывод о наличии у пациентки патологических кислых, слабощелочных жидких и смешанных рефлюксов с длительной экспозицией болюса на 5 и 15 см выше НПС, что может свидетельствовать о наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ. На рис. 1 представлен фрагмент суточной рН-импедансометрии больной.

У пациентки Х. ранее ГЭРБ не диагностировалась, однако имеется длительный стаж хронического фарингита и ларингита, которые могли быть ассоциированы с ГЭРБ. При эндоскопическом исследовании верифицирован рефлюкс-эзофагит, документированы патологические ГЭР при рН-импедансометрии, что подтвердило предположение гастроэнтеролога о наличии ГЭРБ у пациентки Х.

Полный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: ГЭРБ. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Хронический атрофический гастрит 2 стадии, ассоциированный с *Helicobacter Pylori*, умеренной активности. Гемангиома правой доли печени.

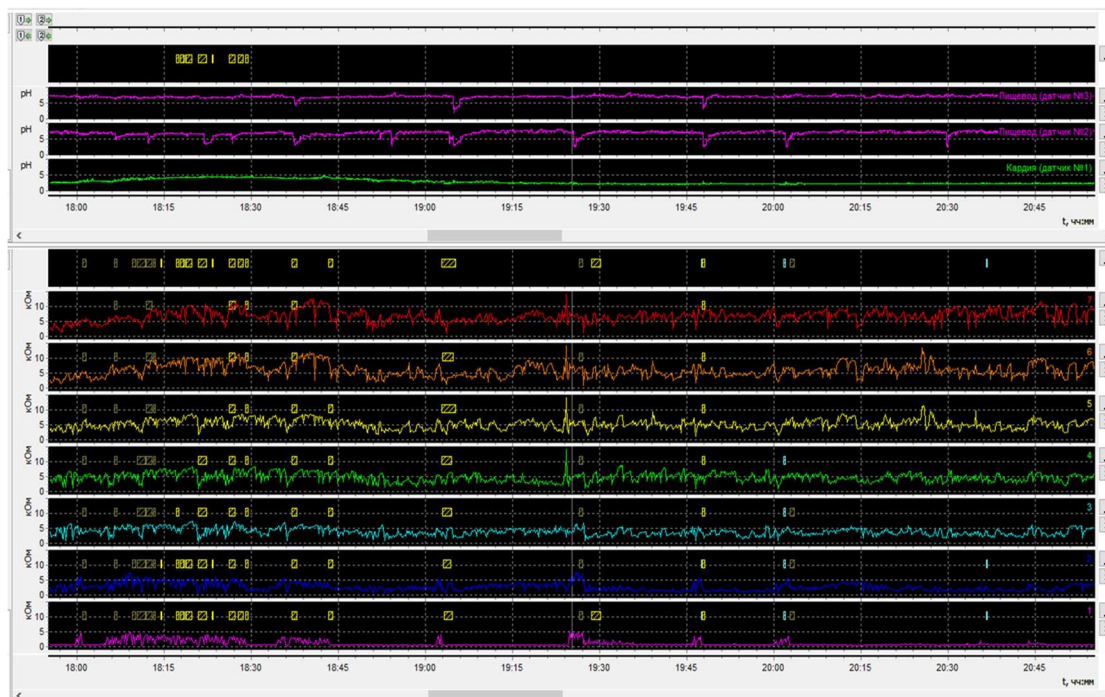


Рис. 1. Фрагмент графика суточной pH-импедансометрии пациентки Х. 38 лет (кислые и слабокислые жидкие и смешанные высокие рефлюксы)

Пациентке даны рекомендации по образу жизни и характеру питания в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1].

Медикаментозное лечение пациентки Х. проводилось поэтапно.

Первым этапом проводилась эрадикационная терапия *Helicobacter Pylori*. Хотя наличие/отсутствие инфекции *Helicobacter Pylori* не влияет на клинические проявления и эффективность терапии ГЭРБ, но у пациентки документирован хронический гастрит, что требует осуществления эрадикации. Кроме того, поскольку лечение ГЭРБ предполагает длительное применение ингибиторов протонной помпы, то для уменьшения возможности развития транслокации *Helicobacter Pylori* из антрального отдела и снижения риска развития и усугубления атрофии слизистой оболочки желудка необходимо выполнение эрадикации [1, 18]. Выбрана 14-дневная трехкомпонентная схема (Рабепразол 40 мг в сутки в 2 приема + Амоксициллин 2,0 в сутки в 2 приема + Кларитромицин 1,0 в сутки в 2 приема), усиленная Висмута трикалия дицитратом 480 мг в сутки в 2 приема. Контроль эффективности проведен через 4 недели после завершения терапии. С¹³-уреазный дыхательный тест не показал наличие *Helicobacter Pylori*, т. е. эрадикация была эффективной.

Второй этап включал в себя применение ингибитора протонной помпы Рабепразола 0,02 по 1 капсуле 2 раза в день в течение 8 недель, затем по 1 капсуле утром за 30 мин. до первого приема пищи в течение 16 недель.

Поскольку у пациентки имелись не только кислые, но смешанные и слабощелочные рефлюксы, то терапия ингибиторами протонной помпы была усилена: дополнительно назначены Малгадрат 0,8 + симетикон 0,04 по 1 таблетке через 40 мин. после еды и на ночь в течение 4 недель и Урсодезоксихолиевая кислота по 500 мг вечером в течение 4 недель.

Контрольные визиты были запланированы на 28-й, 56-й и 112-й день.

На втором и третьем визите пациентка отмечала положительную динамику в виде купирования жалоб (ощущения «комка» в горле не было), то есть достигнуто клиническое улучшение.

При визите на 112-й день пациентка предоставила данные повторного эндоскопического исследования, по результатам которого изменений в пищеводе не

выявлено, признаков воспаления слизистой желудка нет, то есть достигнуто и эндоскопическое улучшение.

Данный клинический случай демонстрирует возможности суточной рН-импедансометрии для верификации внепищеводных проявлений ГЭРБ. С его помощью возможно не только своевременно установить диагноз, но и подобрать грамотное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30 (4). 70–97. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Бусарова Г.А. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. Фарматека. 2018. 13. 30-43. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.30-43>.
3. Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В., Былова Н.А., Колесникова Е.А., Корсунская М.И., Смирнова А.С. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 7 (II): 76-81.
4. Кайбышева О.В. Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. 5. 15-23.
5. Кокорина В.Э. Критерии диагностики ларингеальной патологии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Дальневосточный медицинский журнал. 2007. 3. 89-91.
6. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Всегда ли боль в груди считать атрибутом стенокардии? Из архива клинициста. Фарматека. 2020; 2: 105-111. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020;2:105-111>.
7. Жилина А.А., Филиппов И.Ю., Антонова Е.С. Рефлюкс-ассоциированный кашель: современные возможности дифференциальной диагностики. Материалы конф. «Во имя здоровья нации». Чебоксары, 21-22. 09. 2021. 50-56.
8. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Добров А.В. Бронхоспазм как внепищеводное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 109 (9): 88–90.
9. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002.16 (2). 274-277.
10. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Hammar O., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. BMC Ear Nose Throat Disord. 2013. 13 (1). 11. doi: 10.1186%2F1472-6815-13-11.
11. Старостина С.В., Махов В.М., Большаков А.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. Consilium Medicum. 2019; 21(11): 9–14. doi: 10.26442/20751753.2019.11.190637.
12. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. Aust Fam Physician. 2017. 46 (1). 34–39. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/>

2017/januaryfebruary/laryngopharyngealreflux-a-confounding-cause-of-aerodigestive-dysfunction.

13. Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. Медицинский совет. 2019. 3. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.
14. Старостина С.В., Махов В.М., Сторонова О.А., Большаков А.В., Куприна И.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. Медицинский совет. 2020. 16. 62-72. Doi: 10/21518/2079-70X-2020-16-62-72.
15. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R. et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002. 127. 32–35.
16. Desjardin M., Roman S., des Varannes S.B. et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring // *United European Gastroenterol J*. 2013. 1. 438–444.
17. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017. 29 (10). 1–15. doi: 10.1111/nm.
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Клярская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. 28 (1). 55-70 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

References:

1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavyy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rummyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020. 30 (4). 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. in Russian.
2. Mayev I.V., Kazyulin A.N., Yurenev G.L., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Busarova G.A. Masks of gastroesophageal reflux disease. Results of 20-year observation. *Farmateka*. 2018. 13. 30-43. DOI: [dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2018.13.30-43](https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.13.30-43). in Russian.
3. Kostyukevich O.I., Rilova A.K., Rilova N.V., Bilova N.A., Kolesnikova E.A., Korsunskaya M.I., Simbirtseva A.S. Extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review*. 2018. 7 (II). 76–81. in Russian.
4. Kaybysheva V.O., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013. 5. 15-23. in Russian.
5. Kokorina V.E. Diagnostic criteria for laryngeal pathology associated with gastroesophageal reflux disease. *Far East Medical Journal*. 2007. 3. 89-91. in Russian.
6. Tarasova L.V., Busalaeva E.I. Is chest pain always considered an attribute of angina pectoris? From the clinician's archive. *Farmateka*. 2020. 2. 105-111. in Russian.
7. Zhilina A.A., Filippov I.Yu., Antonova E.S. Reflux-associated cough: modern possibilities of differential diagnosis. Conference materials «In the name of the health of the nation» *Cheboksary*, 21-22. 09. 2021. 50-56. in Russian.

8. Tarasova L.V., Busalaeva E.I., Dobrov A.V. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* 2014. 109 (9). 88–90. in Russian.
9. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002. 16 (2). 274–277.
10. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Hammar O., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2013. 13 (1). 11. doi: 10.1186%2F1472-6815-13-11.
11. Starostina S.V., Makhov V.M., Bolshakov A.V. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article. *Consilium Medicum*. 201. 21 (11). 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190637 in Russian.
12. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician*. 2017. 46 (1). 34–39. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/januaryfebruary/laryngopharyngealreflux-a-confounding-cause-of-aerodigestive-dysfunction>.
13. Maev I.V., Selskaya Y.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditinsky Sovet*. 2019. 3. 8–16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.
14. Starostina S.V., Makhov V.M., Storonova O.A., Bolshakov A.V., Kuprina I.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020. (16). 62–72. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-62-72. in Russian.
15. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R. et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002. 127. 32–35.
16. Desjardin M., Roman S., des Varannes S.B. et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring // *United European Gastroenterol J*. 2013. 1. 438–444.
17. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017. 29 (10). 1–15. doi: 10.1111/nm.
18. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018. 28 (1). 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_11

УДК: 616-053.3

Сущенко Р.А., Панченко А.С.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЕФАЛОГЕМАТОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А*

Резюме. Одной из актуальных проблем в неонатологии и детской хирургии остается родовая травма, частота возникновения которой не имеет тенденции к снижению. Биомеханика родового процесса обуславливает наибольшую частоту повреждения головы у новорожденного. Основным маркером родовой травмы головы у ребенка считается кефалогематома. Несмотря на значительные успехи в развитии акушерской службы, частота встречаемости поднадкостничных кровоизлияний у новорожденных остается высокой. На настоящий момент, отсутствует единый подход в лечебно-диагностических действиях при возникновении кефалогематом у новорожденных. Отсутствие тактической согласованности в лечении поднадкостничных кровоизлияний у детей приводит к поздней диагностике и формированию осложнений длительного существования кефалогематомы. Целью статьи является обобщение современных представлений о частных видах экстракраниальных повреждений у новорожденных детей, приводятся основные дифференциально-диагностические особенности в постановке диагноза. В данном обзоре рассматриваются основные причины и механизмы формирования поднадкостничных кровоизлияний у новорожденных. Представлены материалы об особенностях диагностики и клинического течения различных вариантов кефалогематом у детей первого месяца жизни. Обобщены данные о способах лечения кефалогематом, а также приводятся собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: кефалогематома, родовая травма, оссифицированная гематома, новорожденный
Sushchenko R.A, Panchenko A.S.

MODERN ASPECTS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT CEPHALOHEMATOMAS OF NEWBORNS

Chita State Medical Academy; Chita, Russia, 672000 Gorky St 39A

Abstract. One of the urgent problems in neonatology and pediatric surgery is birth trauma, the incidence of which does not tend to decrease. The biomechanics of the birth process is responsible for the highest incidence of head injury in a newborn. The main marker of birth trauma to the head in a child is cephalohematoma. Despite significant advances in the development of obstetric service, the incidence of subperiosteal hemorrhage in newborns remains high. At the moment, there is no unified approach to diagnostic and treatment actions in cases of cephalohematoma in newborns. Lack of tactical consistency at the treatment and diagnosis of subperiosteal hemorrhage children leads to late diagnosis and the formation of complications of long-term existence of cephalohematoma. The purpose of the article is to summarize modern ideas about the particular types of extracranial injuries in newborns, the main differential diagnostic features in the diagnosis are presented. This review examines the main causes and mechanisms of the formation of subperiosteal hemorrhage in newborns. The materials on the features of diagnosis and clinical course of various variants of cephalohematomas in children of the first month of life are presented. Data on the methods of cephalohematoma treatment are generalized, as well as their own clinical observations.

Keywords: cephalohematoma, birth injury, ossified hematoma, newborn

Интранатальное повреждение мягких тканей головы остается одной из актуальных проблем в детской хирургии. Принципиальная схожесть клинических проявлений экстракраниальных травм затрудняет дифференциальную диагностику и требует привлечения специалистов различного профиля. Несмотря на всеобщую изученность данного вопроса, отсутствует единая согласованность в тактических действиях при некоторых видах травм.

Ввиду анатомического расположения, данная группа объединена аббревиатурой «SCALP» и включает в себя ряд патологических состояний [1]:

1. Skin (кожа) – кровоподтек и ссадины дермы (шиньон);
2. Textus Cormectivus (плотная соединительная ткань) – кровоизлияние и отек подкожной клетчатки (родовая опухоль);
3. Aponeurosis (апоневроз) – подапоневротическая гематома;
4. Loose connective tissue (рыхлая соединительная ткань);
5. Pericranium (надкостница) – кефалогематома.

Основным маркером интранатального повреждения головы является кефалогематома. Частота возникновения кефалогематом, по данным разных авторов, варьирует и колеблется 0,2-6% доношенных новорожденных, вне зависимости от способов родоразрешения [2, 3, 4].

Причины возникновения кефалогематом [3, 4, 5]:

1. Интранатальная травма.
 - Механический фактор (смещение тканей относительно кости в ходе вставления головки).
 - Гидравлический фактор (раннее отхождение околоплодных вод и, как следствие, отсутствие «амортизатора»).
 - Градиент давления (разница между атмосферным и внутриматочным давлением).
 - Анатомический фактор (короткая пуповина, перегиб или натяжение пуповины, обвитие пуповиной).
2. Наследственно реализуемые коагулопатии.
3. Внутритроубные инфекции.
4. Гипокальцемия плода.

Источником кровотечения при кефалогематомах являются поднадкостничные сосуды, эмиссарии, реже – сосуды диплоэ (в результате переломов). Отслойка надкостницы происходит постепенно и, как следствие, кефалогематома развивается в течение нескольких часов или дней после рождения [6, 7]. Процесс и объем кровоизлияния под надкостницу постнатально неконтролируем и связан с рядом наследственных нарушений гемостаза [8, 9]. По неизвестным причинам кефалогематомы чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек [10].

Классификация кефалогематом:

1. По расположению (наружная, внутренняя).
2. Размеры (большая ≥ 8 см, средняя – 5-8 см, малая – ≤ 5 см).
3. Осложненная и неосложненная (инфицированная, оссифицирующаяся, эпидурально-поднадкостничная и др.).

В ряду клинических наблюдений, кефалогематома подвергается спонтанной резорбции в течение короткого времени. Однако в большинстве ситуаций отмечается ее длительная персистенция, которая требует дальнейшего хирургического лечения [11, 12, 13]. Наиболее значимыми осложнениями персистирующей кефалогематомы являются процессы патологического ремоделирования костей свода черепа и остеомиелитическое поражение [14].

Варианты исхода кефалогематом в отсутствии хирургического лечения (по частоте возникновения):

1. Спонтанная резорбция.
2. Оссификация кефалогематомы (симптом «пергамента» с 14 суток).
3. Нагноение кефалогематомы.

Оссификация кефалогематомы протекает всегда по заведомо патологическому пути [15]:

1. Слияние оссифицированной капсулы кефалогематомы с подлежащей костью (формирование стойкой деформации свода черепа).
2. Формирование локального гиперостоза.
3. Оссификация с резорбцией подлежащей кости и формированием «дырчатых» дефектов вплоть до твердой мозговой оболочки (до 50% всех оссифицированных кефалогематом).

Параллельно с оссификацией кефалогематомы происходит лизис подлежащей кости в результате повышения активности остеокластов. Специфическим маркером активности

остеокластов является тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRAP-5b). Определение активности, которой может являться критерием оценки остеолитических процессов костей черепа у новорожденного [16].

Описаны случаи обратной инволюции с полной перестройкой оссифицированных кефалогематом без вторичных деформаций свода черепа [17]. И наоборот, отмечаются случаи гиперплазии костной ткани по направлению к внутренней пластинке костей свода черепа при минимальных размерах гематом [18].

Алгоритм диагностики и лечения при выявлении кефалогематомы.

Диагностический минимум:

1. Развернутый общий анализ крови, коагулограмма.
2. Нейросонография.
3. Рентгенография (Rg) костей черепа в 2-х проекциях.

При обнаружении изменений в показателях гемостаза проводится исследование на генетически наследуемые коагулопатии, осуществляется преимущественно консервативное ведение кефалогематом. В случае выявления смещения срединных структур головного мозга, изменений размеров ликворной системы и/или обнаружения линий переломов выполняется мультиспиральная компьютерная томография черепа (МСКТ) с последующей консультацией нейрохирурга.

Дифференциальная диагностика должна включать следующие физикально схожие патологические состояния:

1. Подпапоневротическая гематома (склонна к слиянию анатомических областей, миграция основного объема содержимого при смене положения головы, баллотирование сухожильного шлема).
2. Эпидурально-поднадкостничная гематома (симптом «двойного пятна» после пункции вследствие примеси ликвора).
3. Менингоэнцефалоцеле (тестоватая консистенция, пальпаторно определяемый дефект по ходу швов и/или родничков).

Лечение кефалогематом, согласно зарубежным данным, имеет максимально консервативный характер и направлено на самостоятельную и длительную резорбцию [19]. В случае оссификации кефалогематомы данная группа пациентов подвергается отсроченным костно-пластическим операциям с целью устранения вторичной деформации свода черепа.

В РФ избрана противоположная тактика в отношении кефалогематом и направлена на проведение пункционного лечения, что позволяет добиться более высоких результатов в профилактике вторичных осложнений.

Показания к хирургическому пункционному лечению кефалогематомы:

1. Отсутствие самостоятельной резорбции кефалогематомы любых размеров в течение 10-14 суток.
2. Кефалогематомы средних и больших размеров.
3. Напряженная кефалогематома.
4. Резорбирующиеся кефалогематомы, отягощающие течение физиологической желтухи.

Оптимальные сроки пункционного лечения кефалогематомы – 7-10 сутки (после разрешения физиологической гипокоагуляции). Проведение повторных пункций кефалогематом (фракционное удаление гематом больших объемов, повторное наполнение гематомы) выполняется с интервалом в 3-4 суток. После осуществления пункции является обязательным наложение давящей повязки. Местное физиотерапевтическое лечение назначается во всех случаях лечения кефалогематом, не входящих в хирургические критерии, а также после проведения пункционного лечения при сохраняющемся остаточном объеме.

Проведение пункции [20] (рис. 1) выполняется с учетом строения кожно-апоневротического сегмента (КАС):

1. Теменной (формируется линиями, соединяющими передний край малого родничка с большим вдоль сагиттального шва и направленными вниз вершиной к скуловой дуге (кпереди от козелка).
2. Затылочный (по границам лямбдовидного шва, вершиной от малого родничка и основанием по линии, проведенной через сосцевидные отростки).

Зоны пункции:

1. Рекомендуемая (отступ кнутри на 2,5 см от границы теменного и затылочного КАС).
2. Допустимая (1,5-2,5 см кнутри от границ теменного и затылочного КАС).
3. Зона абсолютного риска (менее 1-1,5 см от границ КАС).

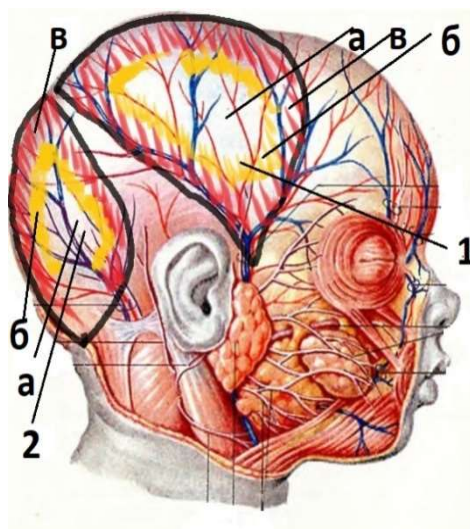


Рис. 1. Схема кожно-апоневротических сегментов с зонами пункции. 1 – теменной КАС, 2 – затылочный КАС (а – рекомендуемая зона пункции, б – допустимая зона пункции, в – зона абсолютного риска). В основе схемы представлен рисунок из учебника «Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста» Ю.Ф. Исаков, Ю.М. Лопухин и др. М.: Медицина, 1989.

Показания к нейрохирургическому лечению:

1. Сочетание кефалогематомы с переломами костей свода черепа.
2. Эпидурально-поднадкостничные гематомы (гемоликворомы) – симптом «двойного пятна».
3. Оссифицированные варианты кефалогематом.
4. Сочетание кефалогематом с другими интракраниальными повреждениями.

Тактика участкового педиатра при выявлении кефалогематомы у новорожденного, выписанного из родильного дома, в основном выжидательная. В случае отсутствия самостоятельной резорбции кефалогематомы в течение 10 суток, а также при наличии показаний к хирургическому лечению ребенок должен быть направлен к нейрохирургу (хирургу) поликлиники. Пункцию кефалогематомы проводят в амбулаторных условиях. Контроль после пункции осуществляется через 7-10 дней нейрохирургом (хирургом) поликлиники.

Нами проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 195 детей периода новорожденности с кефалогематомами, получавших специализированную помощь в ГУЗ КДКБ за период 2018-2020 г.г. По данным нашего наблюдения отмечается ежегодный рост числа новорожденных с наличием кефалогематом различной локализации (таблица 1). Более половины детей подвергнуты хирургическому лечению, потребовавшему проведения повторной пункции в трети случаев. Показатели встречаемости линейных переломов свода черепа и сочетанной скелетной травмы не превышают 5-8% в группе (таблица 2). Средние объемы полученной крови при первой пункции не превышали 15 мл,

однако ежегодно регистрировались случаи кефалогематом, содержащих большой объем крови (до 15-20% от ОЦК) в 20-30% наблюдений.

Таблица 1

Распределение детей по видам проведенного лечения (данные в абсолютных числах и %).

Год	Консервативное лечение (резорбция) Абс. / (%)	Средние сроки резорбции без хир. лечения (сутки)	Хирургическое лечение (пункция) Абс. / (%)	Повторная пункция Абс. / (%)	Средний объем полученной крови (мл)
2018 (n=36)	15 (42%)	11,3±0,6	21 (58%)	5 (23%)	14,1
2019 (n=64)	12 (18%)	12,2±0,3	52 (82%)	14 (26%)	10,7
2020 (n=95)	26 (27%)	11,1±0,2	69 (73%)	22 (32%)	12,3

Таблица 2

Сочетание кефалогематом с другими видами травм (данные в абсолютных числах и %).

Год	Двусторонняя кефалогематома Абс. / (%)	Переломы костей свода черепа Абс. / (%)	Сочетанная скелетная травма Абс. / (%)
2018 (n=36)	7 (19%)	3 (8%)	2 (5,5%)
2019 (n=64)	8 (12%)	1 (1,5%)	2 (3%)
2020 (n=95)	8 (8,5%)	2 (2%)	4 (4%)

Приводим собственные клинические наблюдения новорожденных детей с наличием кефалогематом, находившихся на обследовании и лечении в ГУЗ КДКБ.

Клинический пример № 1. Ребенок К., 8 суток жизни, мальчик. От первой I беременности, первых оперативных родов матери с осложненным акушерским анамнезом (ОАА) (гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, клинически узкий таз, Ig G + к ЦМВ, ВПГ) крупным плодом на сроке гестации 40-41 неделя. Антенатальное УЗИ плода без особенностей. Вес при рождении – 4 060 г, рост – 51 см. Апгар – 9-10 баллов. Состояние с рождения средней степени тяжести за счет наличия в обеих теменных областях кефалогематом средних размеров, неврологической симптоматики. С третьих суток нарастание в динамике уровня билирубина до 277 мкмоль/л., подключена фототерапия. Rg костей черепа и позвоночника – костно-деструктивной патологии со стороны костей черепа не выявлено, признаки ротационного подвывиха С₁, наличие кефалогематом обеих теменных костей. В общем анализе крови (ОАК): гемоглобин – 158 г/л, гематокрит – 45%, тромбоциты – 374 х 10⁹ /л, СОЭ – 4 мм/ч, лейкоциты – 12 х 10⁹ /л., Э – 4, Л – 58, С/я – 29, М – 8. Общий анализ мочи (ОАМ), копрограмма – без особенностей. В биохимическом анализе крови (БХК): общий белок – 57,7 г/л; альбумин – 38,4 г/л; мочевины – 3,1 ммоль/л; билирубин – 223 мкмоль/л; креатинин – 30,0 мкмоль/л; АЛТ – 16 Ед, АСТ – 29,8 Ед; натрий – 140 ммоль/л; калий – 5,8 ммоль/л. Коагулограмма (фибриноген – 5,7 г/л; ПТВ – 12,8 сек; ПТИ – 103%; МНО – 0,98; АЧТВ – 61сек). Кровь на ВУИ (Ig G+ЦМВ, ВПГ; токсоплазма – 206,7; краснуха – 90,1). На 8 сутки жизни выполнена пункция кефалогематомы с обеих сторон. Отмечалось повторное наполнение гематом с появлением капельного кровотечения из мест вколов. Попытка гемостаза физическими методами не имела эффекта, сохранялось кровотечение, потребовавшее переливания компонентов крови. Гемостаз достигнут трансфузией свеж заморозенной плазмы. Ребенок обследован на наследственные коагулопатии, выявлен дефицит VIII плазменного фактора, проведена заместительная терапия, остаточный объем крови удален повторной пункцией. Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога.

Клинический пример № 2. Ребенок В., 10 суток жизни, девочка. Ребенок от первой беременности, первых физиологических родов на сроке гестации 38 недель. Беременность протекала на фоне ОАА матери (гестационный сахарный диабет, неспецифический вагинит, анемии). Антенатальное УЗИ плода без особенностей. Вес при рождении 2 815 г, рост 48 см.

Апгар – 8-9 баллов. Состояние ребенка с рождения расценено как средней степени тяжести за счет наличия признаков кефалогематомы в левой теменной области, неврологической симптоматики. Rg черепа – признаки кефалогематомы левой теменной кости, ротационный подвывих С1. ОАК: гемоглобин – 176 г/л, гематокрит – 53%, тромбоциты – 277×10^9 /л, СОЭ – 2 мм/ч, лейкоциты – $9,8 \times 10^9$ /л, Э – 1, Л – 61, С/я – 30, М – 8. ОАМ – без особенностей. БХ крови: общий белок – 57 г/л; мочевины – 4,7 ммоль/л; билирубин – 193 мкмоль/л; креатинин – 36,0 мкмоль/л; АЛТ – 12 Ед, АСТ – 21,6 Ед; натрий – 143 ммоль/л; калий – 5,1 ммоль/л. Коагулограмма без патологических изменений. При осмотре головы отмечалась нетипичность расположения кефалогематомы, распространялась на две смежные анатомические области (теменную с переходом на затылочную), размерами 6 x 5 x 2 см, мягкой тестоватой консистенции. При пальпации основной ее массив расположен вдоль левого края лямбдовидного шва, здесь же пальпаторно определяется костный дефект. МСКТ черепа – врожденная черепно-мозговая грыжа (менингоэнцефалоцеле) (рис. 2). Нейрохирургическое лечение – удаление грыжи, пластика. Послеоперационный период протекал без особенностей, ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение нейрохирурга, невролога.

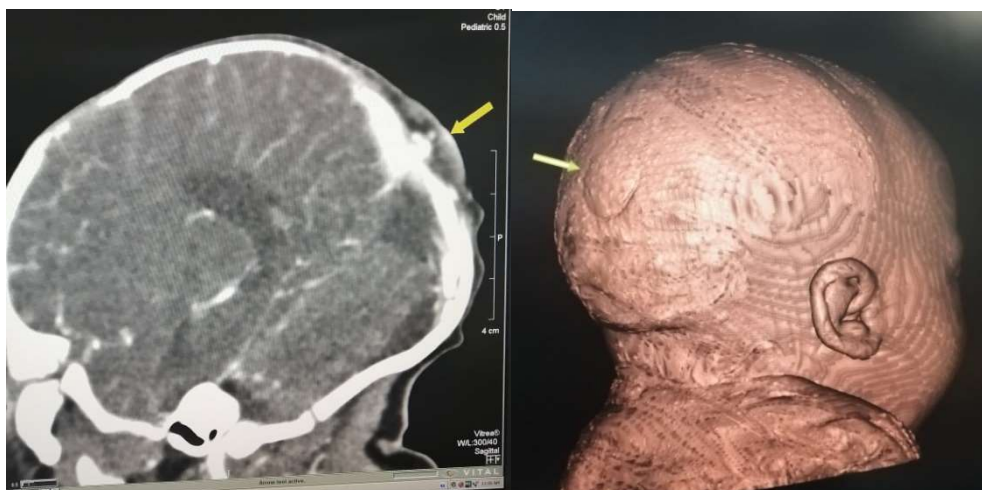


Рис. 2. МСКТ головы новорожденного 2 (менингоэнцефалоцеле обозначено стрелками).

Заключение:

1. За период 2018-2020 гг. на базе ГУЗ КДКБ отмечается увеличение числа клинических наблюдений новорожденных с наличием кефалогематом, что требует проведения анализа причин роста экстракраниальных кровоизлияний.
2. Алгоритм лечения кефалогематом должен включать дифференциальный диагноз с другими экстракраниальными вариантами кровоизлияний, обязательное исследование показателей гемостаза.
3. Оптимальные сроки пункционного лечения кефалогематом – 7-10 суток, допустимые сроки выжидательной тактики – не более 14 суток.
4. Пункция кефалогематом должна проводиться с учетом строения КАС.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Сущенко Р.А. – 70% (разработка концепции исследования, сбор и интерпретация данных, анализ литературы, написание текста статьи).

Панченко А.С. – 30% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Волкодав О.В., Зинченко С.А., Корсунская Л.Л., Бабич Т.Ю., Самочерных К.А. Родовые объемные кровоизлияния скальпа. Таврический медико-биологический вестник. 2019. 22 (2). 19-25. ISSN: 2070-8092.
2. Баринов С.В., Шамина И.В., Чуловский Ю.И., Белкова Т.Н., Барбанчик И.А., Чеканцева Ю.А. Факторы риска и причины развития кефалогематом в современных условиях. Сибирский медицинский журнал. 2013. 116 (1). 47-49. ISSN: 1815-7572.
3. Киосов А.Ф. Кефалогематомы у детей. Лечащий врач. 2019. 10. 52-55. ISSN: 1560-5175.
4. Перцева Г.М., Борщева А.А. Кефалогематома. Поиск факторов, провоцирующих ее появление. Кубанский научный медицинский вестник. 2017. 2 (163). 120-123. ISSN: 1608-6228.
5. Akangire G., Carter B. Birth injuries in neonates. *Pediatr Rev.* 2016 Nov. 37 (11). 451-462. doi: 10.1542/pir.2015-0125.
6. Kim KM., Cho SM., Yoon SH., Lim YC., Park MS., Kim MR. Neurodevelopmental Prognostic Factors in 73 Neonates with the Birth Head Injury. *Korean J Neurotrauma.* 2018 Oct. 14 (2). 80-85. doi: 10.13004/kjnt.2018.14.2.80.
7. Rhodes A., Neuman J., Blau J. Occipital mass in antenatal sonography. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. 12(3). 321-324. doi: 10.3233/NPM-1872.
8. S. Abdul J., Boender J.J., Malfliet J., Eikenboom K., Fijn van Draat E.P., Mauser-Bunschoten K., Meijer J. de Meris. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and bleeding phenotype in patients with von Willebrand disease. *J Haemophilia* . 2017 May. 23 (3). 437-443. doi: 10.1111/hae.13206.
9. Yvonne V. Sanders, Fijnvandraat K., Boender J., Evelien P., Mauser- Bunschoten , Johanna G. van der Bom, Joke de Meris, Frans J. Smiers. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *J Hematol.* 2015 Dec. 90 (12). 1142. doi: 10.1002/ajh.24195.
10. Ekéus C., Wrangsell K., Penttinen S., Åberg K. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep. 31 (18). 2402-2408. doi: 10.1080/14767058.2017.1344631.
11. Calloni T., Trezza A., Mazzoleni F., Cavaliere M., Canonico F., Sganzerla E., Giussani C.J. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical management and technical update. *Neurosurg Sci.* 2020 Dec. 64 (6). 552-557. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3.
12. Ulma Raquel M., D.D.S., Sacks M.D., Gina M.D. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy. *Plast Reconstr Surg.* 2021 Aug 1. 148 (2). 409-417. doi: 10.1097/PRS.00000000000008199.
13. Fabian B., Bigorre M., Lamouroux A., Captier G. Early needle aspiration of large infant cephalohematoma: a safe procedure to avoid esthetic complications. *Eur J Pediatr* 2020 Feb. 179 (2). 265-269. doi: 10.1007/s00431-019-03487-5.
14. Ojumah N., Ramdhan R C., Wilson C., et al. Neurological Neonatal Birth Injuries: A Literature Review. *Cureus.* 2017 Dec 12. 9 (12). 1938. doi: 10.7759/cureus.1938.
15. Мирсадыков Д.А., Минозов А.М., Абдумажитова М.М., Махмаев Т.Й., Вариант эволюции кальцифицированной кефалогематомы. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2010. 2 (24). 50-56. ISSN: 1680-6786.
16. Ефанов В.В. Клиническая оценка ТРАП-5b как серологического маркера метастатического поражения костей у больных раком молочной железы [автореф. дис. ... канд. мед.наук]. Москва. ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» Минздрава РФ 2012.
17. Sedat Giray Kandemirli., Mehmet C., Cem Bilgin., Burak O. Temporal Evolution of Imaging Findings in Ossified Cephalohematoma. *J Craniofac Surg.* 2020 Jun. 31(4). 375-378. doi: 10.1097/SCS.00000000000006319.

18. Vera V., Domenica I.B., Paolo F., Gianpiero T., Massimo C., Luca M. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 Jan. 19(1). 46-50. doi: 10.3171/2016.6.PEDS16120.
19. Üçer M., Taçyıldız A., Aydın I., Kayran N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. *Cureus.* 2021. Apr 11. 13 (4). 14415. doi: 10.7759/cureus.14415.
20. Волкодав О.В., Акмолаев Д.С., Зинченко С.А. Метод пункции поднадкостничных объемных кровоизлияний у новорожденных. Свидетельское право № 29810. 2009.

References:

1. Volkodav O.V., Zinchenko S.A., Korsunskaya L.L., Babich T.Yu., Samochernykh K.A. Generic volumetric hemorrhages of the scalp. *Tavrichesky medico-biological journal.* 2019. 22 (2). 19-25. ISSN: 2070-8092. in Russian.
2. Barinov S.V., Shamina I.V., Chulovsky Yu.I., Belkova T.N., Barbanchik I.A., Chekantseva Yu.A. Risk factors and reasons for the development of cephalohematomas in modern conditions. *Siberian Medical Journal.* 2013.116 (1). 47-49. ISSN: 1815-7572. in Russian.
3. Kiosov A.F. Cephalohematomas in children. *Therapist.* 2019.10.52-55. ISSN: 1560-5175. in Russian.
4. Pertseva G.M., Borshcheva A.A. Cephalohematoma. Search for factors provoking its appearance. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017.2 (163). 120-123. ISSN: 1608-6228. in Russian.
5. Akangire G., Carter B. Birth injuries in neonates. *Pediatr Rev.* 2016 Nov. 37(11). 451-462. doi: 10.1542/pir.2015-0125.
6. Kim K.M., Cho S.M., Yoon S.H., Lim Y.C., Park M.S., Kim M.R. Neurodevelopmental Prognostic Factors in 73 Neonates with the Birth Head Injury. *Korean J Neurotrauma.* 2018 Oct. 14 (2). 80-85. doi: 10.13004/kjnt.2018.14.2.80.
7. Rhodes A., Neuman J., Blau J. Occipital mass in antenatal sonography. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. 12 (3). 321-324. doi: 10.3233/NPM-1872.
8. S. Abdul J., Boender J.J., Malfliet J., Eikenboom K., Fijn van Draat E.P., Mauser-Bunschoten K., Meijer J. de Meris. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and bleeding phenotype in patients with von Willebrand disease. *J Haemophilia.* 2017 May. 23 (3). 437-443. doi: 10.1111/hae.13206.
9. Yvonne V. Sanders, Fijnvandraat K., Boender J., Evelien P., Mauser-Bunschoten, Johanna G. van der Bom, Joke de Meris, Frans J. Smiers. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *J Hematol.* 2015 Dec. 90 (12). 1142. doi: 10.1002/ajh.24195.
10. Ekéus C., Wrangsell K., Penttinen S., Åberg K. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep. 31(18). 2402-2408. doi: 10.1080/14767058.2017.1344631.
11. Calloni T., Trezza A., Mazzoleni F., Cavaliere M., Canonico F., Sganzerla E., Giussani C.J. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical management and technical update. *Neurosurg Sci.* 2020 Dec. 64 (6). 552-557. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3.
12. Ulma Raquel M., D.D.S., Sacks M.D., Gina M.D. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy. *Plast Reconstr Surg.* 2021 Aug 1. 148 (2). 409-417. doi: 10.1097/PRS.00000000000008199.
13. Fabian B., Bigorre M., Lamouroux A., Captier G. Early needle aspiration of large infant cephalohematoma: a safe procedure to avoid esthetic complications. *Eur J Pediatr* 2020 Feb. 179 (2). 265-269. doi: 10.1007/s00431-019-03487-5.
14. Ojumah N., Ramdhan R C., Wilson C., et al. Neurological Neonatal Birth Injuries: A Literature Review. *Cureus.* 2017 Dec 12. 9 (12). 1938. doi: 10.7759/cureus.1938.

15. Mirsadykov D.A., Minozhov A.M., Abdumazhitova M.M., Makhmaev T.Y., Variant of the evolution of calcified cephalohematoma. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2010. 2 (24). 50-56. ISSN: 1680-6786. in Russian.
16. Efanov V.V. Clinical evaluation of TPAP-5b as a serological marker of bone metastatic lesions in patients with breast cancer [author. dis. ... Cand. medical sciences]. Moscow. Federal State Budgetary Institution "Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Herzen "Ministry of Health of the Russian Federation 2012. in Russian.
17. Sedat Giray Kandemirli., Mehmet C., Cem Bilgin., Burak O. Temporal Evolution of Imaging Findings in Ossified Cephalohematoma. *J Craniofac Surg*. 2020 Jun. 31(4). 375-378. doi: 10.1097/SCS.00000000000006319.
18. Vera V., Domenica I.B., Paolo F., Gianpiero T., Massimo C., Luca M. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Jan. 19 (1). 46-50. doi: 10.3171/2016.6.PEDS16120.
19. Üçer M., Taçyıldız A., Aydın I., Kayran N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. *Cureus*. 2021. Apr 11. 13 (4). 14415. doi: 10.7759/cureus.14415.
20. Volkodav O.V., Akmolaev D.S., Zinchenko S.A. Method of puncture of subperiosteal volumetric hemorrhages in newborns. Russian Federation certificate № 29810. 2009.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2022_1_20

УДК 616.831-005.1-036.82:615.8

Болотова Э.Г., Шпрах В.В.

ПРОГНОЗ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ
С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России, 664049, г. Иркутск,
микрорайон Юбилейный, 100*

Резюме. В статье представлен литературный обзор, посвященный изучению прогноза реабилитационного потенциала больных церебральным инсультом. Обобщены сведения об актуальности нейрореабилитационных мероприятий, условиях их успешного проведения, факторов, влияющих на результат восстановительного лечения. Освещена информация о современных исследованиях в области нейрогенеза, восстановления утраченных функций пациента, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения, инновационных технологиях нейрореабилитационной терапии. Подчеркнута важность индивидуализированного подхода к разработке программ нейрореабилитации.

Ключевые слова: церебральный инсульт, неврологический дефицит, постинсультная реабилитация, реабилитационный потенциал, реабилитационный прогноз

Bolotova E. G., Shprakh V. V.

PROGNOSIS OF REHABILITATION POTENTIAL IN PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE
*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - branch of the Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, 664049, Irkutsk,
mikrorajon Jubilejnyj, 100*

Abstract: The article presents a literary review devoted to the study of the prognosis of the rehabilitation potential of patients with cerebral stroke. The information about the relevance of neurorehabilitation measures, the conditions of their successful implementation, factors affecting the result of rehabilitation treatment is summarized. Information about modern research in the field of neurogenesis, restoration of lost functions of a patient who has suffered an acute violation of cerebral circulation, innovative technologies of neurorehabilitation therapy is consecrated. The importance of an individualized approach to the development of neurorehabilitation programs is emphasized.

Keywords: cerebral stroke, neurological deficit, post-stroke rehabilitation, rehabilitation potential, rehabilitation prognosis

Болезни системы кровообращения мозга являются одной из значимых проблем медицинского, социального и экономического характера. По данным опубликованных в 2020 году результатов анализа основных причин и исходов заболеваний, ведущих к нарушению трудоспособности, выявлено, что на протяжении последних десятилетий отмечается стойкое увеличение числа пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Высокие показатели заболеваемости, смертности населения, временных трудовых потерь и первичной инвалидности от мозгового инсульта делают задачу его диагностики, лечения и профилактики крайне актуальной.

Важную роль играет реабилитация пациентов, перенесших инсульт. Многочисленными исследованиями установлено, что более раннее начало нейрореабилитационных мероприятий способствует их эффективности.

Однако известно, что с течением времени качество жизни больных может ухудшаться. Так, канадские исследователи J.G. Fodor, F.N. Leenen, E. Heliset P. Turton по результатам анализа медико-статистических данных по провинции Онтарио за 1995–2006 гг. выявили

достоверное и значимое снижение показателей качества жизни пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Именно в его остром периоде наблюдается высокий риск развития тревожно-депрессивных расстройств, снижения когнитивных функций, появления гипертонуса мышц в парализованных конечностях, дисфагии [2]. Необходимо раннее выявление этих состояний и их коррекция медикаментозными и немедикаментозными методами с целью повышения реабилитационного потенциала больных с ОНМК.

Понятие «реабилитационный потенциал» было предложено в 1973 году В.П. Беловым и И.Н. Ефимовым как «комплекс биологических, личностных и социально-средовых факторов, составляющих основу ресоциализации больного» [3].

Реабилитационный потенциал определяет прогноз восстановления биопсихосоциального состояния пациента и является многомерной и многоуровневой по исходам заболевания формой жизнедеятельности, количественной прогностической характеристикой [3].

Выделяют шесть важных составляющих реабилитационного потенциала: базовая, психофизиологическая, профессионально-трудовая, образовательная, социально-бытовая, социально-средовая [4]. Все они основаны на возможности достижения определенных задач в каждой из этих сфер.

Целью нейрореабилитации является восстановление физического, психического, эмоционального состояния пациента, перенесшего ОНМК, его возвращение к социально-бытовой сфере и активное участие в жизни общества [5].

Существует 4 основных условия успешного проведения нейрореабилитации:

1. Соблюдение мультидисциплинарного подхода к ведению больных, постановка персонифицированных целей лечения специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК).
2. Адекватное определение целей лечения, учитывая их согласованность, специфичность, реалистичность, измеряемость и временный промежуток (краткосрочные, долгосрочные цели).
3. Персонифицированный контроль за динамикой состояния и индивидуализированным реабилитационным прогнозом пациента с применением валидизированных шкал (Ривермид, Бартел, Скандинавская шкала инсульта, шкала самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон и др.);
4. Единое взаимодействие пациента и его родственников в нейрореабилитационных мероприятиях: обучение близких пациента необходимому уходу за ним, анализ выполненных целей или причин неудач вместе с пациентом и его родственниками [6].

Фундаментальная часть нейрореабилитации основывается на принципах этапности, мультидисциплинарности, обоснованности, непрерывности, доступности, персонифицированного подхода, сосредоточенности на четко сформулированные цели, информирования пациентов и формирования у них «правильного» ожидания от реабилитационной помощи. Программы нейрореабилитации являются эффективным средством вторичной профилактики, продлевающим и улучшающим качество жизни пациента [7].

Реабилитационные возможности индивида определяют по трем составляющим относительно видов жизнедеятельности:

- высокий реабилитационный потенциал предполагает полное восстановление или высокую степень восстановления определенного вида жизнедеятельности в течение проведения реабилитационных мероприятий;
- умеренно выраженный реабилитационный потенциал предусматривает частичное восстановление определенного вида жизнедеятельности в процессе реабилитации;
- низкий реабилитационный потенциал свидетельствует об отсутствии или незначительной степени восстановления определенного вида жизнедеятельности в течение проведения реабилитационных мероприятий [3].

При составлении индивидуальной программы нейрореабилитации обязательным является определение прогноза реабилитационного потенциала.

Реабилитационная помощь больным ОНМК предоставляется в зависимости от степени тяжести их состояния в три этапа [7]:

- на первом (раннем стационарном) этапе нейрореабилитационные мероприятия проводятся пациентам в острейший и острый периоды ИИ в палате реанимации и интенсивной терапии и в отделениях для лечения больных с ОНМК;
- на втором (стационарном реабилитационном) этапе нейрореабилитационные мероприятия осуществляются в специализированных (реабилитационных) стационарных отделениях в ранний восстановительный период (выздоровления) при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций органов и систем (в соответствии с уровнем реабилитационного потенциала);
- на третьем (амбулаторно-поликлиническом) этапе нейрореабилитационная помощь оказывается в поздний восстановительный период ИИ, т. е. в период его остаточных явлений [7].

Основными прогностическими критериями реабилитации пациента с мозговым инсультом являются: его возраст, своевременная госпитализация в рамках «терапевтического окна», исходная степень тяжести ОНМК, выраженность в его остром периоде нарушений уровня сознания, менингеальных знаков, развитие дезориентации, наличие артериальной гипертензии, заболеваний сердца, сочетания нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, инсультов в анамнезе [8].

Приверженность пациента к лечебным и реабилитационным мероприятиям является принципиально главенствующим фактором, влияющим на исход реабилитации, что подчеркнуто в ее определении ВОЗ 1993 года [9].

При проведении нейрореабилитации больных, перенесших ОНМК, крайне важным является выявление у них синдрома игнорирования (геминеглекта) и ведение данной группы пациентов с соблюдением соответствующих правил. Синдром геминеглекта определяется в утрате пациентом способности реагировать на внешние раздражители или воспринимать информацию со стороны, противоположной пораженному полушарию головного мозга. Данный синдром в значительной степени снижает эффективность восстановительного лечения [10] и является одним из основных факторов неблагоприятного прогноза реабилитационного потенциала.

В прогнозировании реабилитационного потенциала большую роль играют методы нейрофизиологической терапии. По данным результатов отечественных и зарубежных авторов, неблагоприятным прогностическим фактором восстановления двигательных функций является полное отсутствие электромиографического сигнала при транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга у пациентов, перенесших церебральный инсульт [11].

В течение последних десятилетий в нейрореабилитации появилось огромное количество инновационных технологий, применяемых при восстановительном лечении пациентов с ОНМК, таких как аппаратная вертикализация, роботизированная механотерапия, биологическая обратная связь, виртуальная реальность, центральные и периферические стимуляционные методы, дистанционная реабилитация. Данные технологии способствуют значительному снижению нагрузки на медицинский персонал, предоставляя дополнительные возможности для восстановления утраченных функций [12].

Существует немало работ, посвященных изучению реабилитационного потенциала у пациентов с церебральным инсультом.

Известен способ медицинской реабилитации пациентов трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта (ИИ), включающий комплексное физиотерапевтическое воздействие, ЛФК и лекарственную терапию. В качестве лекарственной терапии использовали кортексин по 10 мг в/м в течение 10 дней. В качестве комплекса физиотерапевтических воздействий проводили транскраниальную

электротерапию с обратной связью от аппарата «ТЭТОС» (ТЭТОС-терапия). В результате предлагаемого способа отмечались повышение эффективности медицинской реабилитации в виде сокращения ее сроков, увеличение периода сохранения достигнутых в процессе реабилитации показателей, отсутствие повторных инсультов на протяжении двух лет, возможность индивидуализации параметров физиотерапевтического воздействия, отсутствие полипрагмазии и побочных эффектов при осуществлении комплексных реабилитационных воздействий. У пациентов трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительных периодах после ИИ комплекс лекарственного и физиотерапевтических воздействий по заявленному способу способствовал восстановлению двигательных и когнитивных функций, нормализации психоэмоционального состояния, уменьшению явлений межполушарной асимметрии, редукции медленно-волновой активности и активации альфа-ритма [13].

Многочисленными исследованиями показано, что модулирующее и координирующее влияние высших психических функций играет немаловажную роль в реабилитации пациентов с ОНМК. Оптимальную программу нейрореабилитационной терапии необходимо рассматривать как полную схему движения, включающую сенсомоторные сигналы во взаимодействии с когнитивными процессами, такими как планирование двигательной функции, внимание и мотивация, являющимися медиаторами моторного обучения [14].

Отсутствие когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ОНМК, имеет немаловажное значение в восстановлении двигательных функций и достижении высокого уровня реабилитационного потенциала. Когнитивные функции являются одними из важных прогностических характеристик, определяющих реабилитационный потенциал на всех этапах нейрореабилитации. Однако когнитивные нарушения наблюдаются у 40-70% пациентов, перенесших инсульт, чаще в его раннем восстановительном периоде и нередко достигают развития тяжелой степени – деменции [14].

Известно, что при правильно подобранной своевременной терапии человеческий мозг способен в достаточной степени восстановить свои функции после инсульта. Современные исследования установили, что мозг постоянно создает новые нейронные пути и изменяет уже имеющиеся с целью адаптации к новым условиям, познания и запоминания новой информации. Успех нейрореабилитационных мероприятий зависит от двух способностей индивидуума: состояния нейропластичности – способности мозга восстанавливаться после повреждения и способности менять эмоционально-поведенческие реакции в зависимости от изменения условий внешней среды. Известно, что с возрастом естественный нейрогенез угасает, но в отличие от его низкой скорости в обонятельной луковице гиппокамп взрослого человека стимулирует рост новых нейронов в течение всей жизни с одинаковой скоростью с незначительным снижением в старости. Данный факт позволяет надеяться на возможную стимуляцию нейрогенеза взрослых путем обогащения внешней среды, лечения препаратами, способствующими работе нейрональной пластичности. Это создает основу и устанавливает необходимость мультимодальной постинсультной нейрореабилитации с применением всех механизмов и путей с комплексным использованием технологий, направленных на стимуляцию нейропластичности [14].

Клинические исследования показали, что регулярные систематические тренировки, ориентированные на достижение конкретных целей, вызывают кортикальную функциональную перестройку, увеличивают количество нейронных путей с последующим функциональным восстановлением, отражая включение механизмов нейропластичности, а также уменьшают риск развития депрессивных расстройств – дополнительного негативного прогностического фактора в постинсультном периоде, снижающего мотивацию и приверженность к нейрореабилитационной терапии и являющегося фактором риска развития повторных ОНМК [14].

Нейрогенез и выживаемость нейронов при воздействии на нейротрофические факторы (нейротрофический фактор роста (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)) способствуют новым разработкам в сфере лечения когнитивных дисфункций и связанных с ними постинсультных двигательных нарушений [14].

Применение в повседневной практике врача реабилитационного потенциала затруднено в связи с отсутствием общепринятого определения последнего и обоснованного набора критериев, необходимых для его оценки.

Учитывая полиэтиологичность и мультифакторность мозгового инсульта, наличие у пациента сопутствующей соматической патологии, необходим персонифицированный подход к разработке программ нейрореабилитации [15]. Разработка индивидуализированной программы нейрореабилитационных мероприятий будет способствовать более высокой вероятности благоприятного реабилитационного прогноза.

Актуальность нейрореабилитационного лечения, потребность в его применении, необходимость индивидуального подхода ведет к разработке дифференцированных реабилитационных программ с целью максимальной эффективности реализации услуг, рекомендованных индивидуальной программой реабилитации [16].

Современные программы нейрореабилитационных мероприятий должны базироваться на мультимодальном подходе в терапии постинсультных нарушений. Только совместное применение немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, имеющие доказанную эффективность и оказывающие мультимодальное действие на процессы нейропластичности, синапто- и ангиогенеза, могут способствовать высокому уровню реабилитационного потенциала [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Болотова Э.Г. (70%) – разработка концепции научного обзора, сбор материала, литературный поиск и анализ по заявленной теме, написание текста статьи.

Шпрах В.В. (30%) – коррекция концепции научного обзора, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Чугунов А.В., Пышкина Л.И., Осмаева З.Х. Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений. «РМЖ». Медицинское обозрение. 2020. 9. 584-589. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589.
2. Лукьянчикова Л.В. Влияние качества жизни на реабилитационный потенциал больных, перенесших ишемический инсульт [диссертация ... канд. мед. наук]. П.: Перм. гос. мед. ун-т им. акад. Е.А. Вагнера. 2018.
3. Клемешева Ю.Н., Воскресенская О.Н. Реабилитационный потенциал и его оценка при заболеваниях нервной системы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. 5 (1). 120-123.
4. Клемешева Ю.Н. Особенности медико-социальной реабилитации инвалидов вследствие инсульта среди сельского населения [диссертация ... канд. мед. наук]. Саратов: ГОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет". 2010.
5. Ковальчук В.В., Хайбуллин Т.Н., Зуева И.Б., Нестерин К.В., Талгатулы Ж.Уап. Теоретические и практические принципы нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(9-2):55-62. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809255>
6. Ковальчук В.В. Особенности реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (12-2): 77-84.
7. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ). Профилактическая медицина. 2020; 23 (5): 40–49. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305140>
8. Боголепова А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта [диссертация ... док. мед. наук]. М.: «Российский государственный медицинский университет». 2003.

9. Зобенко И.А., Мисюра О.Ф., Карпухин А.В., Лубинская Е.И., Демченко Е.А. Оценка реабилитационного потенциала пациента на II этапе кардиореабилитации после коронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2019. 6 (5). 6-15.
10. Ковальчук В.В., Хайбуллин Т.Н., Галкин А.С., Баранцевич Е.Р., Гурьянова Е.А., Нестерин К.В. Особенности коррекции синдрома неглекта при осуществлении двигательной реабилитации пациентов с полушарным инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3): 29-38. <https://doi.org/10.17116/jnevro.201911903129>
11. Сидякина И.В. Совершенствование системы реабилитационных программ в острейшем и остром периодах тяжелого церебрального ишемического инсульта [диссертация ... док. мед. наук]. М.: Федеральное государственное учреждение Федеральный медицинский биофизический центр. 2013.
12. Сидякина И.В., Воронова М.В., Снопков П.С., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Современные методы реабилитации постинсультных больных. Медицинский альманах. 2015. 4 (39). 148-150.
13. Рачин А.П., Нувахова М.Б., Выговская С.Н., Кончугова Т.В., Кузюкова А.А., Одарущенко О.И. Способ медицинской реабилитации пациентов трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта. Российская Федерация. Заявка 2019131424. 13.02.2020.
14. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Табиев И.И. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультными синдромами. Медицинский совет. 2016. 8. 18-23.
15. Сидякина И.В., Воронова М.В., Снопков П.С., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Современные методы реабилитации постинсультных больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014; 114 (12-2): 76-80.
16. Бронников В.А., Григорьева М.И., Склянная К.А. Проблемные аспекты маршрутизации пациентов с инвалидностью: реабилитационная программа или реабилитационная услуга? Сборник статей: реабилитация – XXI век: традиции и инновации. 2018. 51-57.

References:

1. Chugunov A.V., Pyshkina L.I., Osmaeva Z.H. Correction of post-stroke cognitive and motor disorders. Medicinskoe obozrenie. 2020. 9. 584-589. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589. in Russian.
2. Luk'janchikova L.V. The impact of quality of life on the rehabilitation potential of patients who have suffered an ischemic stroke [dissertation]. Perm. E.A. Wagner Perm State Medical University. 2018. in Russian.
3. Klemesheva Ju.N., Voskresenskaja O.N. Rehabilitation potential and its assessment in diseases of the nervous system. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2009. 5 (1). 120-123. in Russian.
4. Klemesheva Ju.N. Features of medical and social rehabilitation of disabled people due to stroke among the rural population [dissertation]. Saratov. Saratov State Medical University. 2010. in Russian.
5. Koval'chuk V.V., Hajbullin T.N., Zueva I.B., Nesterin K.V., Talgatuly Zh.Uap. Theoretical and practical principles of neurorehabilitation of stroke patients. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2018; 118 (9-2): 55-62. Available from: <https://doi.org/10.17116/jnevro.201811809255> in Russian.
6. Koval'chuk V.V. Features of rehabilitation of patients after stroke. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2012; 112 (12-2): 77-84. in Russian.
7. Bubnova M.G., Aronov D.M. Cardiorehabilitation: stages, principles and international Classification of functioning (ICF). Profilakticheskaja medicina. 2020;23(5):40–49. Available from: <https://doi.org/10.17116/profmed20202305140> in Russian.
8. Bogolepova A.N. Criteria for diagnosis and prognosis of ischemic stroke [dissertation]. Moscow. Russian State Medical University. 2003. in Russian.

9. Zobenko I.A., Misjura O.F., Karpuhin A.V., Lubinskaja E.I., Demchenko E.A. Assessment of the rehabilitation potential of the patient at the II stage of cardiorehabilitation after coronary bypass surgery. *Transljacionnaja medicina*. 2019. 6 (5). 6-15. in Russian.
10. Koval'chuk V.V., Hajbullin T.N., Galkin A.S., Barancevich E.R., Gur'janova E.A., Nesterin K.V. Features of correction of the neglect syndrome in the implementation of motor rehabilitation of patients with hemispheric stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (3): 29-38. Available from: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903129> in Russian.
11. Sidjakina I.V. Improving the system of rehabilitation programs in the acute and acute periods of severe cerebral ischemic stroke [dissertation]. Moscow. Federal State Institution Federal Medical Biophysical Center. 2013. in Russian.
12. Sidjakina I.V., Voronova M.V., Snopkov P.S., Shapovalenko T.V., Ljadov K.V. Modern methods of rehabilitation of post-stroke patients. *Medicinskij al'manah*. 2015. 4 (39). 148-150. in Russian.
13. Rachin A.P., Nuvahova M.B., Vygovskaja S.N., Konchugova T.V., Kuzjukova A.A., Odarushhenko O.I. Method of medical rehabilitation of patients of working age in the early and late recovery periods of ischemic stroke. Russia patent R 2019131424. 2020 Febr 13.
14. Hasanova D.R., Zhitkova Ju.V., Tabiev I.I. Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke syndromes. *Medicinskij sovet*. 2016. 8. 18-23. in Russian.
15. Sidjakina I.V., Voronova M.V., Snopkov P.S., Shapovalenko T.V., Ljadov K.V. Modern methods of rehabilitation of post-stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2014; 114 (12-2): 76-80. in Russian.
16. Bronnikov V.A., Grigor'eva M.I., Skljannaja K.A. Problematic aspects of routing patients with disabilities: rehabilitation program or rehabilitation service? *Sbornik statej: reabilitacija – XXI vek: tradicii i innovacii*. 2018. 51-57. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_27

УДК: 005.7:65.011:614.2

Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В.

**ТЕХНОЛОГИИ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

Резюме: В статье приведен краткий обзор развития технологий бережливого производства, предпосылки их внедрения в российской системе здравоохранения. Отражена сущность концепции бережливого производства. Представлены основные направления в здравоохранении, в которых активно применяются указанные технологии.

Ключевые слова: бережливое производство, принципы, процесс, потери, эффективность

Bobrovich V.V., Evstaf'eva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V.

LEAN MANAGEMENT IN THE HEALTHCARE SYSTEM

Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, 672000

Summary. The article provides a brief overview of the development of lean management, the prerequisites for its implementation in the Russian healthcare system. The essence of the concept of lean management is reflected. The main directions in health care, in which these technologies are actively used, are presented.

Keywords: lean management, principles, process, losses, efficiency

На сегодняшний день перед системой здравоохранения стоит задача по повышению эффективности, качества и доступности оказания медицинской помощи [1, 2]. При этом эффективность обеспечивается достижением максимальных результатов при минимальных затратах. По прогнозам экспертов, в 2040 г. ожидаемая продолжительность предстоящей жизни в ведущих странах составит 80 лет, каждый 6-ой житель планеты будет в возрасте 65 лет, а основная доля смертей будет обусловлена хроническими неинфекционными заболеваниями [3, 4]. Рост продолжительности жизни и численности населения, в особенности пожилого возраста, будет увеличивать заболеваемость хроническими неинфекционными заболеваниями, что потребует постоянного увеличения вложений в здравоохранение. Уже сегодня многие страны испытывают нехватку финансовых средств. Основная цель государства – сократить неэффективное использование ресурсов в системе здравоохранения путем внедрения системы эффективного управления на основе принципов бережливого производства.

На протяжении нескольких лет тема бережливого производства является одной из самых востребованных среди российского производственного менеджмента. Технологии бережливого производства более 60 лет помогают настраивать производственные процессы и являются лучшими практиками, доказавшими свою эффективность на мировом рынке производства.

Бережливое производство – это организация работы и управления предприятием (учреждением), которая исключает действия, не создающие (не добавляющие) ценность производимому продукту.

История бережливого производства. Концепция бережливого производства в ее современном понимании принадлежит японскому специалисту в производстве автомобилей Тайити Оно [5]. Он считал необходимым устранить различные потери в производстве, к которым относил: перепроизводство, лишние движения, ненужную транспортировку, излишние запасы, избыточную обработку, ожидание, переделку (брак). В 1950-е годы им была разработана производственная система для компании Toyota (Toyota Production System, TPS) [6]. Существенный вклад в развитие теории и практики бережливого производства внес

коллега Т. Оно Сигео Синго, разработав метод быстрой переналадки оборудования (SMED), предназначенный для устранения потерь [7]. Другой японский специалист в области бережливого производства, Масааки Имаи, был первым, кто стал распространять философию Кайдзен, идеи которой вытекают из концепции бережливого производства [8, 9].

Руководство и сотрудники Toyota Motor Corporation придерживаются принципов бережливого производства уже более 60 лет, но по-прежнему считают, что они лишь в начале пути [10].

Во второй половине 20-го века идеи и принципы бережливого производства компании Toyota активно внедрялись в японском автомобилестроении. Результатом внедрения на протяжении трех десятилетий новых принципов организации работы японских автомобильных компаний стало их первенство в продажах японских автомобилей на территории США. В ответ на такие существенные изменения на рынке продаж новых автомобилей в США, на базе уникальной производственной системы компании Toyota (TPS), была создана ее производная – концепция «Lean Production» (бережливое производство). Термин «lean» предложил Джон Крафчик, один из американских консультантов по бережливому производству в автомобильной промышленности Массачусетского технологического института.

В последующем эта концепция стала одной из самых популярных в развитых странах. Ведущие компании заимствовали основные принципы бережливых технологий, в последующем повысив конкурентоспособность и рентабельность своих организаций. Lean-концепция была адаптирована под нужды процессного производства и стала активно внедряться не только в производственном секторе, но и предприятиями торговли, сферы услуг, здравоохранения, образования и во многих других видах деятельности.

Концепция бережливого производства распространилась во всем мире, превратилась в международную философию и привела к появлению lean-культуры. Идеи бережливого производства захватывают не только саму организацию, но и ее партнеров, поставщиков и клиентов, что приводит к распространению концепции на общество в целом.

Тема lean-технологий стала предметом обсуждения на различных международных и региональных мероприятиях, конференциях и форумах. В таких странах, как США и Великобритания, существуют специализированные институты, которые занимаются организацией соответствующих мероприятий – Lean Enterprise Institute и Lean Enterprise Academy. В некоторых странах, в том числе в Российской Федерации, внедрение бережливого производства поощряется и поддерживается государством [11].

В СССР активно использовались подходы к управлению, схожие с принципами бережливого производства успешных восточных компаний. Примером реализации таких подходов являлось вовлечение всех сотрудников в постоянные улучшения на предприятии. Это достигалось через организацию социалистических соревнований по производительности труда между отдельными работниками, бригадами рабочих, цехами и предприятиями. Таким образом достигалась максимальная отдача от ключевых нематериальных активов.

В 20-е годы прошлого века в нашей стране А.К. Гастевым разработаны принципы научной организации труда (НОТ). В 1921 году состоялась 1-я Всероссийская конференция, посвященная вопросам научной организации труда. Гастевым сформулированы 16 «правил для всякого труда» [12]. Важным событием для нашей страны в начале 20-х годов стало создание Центрального института труда (ЦИТ), основоположником которого явился А.К. Гастев. На ЦИТ возложены задачи исследования, разработки и практического внедрения в промышленность наиболее совершенных и прогрессивных методов организации труда и производства, подготовки кадров, усовершенствования орудий труда [13]. Во второй половине 20-го века принципы научной организации труда активно внедрялись Министерством средней промышленности СССР (Минсредмаш).

Концепция lean-технологий. Ключевым положением бережливого производства является понятие ценности. Ценность любого продукта определяет в первую очередь

потребитель. Под ней понимается набор свойств и качеств, ради которого он приобретает продукт (услугу). Ценность создается в ходе производственных процессов.

С позиции бережливого производства любую работу можно разделить на три категории: работа, создающая ценность; работа, не создающая ценность, но без которой нельзя обойтись; потери. Цель бережливого производства – устранить все потери и не создающие ценность операции в производственном процессе.

Для определения существующих проблем, которые приводят к потерям, первостепенной задачей является анализ какого-либо процесса, построение причинно-следственных связей и выявления коренной причины, которая зачастую находится не на поверхности. Игнорирование данного обстоятельства, быстрые решения, «тушение пожаров» ведут к повторению выявленных отклонений в будущем в связи с сохранением источника потерь внутри процесса [14].

Выявление потерь и совершенствование производственных процессов должно идти не сверху от руководства, а снизу – от ключевых исполнителей операций, поскольку именно они лучше всего знают и понимают процесс.

От организации самых простых процессов до проведения операции на открытом сердце применяется одна и та же философия – определить ценность и неуклонно стремиться к совершенству в ее реализации. В то время как традиционное мышление часто заставляет нас сосредоточиваться на том, как облегчить потери в системе, например, предоставить удобные стулья и хороший телевизор в зале ожидания, бережливое предприятие неустанно пытается полностью устранить потребность в зале ожидания [15].

Бережливое производство располагает большим объемом инструментов, которые используются для поиска коренных причин проблем. Данные инструменты возможно использовать совместно для работы над одной проблемой, так и по отдельности:

- диаграмма спагетти;
- вопросная техника 5W1H (метод Кипплинга);
- диаграмма связей;
- картирование;
- диаграмма Ямазуми;
- диаграмма Паретто;
- пирамида проблем;
- диаграмма Исикавы;
- встроенное качество (три «не»);
- метод 5 «Почему?»;
- визуализация;
- система карточек «канбан» и др.

В современной России безусловным лидером бережливого производства является Государственная Корпорация по атомной энергии «Росатом». Корпорацией сформирована производственная система «Росатом». Представители Корпорации принимают активное участие в реализации Национального проекта «Производительность труда».

Применение инструментов бережливого производства в медицинских организациях позволяет определить и устранить потери, организовать обмен информацией между структурными подразделениями, снизить затраты и повысить качество и безопасность при осуществлении медицинской деятельности, а также стимулирует сотрудников совершенствовать процессы, в которых они задействованы.

Бережливые технологии в здравоохранении Российской Федерации. В 2016 году Министерством здравоохранения Российской Федерации совместно с Государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» дан старт пилотному проекту «Бережливая поликлиника». По информации Минздрава в Российской Федерации, 60% всего объема медицинской помощи оказывается в поликлиниках. Цель проекта – создание пациентоориентированной медицинской организации, доброжелательной к пациенту.

Основная ценность – время, затраченное на пациента, бережное отношение к медицинскому персоналу, ресурсам системы здравоохранения [14].

В Российском здравоохранении внедрение принципов бережливого производства началось в поликлиниках трех регионов страны – г. Севастополь, Калининградская и Ярославская области. Для реализации проекта были выбраны основные проблемные процессы, существующие в поликлиниках. Эффективность внедрения бережливых технологий послужила распространению проекта. В середине 2017 года в нем приняли участие 20 субъектов и 40 поликлиник. К окончанию 2017 года к проекту присоединилось более 300 поликлиник 40 регионов страны [16].

В августе 2017 года Президент России Владимир Путин посетил бережливую поликлинику в Кировской области. Высокая оценка результатов проекта главой государства положила начало приоритетному проекту Минздрава России «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

Руководство и контроль за реализацией приоритетного проекта осуществляется Министром здравоохранения Российской Федерации. Методическую и образовательную поддержку осуществляют эксперты Госкорпорации «Росатом». В 2017 году был создан федеральный проектный офис, задача которого – методическая и организационная поддержка реализации приоритетного проекта в масштабах всей страны, а также сеть региональных проектных офисов, координирующих работу в субъектах.

В 2019 году приоритетный проект вошел в состав одного из восьми федеральных проектов национального проекта «Здравоохранение» – «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» [14, 17]. «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» – медицинская организация, ориентированная на потребности пациента, бережное отношение к временному ресурсу как основной ценности за счет оптимальной логистики реализуемых процессов, организованная с учетом принципов эргономики и соблюдения объема рабочего пространства, создающая позитивный имидж медицинского работника, где организация оказания медицинской помощи основана на внедрении принципов бережливого производства в целях повышения удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи, эффективного использования ресурсов системы здравоохранения.

Минздравом России разработаны 22 критерия в 9 основных направлениях деятельности, которые должны выполнить медицинские организации для получения статуса Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (Рис. 1).



Рис. 1. Критерии Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь

Медицинские организации, внедряющие Новую модель организации оказания медицинской помощи, классифицируются по трем уровням: первый – базовый уровень, второй – прогрессивный, третий – лидерский уровень (Рис. 2).

УРОВНИ ВНЕДРЕНИЯ «НОВОЙ МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ»

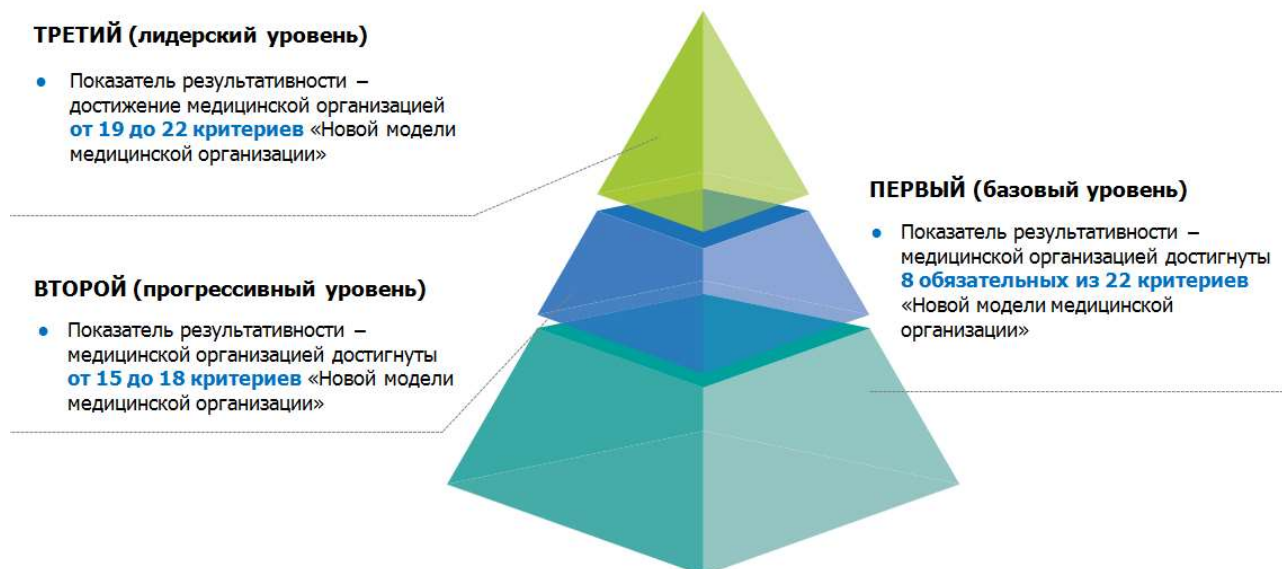


Рис. 2. Уровни внедрения Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

В 11 медицинских вузах России, одним из которых является Читинская государственная медицинская академия, Минздравом России подготовлены лидеры бережливого производства в здравоохранении первой и второй волны, созданы Учебные центры и разработаны фабрики процессов для обучения философии бережливого производства и успешного внедрения бережливых технологий в медицинских организациях. На фабрике имитируется какой-либо процесс, участники полностью погружаются в него и на практике обучаются принципам и методам бережливых технологий.

В работе Центра бережливых технологий Академии принимают участие сотрудники трех кафедр: общественного здоровья и здравоохранения, поликлинической терапии, поликлинической педиатрии, прошедшие подготовку в Сибирском государственном медицинском университете «Проектный менеджмент в медицинской организации на основе принципов бережливого производства». В конце 2020 года Министерство здравоохранения Российской Федерации запустило проект «Лидеры бережливого производства 2.0», в котором приняли участие представители медицинских вузов со всей страны. По результатам конкурсного отбора для участия в проекте из 100 претендентов были отобраны 20 преподавателей, в том числе сотрудники Центра бережливых технологий Академии. В течение 2021 года преподаватели прошли обучение по программе «Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения в современных условиях на основе принципов бережливого производства» и стали лидерами бережливого производства в здравоохранении второй волны.

Образовательная деятельность Центра осуществляется во взаимодействии с Региональным центром развития первичной медико-санитарной помощи Министерства здравоохранения Забайкальского края.

Реализуемые образовательные программы имеют трудоемкость 36 академических часов, аккредитованы на портале непрерывного медицинского образования. Обучение предполагает теоретическую часть со встроенными элементами отработки практических

навыков использования инструментов бережливого производства и симуляцию какого-либо процесса в подготовленной аудитории (фабрике процессов). Симуляция процесса осуществляется в три последовательных раунда. По завершении каждого раунда выполняется анализ процесса с использованием инструментов бережливого производства, создается карта потока создания ценности, выявляются потери, их причины, вырабатываются решения, которые внедряются в качестве улучшений в последующих раундах. В завершении третьего раунда командой участников разрабатываются ключевые показатели эффективности анализируемого процесса по системе **SQDCM** по следующим направлениям: Safety – безопасность, Quality – качество, Delivery – исполнение заказа, Cost – затраты (заказчик), Morale – корпоративная культура. Освоение философии, принципов, методов и инструментов бережливого производства позволяет сотрудникам медицинских организаций рассматривать деятельность учреждений здравоохранения через процессный подход и обеспечить преемственность между различными процессами.

Таким образом, основываясь на мировом опыте, использование инструментов Lean – технологий в здравоохранении позволит сотрудникам медицинских организаций совершенствовать основные процессы и осуществить переход от бережливой поликлиники и бережливого стационара к бережливому здравоохранению, что обеспечит высокую эффективность, снижение затрат в здравоохранении и повысит удовлетворенность пациентов и персонала.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В.

Анализ литературы по теме исследования – Романова Е.В., Андреева Е.Н.

Написание текста – Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В.

Редактирование – Романова Е.В., Евстафьева Ю.В.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Долевое участие каждого автора:

Бобрович В.В. — 25%

Евстафьева Ю.В. — 25%

Романова Е.В. — 25%

Андреева Е.Н. — 25%

Список литературы:

1. Баранкина Т.А., Фетисов А.О., Якименко О.Н., Евсюков А.А. Процесс-ориентированное и проектное управление как инструменты повышения эффективности работы государственной организации здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2021. 1. 15-23.
2. Кукурика А.В. Кадровая политика в учреждении здравоохранения как фактор повышения эффективности управления. Исследования в практике и медицине. 2021. 8 (4). 109-117.
3. Электронный ресурс. URL: <https://www.un.org/ru/global-issues/ageing>
4. Молчанова Е.В., Буркин М.М. Демографические процессы и старение населения в регионах России. Экономика и предпринимательство. 2019. 5. 135-141.
5. Краснова Л.Н., Багманова А.Р. История становления и развития бережливого производства в России и за рубежом. Актуальные вопросы экономики, менеджмента и финансов в современных условиях : Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2016. 2. 339 с.

6. Тайити Оно. Производственная система в Toyota: Уходя от массового производства. 2-е изд. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006.
7. Сингео Синго. Изучение производственной системы Тойоты с точки зрения организации производства. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006.
8. Масааки Имаи. Кайдзен: Ключ к успеху японских компаний. М : Альпина Паблишер. 2021.
9. Гусева Л.В. История становления бережливого производства как концепции непрерывного совершенствования. Медсестра. 2020. 8-17.
10. Тэппинг Д., Данн Э. Бережливый офис. Устранение потерь времени и денег. М : Альпина Паблишер. 2017. 320 с.
11. История бережливого производства, предпосылки его появления. URL: https://spravochnik.ru/menedzhment_organizacii/berezhlivoe_proizvodstvo/istoriya_berezhlivogo_proizvodstva_predposylki_ego_poyavleniya/ (Дата обращения: 01 февраля 2022).
12. Гастев А.К. Как надо работать: практическое введение в науку организации труда. 2-е изд. М.: Экономика, 1972. 478 с.
13. Гастев А.К., «Как надо работать». М: Издательство: «Экономика». 2002. 400 с.
14. Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». 2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/proekt-berezhlivaya-poliklinika/obuchayuschaya-informatsiya> (Дата обращения: 01 февраля 2022).
15. Palopoli Th. How Lean methodologies in healthcare can add value and improve the patient experience. 2020. [cited 2022 Jun 31]. Available from: <https://healthcaretransformers.com/>
16. Протасова Л.М., Масунов В.М., Бойков В.А., Деев И.А., Кобякова О.С., Суворова Т.А., Шибалков И.П., Шнайдер Г.В. Опыт внедрения технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик. Социальные аспекты здоровья населения. 2019. 65 (4). 1.
17. Национальный проект «Здравоохранение»: выступление С.А. Краевого, зам. Министра здравоохранения Российской Федерации от 23.07.2018. [Интернет]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/53487> (Дата обращения: 01 февраля 2022)

References:

1. Barankina T.A., Fetisov A.O., Jakimenko O.N., Evsjukov A.A. Process-oriented and project management as tools for improving the efficiency of the public health organization. Menedzher zdravooxranenija. 2021. 1. 15-23. in Russian.
2. Kukurika A.V. Personnel policy in a healthcare institution as a factor in improving management efficiency. Issledovaniya v praktike i medicine 2021. 8 (4). 109-117.
3. URL: <https://www.un.org/ru/global-issues/ageing>
4. Molchanova E.V., Burkin M.M. Demographic processes and population aging in the regions of Russia. Jekonomika i predprinimatel'stvo. 2019. 5. 135-141.
5. Krasnova L.N., Bagmanova A.R. The history of the formation and development of lean manufacturing in Russia and abroad. Topical issues of economics, management and finance in modern conditions: Collection of scientific papers based on the results of the international scientific and practical conference. Saint Petersburg. 2016. 2. 339 p.
6. Tajiti Ono. Proizvodstvennaja sistema v Toyota: The production system at Toyota: moving away from mass production. Moscow : Institute for Comprehensive Strategic Studies. 2006.
7. Singeo Singo. Study of the Toyota production system from the point of view of the organization of production. Moscow : Institute for Comprehensive Strategic Studies. 2006.
8. Masaaki Imai. Kajdzen: The key to the success of Japanese companies. Moscow : Al'pina Publisher. 2021.
9. Guseva L.V. The history of the formation of lean manufacturing as a concept of continuous improvement. Medsestra. 2020. 8-17.
10. Don Tjepping, Jenn Dann Lean office. Eliminate wasted time and money. Moscow : Al'pina Publisher. 2017. 320 p.

11. The history of lean manufacturing, the prerequisites for its emergence. URL: https://spravochnick.ru/menedzhment_organizacii/berezhlivoe_proizvodstvo/istoriya_berezhlivogo_proizvodstva_predposylki_ego_poyavleniya/ (date of the application: 01 Feb 2022)/
12. Gasteв A.K. Gasteв A.K. How to work: a practical introduction to the science of labor organization. 2nd ed. Moscow : Jekonomika. 1972. 478 p.
13. Gasteв A.K., « How to work». Moscow : Jekonomika. 2002. 400 p.
14. Federal project "Development of the system of primary health care". 2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/proekt-berezhlivaya-poliklinika/obuchayuschaya-informatsiya> (date of the application: 01 fevralja 2022).
15. Palopoli Th. How Lean methodologies in healthcare can add value and improve the patient experience. 2020. [cited 2022 Jun 31]. Available from: <https://healthcaretransformers.com/>
16. Protasova L.M., Masunov V.M., Bojkov V.A., Deev I.A., Kobjakova O.S., Suvorova T.A., Shibalkov I.P., Shnajder G.V. Experience in implementing lean manufacturing technologies in healthcare: a review of best practices. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2019. 65 (4). 1.
17. National project "Health care": presentation by S.A. Kraevoy, Vice-Minister of Health of the Russian Federation on 23 Jul 2018. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/53487> (date of the application 2022).

doi : 10.52485/19986173_2022_1_35
УДК 616.72-002.772

¹Бурдинская А.А., ²Аксенова Т.А., ²Горбунов В.В., ²Царенок С.Ю., ²Беломестнова К.Э.

ДЕБЮТ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ПРЕДИКТОРЫ И ПАТОМОРФОЗ БОЛЕЗНИ

¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница
«РЖД - Медицина» города Чита», 672000 г. Чита, ул. Горбунова, 11;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В представленном обзоре литературы обсуждаются особенности дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Представлены данные эпидемиологических исследований взрослого населения, страдающего ревматоидным артритом, особенности трех клинических вариантов дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Дана сравнительная характеристика течения ревматоидного артрита в разных возрастных группах. Представлены иммунологические и генетические предикторы дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Ранее дебют регистрировался у лиц преимущественно среднего возраста. В заключении следует отметить, что количество случаев ревматоидного артрита в пожилом возрасте увеличивается, что делает актуальным дальнейшие исследования в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, предикторы, дебют в пожилом возрасте, полиморфизм генов, интерлейкины

¹Burdinskaya A.A., ²Aksenova T.A., ²Gorbunov V.V., ²Tsarenok S.Yu., ²Belomestnova K.E.

THE DEBUT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN OLD AGE: PREDICTORS AND PATHOMORPHOSIS OF THE DISEASE

¹"Clinical Hospital RZhD-Medicine "of the city of Chita", 11 Gorbunov str., Chita, 672000;

²Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, 672000

Resume. The features of the onset rheumatoid arthritis in old age are discussed in the presented literature. The data of epidemiological studies of the adult population suffering from rheumatoid arthritis, the features of three clinical variants of the onset of rheumatoid arthritis in old age are presented. A comparative characteristic of the course of rheumatoid arthritis in different age groups is given. Immunological and genetic predictors of the onset of rheumatoid arthritis in old age presented. Previously, the debut was registered in mostly middle-aged people. In conclusion, it should be noted that the number of cases of rheumatoid arthritis in old age is increasing, which makes further research in this area relevant.

Key words: rheumatoid arthritis, predictors, debut in old age, genetic features, rheumatoid factor

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациента [1, 2].

Впервые РА был описан как самостоятельная нозологическая единица в 1800 году О.Ж. Ландре-Бове под руководством Ф. Пинеля в госпитале Сальпетриер на основании результатов наблюдений пациентов с характерным поражением суставов. Первое название РА звучало, как первичная астеническая подагра (la goutte astenique primitive). А своё современное название заболевание получило в 1859 году. Впервые современное название было опубликовано А.Б. Гарро в книге «Трактат о природе и лечении подагры и ревматической подагры» [3].

Согласно данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 800 тысяч человек [4], в мире более 20 миллионов человек с зарегистрированным и подтвержденным диагнозом РА.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует следующее разграничение возраста – молодой возраст – от 18 до 44 лет; средний возраст – от 45 до 59; пожилой возраст – от 60 до 74 лет; старческий возраст – от 75 до 89 лет; люди 90 лет и старше считаются долгожителями. В соответствии с классификацией ВОЗ и подразделяют РА [5].

Выделяют три подгруппы пациентов в зависимости от возраста, когда произошел дебют заболевания:

- 1) РА раннего возраста – до 44 лет;
- 2) РА «промежуточный» – возраст средний от 45 до 60 лет;
- 3) РА позднего начала – после 60 лет [6].

РА болеют пациенты разных возрастных групп, сюда входят и дети, и лица пожилого возраста, однако «классическим возрастом» начала заболевания является возраст от 40 до 50 лет. В последнее десятилетие тенденция стала несколько меняться, и все чаще РА дебютирует в пожилом возрасте РА, развившийся в возрасте 60-65 лет и старше, принято считать РА пожилого возраста, или РА пожилых.

В пожилом возрасте течение РА может протекать в трех клинических вариантах. Первый вариант является классическим и самым распространенным. По клинике отмечается утренняя скованность, полиартрит, при лабораторном исследовании у большей части пациентов имеет место повышенный ревматоидный фактор (РФ). Для данного клинического варианта характерно быстрое повреждение суставов и формирование в течение первого года эрозивного артрита.

Второй клинический вариант РА представляет собой симптоматику ревматической полимиалгии. Для пациентов данного варианта характерны острое начало заболевания, буквально в течение нескольких месяцев развивается симметричный полиартрит. В большинстве случаев трудность в диагностике может быть при лабораторном обследовании, так как отсутствует повышение РФ.

Третий клинический вариант РА имеет общую симптоматику с синдромом RS 3 PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema). Данный синдром был впервые описан McCarty D. и его коллегами в 1985 году. Для него также характерно острое начало заболевания, выраженный двусторонний отек кистей, развитие симметричного полиартрита, при лабораторном исследовании отмечается серонегативность по РФ. При этом клиническом варианте возможно достижение стойкой ремиссии заболевания, и течение наиболее благоприятно для пациента [7, 8].

Можно провести сравнение клинических проявлений дебюта РА в пожилом и молодом возрастах. В молодом возрасте отмечается постепенное развитие заболевания. Характерна боль в суставах при движениях и в покое, скованность по утрам, припухлость суставов. В типичных случаях первыми поражаются суставы кистей рук, а затем вовлекаются более крупные суставы (голеностопные, коленные, локтевые). У пациентов пожилого и среднего возраста артралгии умеренные, чаще без нарушения функции суставов, возможно повышение температуры тела [9, 10, 11].

Важно отметить, что пациентам с дебютом РА в пожилом возрасте необходимо исключить новообразования. При сочетании РА и опухолевого процесса, один из них предшествует появлению другого. В данном случае учитывается причинно-следственная связь между РА и опухолевым процессом. Дебют РА, может быть проявлением паранеопластического синдрома, развившегося в результате аутоиммунных реакций, обусловленных прогрессированием и возникновением опухолевого процесса. Дебют РА, по данным онкологов, встречается у 13% онкологических пациентов и чаще всего встречается при опухолях желудочно-кишечного тракта и легких [11].

РА с началом в пожилом возрасте характеризуется более быстрым темпом рентгенологической прогрессии. Согласно данным J. Calvoalen и соавт., при одинаковой длительности заболевания пациенты с дебютом РА в пожилом возрасте имели эрозивные изменения в 71% случаев, с дебютом в среднем возрасте (до 45 лет) – 52% случаев [12].

Имеются определенные гендерные особенности дебюта РА в разных возрастных группах. Так, соотношение женщин и мужчин, у которых дебют РА произошел в пожилом возрасте, составляет 1:1, т. е. одинаковое. Если рассматривать более молодой возраст, то среди заболевших преобладают лица женского пола в 3-4 раза [6].

Старение – это физиологический процесс, который характеризуется нарушением функционирования иммунной системы. На развитие дебюта и течение РА у пожилых пациентов оказывают влияние генетические и иммунологические факторы. Сам пожилой возраст может быть предиктором развития данного заболевания [13]. У лиц старшего возраста снижена неспецифическая иммунная защита, что проявляется несостоятельностью эндотелиального и кожного барьеров, недостаточностью антиоксидантной активности, системы комплемента, фагоцитоза. Также происходит инволюция тимуса после 55 лет. За нарушение функционирования иммунной системы при РА отвечают Т-клетки, а точнее, их снижение и, следовательно, снижение защитного иммунного ответа. Но, в то же время, возрастает реакция на аутоантигены, а процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным. Тем самым появляется дисбаланс между Т-клетками и повышением уровня провоспалительных цитокинов. [14]. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют рост и пролиферацию тех же Т-лимфоцитов, а также моноцитов, хондроцитов, синовиоцитов и других клеток, которые участвуют в разрушении кости и суставного хряща. Также у пожилых пациентов отмечается недостаточная экспрессия генов на Т-лимфоцитах, низкая активность естественных киллеров и слабая активация макрофагов на интерфероны. Следует также отметить, что происходит снижение пропорции В-клеток в периферической крови, но параллельно с этим увеличивается олигоклональная экспансия клеток, которые продуцируют аутоантитела (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор).

Провоспалительные цитокины – это низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы или гликопротеины, которые секретируются иммунными клетками. Имеются данные о роли интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНО-α) в развитии дебюта РА у лиц пожилого возраста [15, 16]. ИЛ-1 является одним из важнейших медиаторов воспаления при РА. Он стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов. ИЛ-6 представляет собой гликопротеин, который синтезируется лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, В-клетками, тучными клетками, макрофагами, эозинофилами и синовиальными фибробластами. ИЛ-6 способен активировать продукцию антител В-клетками, острофазных белков, хемокинов эндотелиальными клетками, активировать остеокласты. При РА наблюдается значительное увеличение уровня ИЛ-6 в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме крови. ФНО-α при РА продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигается в активной стадии заболевания. Самыми основными патогенетическими эффектами ФНО-α при РА является увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов, который называется лиганд остеопротегерина (RANKL). Он отвечает за резорбцию костной ткани, а также индукцию гиперэкспрессии молекул адгезии, коллагеназ, хемокинов, металлопротеаз и простагландинов [16].

Избыточная продукция данных цитокинов проявляется синовиальным воспалением и формированием деструктивных изменений костной ткани и хряща. Как у молодых, так и у пожилых пациентов с РА цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм» является основным инициатором развертывания Т-лимфоцитами цепочки иммуновоспалительных реакций. Считается, что преимущественно ИЛ-1, а точнее его высокий уровень в сыворотке крови при РА и связан с повышением секреции антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [17, 18, 19]. В свою очередь, предиктором быстрого прогрессирования эрозивных изменений является повышение уровня АЦЦП в сыворотке крови у пациентов с РА. Согласно исследованиям D.Y. Chen, у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте, по сравнению с более молодым возрастом, выявляется наиболее высокий уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости.

В последние два года предметом пристального внимания ученых всего мира является новая коронавирусная инфекция. Пандемия оказалась серьезным вызовом для всего медицинского сообщества, что обусловлено не только высокой заболеваемостью и летальностью, но и постоянно меняющейся информацией о коронавирусе. Всплеск клинических проявлений заболевания связан с неупорядоченным высвобождением цитокинов. Так называемый цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм» занимает основное место в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Цитокины функционируют не как отдельные молекулы, а как система взаимосвязанных медиаторов. Уникальность цитокиновой сети состоит в том, что большинство типов клеток (макрофаги, моноциты, Т-хелперы и др.) иммунитета способны продуцировать цитокины. Новая коронавирусная инфекция отличается высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-33, ИЛ-18, ФНО- α и других. Было отмечено, что структура провоспалительных цитокинов, которые продуцируются при новой коронавирусной инфекции, имеет непосредственное сходство с цитокинами, которые составляют основу патогенеза РА [20]. Интересно сформулировали эту мысль итальянские ученые: «COVID-19 и РА: очень далеко и очень близко!» [21]. Обращает все большее внимание сходство иммунопатологических механизмов РА и новой коронавирусной инфекции [22]. Еще одной проблемой наших дней является рост количества пациентов с дебютом РА. Возможно, что именно COVID-19 в наши дни является одним из предикторов развития РА. В настоящее время нет достаточной доказательной базы, однако накапливающийся опыт и наблюдения врачей позволяет говорить о наличии между ними причинно-следственной связи.

Параллельно с «цитокиновым штормом» при новой коронавирусной инфекции привлекают внимание такие факторы, как нетоз (NETosis) и полиморфноядерные нейтрофилы, которые приводят к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК – ловушек. Нетоз – это вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов. Гибель сопровождается выбрасыванием из погибающих нейтрофилов нитей, которые состоят из ДНК. Нейтрофилы убивают внеклеточные патогены за счет нетоза. В отношении новой коронавирусной инфекции нетоз приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК-ловушек с выраженными тромбогенными, токсическими и иммуногенными свойствами.

Нетоз имеет место и в патогенезе РА, так как нейтрофилы периферической крови и синовиальной жидкости стимулируют этот процесс. Для образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) необходимо действие активных форм кислорода. Описан ряд внеклеточных и цитоплазматических цитруллинированных антигенов, которые являются мишенями для аутоантител и дальше действуют как индукторы образования таких ловушек при РА [23].

Впервые НВЛ описаны V. Brinkmann и соавторами в 2004 году как защитный механизм, с их помощью нейтрофилы захватывают и нейтрализуют микробы [24]. Образование аутоантител к цитруллинированным антигенам – это ключевой момент в патогенезе РА. Согласно современным исследованиям, источником цитруллинированных белков является нетоз. В свою очередь, провоспалительные цитокины и антицитруллинированные антитела стимулируют нетоз, в этом и заключается порочный круг цитруллинированных аутоантигенов и аутоиммунных реакций при РА [25].

При других классических генетических заболеваниях, при которых множество различных генов и их комбинаций предрасполагают к развитию заболевания, также и РА – это генетически гетерогенное заболевание, и самое важное то, что оно представлено генетическим несовершенством иммунорегуляторных процессов [26]. По данным исследований, риск развития дебюта РА прежде всего, ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 и HLA-DR1, который содержит больше 20 аллелей. Ген HLA-комплекса картируется на коротком плече шестой хромосомы и занимает около 0,1% всего генома человека [27]. Предрасположенность к РА в первую очередь связана с определённой аминокислотной последовательностью на третьем

гипервариабельном участке β -цепи HLA-DR и не выявлено зависимости от того какой антиген (HLA-DR1, HLA-Dw4, HLA-Dw16) эту последовательность несет. Установлено, что у пациентов, которые являются носителями HLA-Dw14 (DRB1*0404) или HLA-Dw4 (DRB1*0401), риск РА составляет 1:20 и 1:35 соответственно. Если пациент носитель обоих представленных вариантов, то риск развития дебюта РА будет еще выше [28].

Другие гены области HLA-D также могут иметь влияние на предрасположенность к РА. Предполагают, что HLA-DR2, HLA-DR5, HLA-DR7 и HLA-DR3 препятствуют развитию дебюта РА, так как выявляются очень редко при этом заболевании. Три аллеля HLA-DQB1*0302, HLA-DQ-HLADQB1*0301, HLA-DQB1*0501 часто наследуемы и сцеплены с HLA-DR4 или HLA-DR,1 и их носительство связано с высоким риском развития РА. Обнаружена связь между генами HLA и течением РА. Выявляют членов аллельной группы HLA-DRB1*0401 или HLA-DRB1*0404, и аллели HLA-DRB1*14:02 и HLA-DRB*01, они не только повышают риск дебюта РА, но и также грозят серьезными изменениями кости. При быстро прогрессирующем РА с ранним началом и внесуставными проявлениями часто имеется носительство одновременно HLA-DRB*0401 и HLA-DRB*0404, в этих случаях часто поражаются не только суставы, но и внутренние органы. Аллель HLA-DRB1*010 выявляют при медленно прогрессирующих формах РА [29, 30].

В настоящее время активно обсуждаются роли других генетических факторов, которые не связаны с HLA-DR. К ним относят полиморфизм таких генов, как белок тирозин фосфатазы N 22 (protein tyrosine phosphatase N 22 (PTPN22 C1858T)), пептидиаргин дезаминазы, цитотоксичный Т-лимфоцитсвязанный антиген (CTLA-4 A49G), ген NO-синтетазы ENOS 4 a/b, ген хемокиновых рецепторов 5 CCR5- Δ 32, ген матриксных металлопротеаз (MMP) MMP-9-1562 C/T [31]. Установлено, что предрасположенность к РА реализуется полиморфными вариантами генов антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов, легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов. Как изложено выше, главная роль в патогенезе РА принадлежит провоспалительным цитокинам, именно они и поддерживают хроническое воспаление [32]. В частности, ИЛ-1 и ФНО- α поддерживают системные проявления ревматоидного артрита и потенцируют каскад воспалительных реакций.

В настоящее время в доступной литературе не найдено данных о полиморфизме генов в зависимости от возраста дебюта РА. Проведение исследований в данной области представляется своевременным, учитывая распространенность и социальную значимость болезни. В патогенезе РА играют роль различные компоненты приобретенного и врожденного иммунитета, которые начинают воспринимать собственные ткани организма как чужеродные. В результате развития хронического воспаления происходят деструктивные изменения суставов и внутренних органов. От полиморфизма генов зависят иммунный и воспалительный ответы, сложные цитокиновые сигнальные пути в развитии дебюта РА. Таким образом, назвать предикторами развития РА можно гиперпродукцию цитокинов, полиморфизм генов, пожилой возраст.

В заключении стоит отметить, что частота дебютов РА в пожилом возрасте увеличивается, поскольку средняя продолжительность жизни в Российской Федерации превысила 70-летний рубеж, хотя ранее считалось, что РА это заболевание с началом преимущественно в среднем возрасте. В настоящее время можно предположить возможную связь дебюта РА с новой коронавирусной инфекцией опираясь на единые патогенетические механизмы, такие как цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм», нетоз и дисбаланс работы иммунной системы. Вместе с тем следует отметить, что РА является мультифакториальным заболеванием с определенными механизмами развития, поэтому следует считать, что патогенез данного заболевания в молодом и пожилом возрасте имеет определенное сходство, но у лиц пожилого возраста имеются клинические, генетические особенности, что актуально для изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не имеет спонсорской поддержки.

Вклад авторов:

Бурдинская А.А. – 60% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Аксенова Т.А. – 25% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Царенок С.Ю. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Беломестнова К.Э. – 5% (сбор данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Гусева И.А., Кучихина Е.Л., Демидова Н.В., Авдеева А.С., Сорока Н.Е., Абрамов Д.Д., Черкасова М.В., Самаркина Е.Ю., Каратеев Д.Е. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (1). 28-32.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388. 2023-2038. DOI 10.1016/S01406736 (16)30173-8.
3. Синяченко О.В., Пасиешвили Л.М. Ревматоидный артрит: дефиниция, клинко-патогенетические аспекты. Восточно-Европейский журнал внутренней и семейной медицины. 2018. 1. 4-15.
4. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 434. ISBN 978-5-9704-4261-6.
5. Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019. 57 (3). 328-332.
6. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Особенности клинической картины и лечения ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Consilium medicum. 2016. 12. 12-18.
7. Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С. Позднее начало ревматоидного артрита у лиц пожилого возраста: особенности течения заболевания. Эффективная фармакотерапия. 2019. 15 (400). 20-24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-20-24.
8. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388 (10055). 2023-2038. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
9. Krams T., Ruysen-Witrand A., Nigon D., Degboe Y., Tobon G., Fautrel B., Berenbaum F., Cantagrel A., Constantin A. Effects of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Joint Bone Spine. 2016. 83 (5). 511-515. DOI 10.1016/j. Jbspin. 2015.09.010.
10. Филимонова О.Г., Чичерина Е.Н., Бетехтина С.Н. Дебют ревматоидного артрита в пожилом возрасте – трудности диагностики и лечения: клинический случай. Фарматека. 2018. 14 (367). 67-71.
11. Tan T.C., Gao X., Thong B.Y. et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort . Int. J. Rheum. Dis. 2017. 20 (6). 737–745.
12. Kobak S. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018. 10 (1). 3-11. DOI 10.1177/1759720X17740075.
13. Мартусевич Н.А. Ревматоидный артрит у лиц пожилого возраста. Рецепт. 2011. 3 (77). 99-106.
14. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017. 55 (3). 277-284.

15. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010. 2. 71-82.
16. Catrina A.I., Svensson C.I., Malmstrom V., Schett G., Klareskog L. Mechanism leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 12 (2). 79-86. DOI 10.1038/nrrheum.2016.200.
17. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Панкратова С.Ю., Фанасков В.Б., Летаева М.В. Ревматоидный артрит у пожилых пациентов. Современная ревматология. 2017. 11 (1). 33-37. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-33-37.
18. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Гриднева Г.И., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Гукасян Д.А., Касумова К.А., Лучихина Е.Л., Миссюк А.С., Оскилко Т.Г., Румянцева О.А., Злепко Е.А., Тюрина Л.Н., Федоренко Е.В., Шорникова Н.В., Насонов Е.Л. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020. 58 (2). 140-146. DOI 10.14412/1995-4484-2020-140-146.
19. Коненков В.И., Прокопьев В.Ф., Шевченко А.В., Чернявский А.М., Караськов А.М. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. 9. 15-21.
20. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов. Современные проблемы науки и образования. 2017. 3. 9
21. Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020. 54 (4). 447-450.
22. Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свиницкая И.С., Крюков Е.В. Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. 5 (2). 84-88. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88.
23. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., Волков А.Ю., Метелин В.Б. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020. 48(Спецвыпуск 1). 43-50.
24. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J. Innate Immun.* 2018. 10. 414-421. DOI 10.1159/000489829.
25. Бедина С.А., Трофименко А.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Мозговая Е.Э, Спицина С.С., Девятаева М.Н. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов у больных с ревматоидным артритом. Современные проблемы науки и образования. 2020. 2. 12-15.
26. Коненков В.И., Прокопьев В.Ф., Шевченко А.В., Королёв И.А. Иммуногенетические критерии прогноза развития заболеваний суставов различной природы. Клиническая медицина. 2020. 98 (1). 43-48.
27. Суслowa Т.А., Бурмиcтpова А.Л., Хpомова Е.Б., Стaшкeвич Д.С., Дeвaльд И.В., Иcaкaнoвa А.О., Бoлдыpeвa М.Н., Aлeкceев Л.П. Гeнeтичeская пpeдpaспoлoжeннocть к pевмaтoиднoму apтpиту: poль гeнoв и гaплoтипoв HLA клacca II. Иммунология. 2008. 29 (3). 137-140.
28. Кужир Т.Д. Полигенная природа ревматоидного артрита. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. 2019. 17 (4). 77-90.
29. Стaшкeвич Д.С., Хpомова Е.Б., Дeвaльд И.В., Хoдус Е.А., Бурмиcтpова А.Л. Pacшиpeнныe гaплoтипы нa ocнoвe peдких oднoнуклeидных пoлимopфизмoв TNFA и HLA DRB1 в accoциaции c pевмaтoиднoмy apтpитoм. Pocсийский иммунoлoгичeский жypнaл. 2021. 24 (4). 555-562.
30. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in their HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2012. 44(3). 291-296.

31. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Большакова Т.Ю., Фок Ю.В., Орлова Н.М. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту. Сибирское медицинское обозрение. 2014. 3. 11-19.
32. Данилко К.В., Назарова Л.М., Хабибуллина Р.Р., Хайруллина Р.Р., Слесаренко Л.С., Муталова Э.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов IL 10, CTLA и предрасположенность к ревматоидному артриту. Научный результат. Медицина и фармация. 2018. 4 (2). 18-25.

Referens:

1. Guseva I.A., Kuchikhina E.L., Demidova N.V., Avdeeva A.S., Soroka N.E., Abramov D.D., Cherkasova M.V., Samarkina E.Yu., Karateev D.E. Molecular genetic testing of ADC-positive patients with rheumatoid arthritis with high inflammatory activity of the disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018. 56 (1). 28-32. in Russian.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388. 2023-2038. DOI 10.1016/S01406736 (16)30173-8.
3. Sinyachenko O.V., Pasieshvili L.M. Rheumatoid arthritis: definition, clinical and pathogenetic aspects. Vostochno-Evropeyskiy zhurnal vnutrenney i semeynoy meditsiny. 2018. 1. 4-15. in Russian.
4. Nasonov E.L. National guidelines. Reumatology. M.: GEOTAR-Media. 2017. 434. ISBN 978-5-9704-4261-6. in Russian.
5. Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019. 57(3). 328-332. in Russian.
6. Balabanova R.M., Kaptaeva A.K. Features of the clinical picture and treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. Consilium medicum. 2016. 12. 12-18. in Russian.
7. Kozhevnikova P.O., Dydykina I.S. Late onset of rheumatoid arthritis in the elderly: features of the course of the disease. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019. 15(400). 20-24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-20-24. in Russian.
8. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388 (10055). 2023-2038. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
9. Krams T., Ruysen-Witrand A., Nigon D., Degboe Y., Tobon G., Fautrel B., Berenbaum F., Cantagrel A., Constantin A. Effects of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Joint Bone Spine. 2016. 83 (5). 511-515. DOI 10.1016/j.jbspin. 2015.09.010.
10. Filimonova O.G., Chicherina E.N., Betekhtina S.N. The debut of rheumatoid arthritis in old age - difficulties of diagnosis and treatment: a clinical case. Farmateka. 2018. 14 (367). 67-71. in Russian.
11. Tan T.C., Gao X., Thong B.Y. et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort // Int. J. Rheum. Dis. 2017. Vol. 20. 6. 737-745.
12. Kobak S. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018. 10 (1). 3-11. DOI 10.1177/1759720X17740075.
13. Martusevich N.A. Rheumatoid arthritis in the elderly. Retsept. 2011. 3 (77). 99-106. in Russian.
14. Nasonov E.L. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017. 55 (3). 277-284. in Russian.
15. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova M.A., Nasonov E.L. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010. 2. 71-82. in Russian.
16. Catrina A.I., Svensson C.I., Malmstrom V., Schett G., Klareskog L. Mechanism leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Immunol. 2017. 12 (2). 79-86. DOI 10.1038/nrrheum.2016.200.
17. Raskina T.A., Malysheva O.S., Pankratova S.Yu., Fanaskov V.B., Letaeva M.V. Rheumatoid arthritis in elderly patients. Sovremennaya revmatologiya. 2017. 11 (1). 33-37. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-33-37. in Russian.

18. Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Gridneva G.I., Nikishina N.Yu., Gerasimova E.V., Gukasyan D.A., Kasumova K.A., Luchikhina E.L., Misiyuk A.S., Oskilko T.G., Rumyantseva O.A., Zlepko E.A., Tyurina L.N., Fedorenko E.V., Shornikova N.V., Nasonov E.L. Clinical characteristics of three cohorts of early rheumatoid arthritis with late onset (aged 50 years and older). Generalization of 40 years of experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020. 58 (2). 140-146. DOI 10.14412/1995-4484-2020-140-146. in Russian.
19. Konenkov V.I., Prokop'ev V.F., Shevchenko A.V., Chernyavskiy A.M., Karas'kov A.M. Age and sex dynamics of the structure of cytokine gene networks of the Russian population. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013. 9. 15-21. in Russian
20. Zanin S.A., Onishchuk V.V., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A. "Cytokine storm" in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and deforming osteoarthritis of large joints. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. 3. 9. in Russian
21. Baymukhamedov Ch. Rheumatoid arthritis in the elderly: the view of a practical rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020. 54 (4). 447-450. in Russian
22. Vakhlevskiy V.V., Tyrenko V.V., Svinitskaya I.S., Kryukov E.V. Features of the course of rheumatic diseases against the background of a new coronavirus infection. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2021. 5 (2). 84-88. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88. in Russian
23. Kassina D.V., Vasilenko I.A., Gur'ev A.S., Volkov A.Yu., Metelin V.B. Neutrophil extracellular traps: significance for diagnosis and prognosis of COVID-19. *Al'namakh klinicheskoy meditsiny*. 2020. 48 (Special issue 1). 43-50. in Russian.
24. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J. Innate Immun*. 2018. 10. 414-421. DOI 10.1159/000489829.
25. Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Tikhomirova E.A., Mozgovaya E.E, Spitsina S.S., Devyataeva M.N. Formation of extracellular neutrophil traps in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020. 2. 12-15. in Russian
26. Konenkov V.I., Prokop'ev V.F., Shevchenko A.V., Korolev I.A. Immunogenetic criteria for predicting the development of joint diseases of various nature. *Klinicheskaya meditsina*. 2020. 98 (1). 43-48. in Russian.
27. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Khromova E.B., Stashkevich D.S., Deval'd I.V., Isakanova A.O., Boldyreva M.N., Alekseev L.P. Genetic predisposition to rheumatoid arthritis: the role of HLA Class II genes and haplotypes. *Immunologiya*. 2008. 29 (3). 137-140. in Russian.
28. Kuzhir T.D. Polygenic nature of rheumatoid arthritis. *Institut genetiki i tsitologii Natsional'noy akademii nauk Belorusi*. 2019. 17 (4). 77-90. in Russian.
29. Stashkevich D.S., Khromova E.B., Deval'd I.V., Khodus E.A., Burmistrova A.L. Expanded haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms TNF A and HLA DRB1 in association with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2021. 24 (4). 555-562. in Russian.
30. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberger J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in their HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet*. 2012. 44 (3). 291-296.
31. Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Bol'shakova T.Yu., Fok Yu.V., Orlova N.M. Genes of predisposition to rheumatoid arthritis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014. 3. 11-19. in Russian.
32. Danilko K.V., Nazarova L.M., Khabibullina R.R., Khayrullina R.R., Slesarenko L.S., Mutalova E.G., Viktorova T.V. IL 10, CTLA gene polymorphism and predisposition to rheumatoid arthritis. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya*. 2018. 4 (2). 18-25. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_44
УДК 616-092

Гарашенко Н.Е., Семинский И.Ж.

ЛИМФОТОКСИН АЛЬФА: БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1*

Резюме. Лимфотоксин альфа – один из представителей семейства факторов некроза опухоли. За почти сорок лет исследований было доказано его патофизиологическое значение как одного из цитокинов, принимающих участие в пролиферативных и воспалительных процессах в организме. Изучение генетического профиля позволило доказать взаимосвязь целого ряда однонуклеотидных полиморфизмов гена лимфотоксина с различными нозологическими формами. В клинической практике играет роль в терапии ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита. Изучается его роль в развитии онкологических патологий. Разрабатываются препараты, воздействующие на систему лимфотоксина. Также продолжаются исследования многообразия его генетической структуры, биохимических особенностей действия в норме и при патологии. Остаются неизученными многие аспекты, касающиеся влияния лимфотоксина на различные процессы. В статье отражены основные сведения, полученные за многолетний период исследований данного цитокина, его гена и системы его рецепторов, а также его роли при патологических состояниях и терапевтических препаратов, влияющих на его функционирование.

Ключевые слова: лимфотоксин альфа, семейство факторов некроза опухолей, ревматоидный артрит, онкологические заболевания, однонуклеотидные полиморфизмы

Garashchenko N.E., Seminskiy I.ZH.

LYMPHOTOXIN ALPHA: BIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Irkutsk state medical university, 664003, Irkutsk, 1 Krassnogo vosstaniya St.

Abstract. Lymphotoxin α is a one of the tumor necrosis factor family ligand. For almost forty years its pathophysiologic importance as proliferative and inflammatory cytokine was validated. Correlation between some single nucleotide polymorphism and nosological entity was clarified with lymphotoxin's gene investigation. In clinic it uses in the treatment protocols of rheumatic diseases especially rheumatoid arthritis. Its role in the oncopathological processes is being studied. Lymphotoxin's system influenced medicines are being researched. Moreover the studying of genomic structure and biochemical aspects under normal and pathological conditions is in process. There are many points of lymphotoxin's influence on various metabolic ways. The main research results of this cytokine, its genetic structure and its receptors role in pathological conditions and therapeutic approaches, influencing on its system, were observed in the article.

Ключевые слова: lymphotoxin alpha, tumor necrosis factor ligands family, rheumatoid arthritis, oncological diseases, single nucleotide polymorphisms

Суперсемейство факторов некроза опухолей (TNF), состоящее, согласно доктору Аггорову и его коллегам, из 19 лигандов и 29 рецепторов, принимает участие в самых разных процессах в организме. Все без исключения члены суперсемейства TNF проявляют провоспалительную активность. Установлено, что некоторые лиганды суперсемейства TNF играют роль факторов пролиферации в отношении гемопоэтических клеток, частично за счет активации различных митоген-активируемых киназ, а некоторые члены этого семейства участвуют в апоптозе. Сообщалось также, что некоторые члены суперсемейства TNF играют роль в морфогенетических изменениях и дифференцировке. [1] Доказано, что большинство членов суперсемейства TNF обладают как полезными, так и потенциально вредными эффектами. [2]

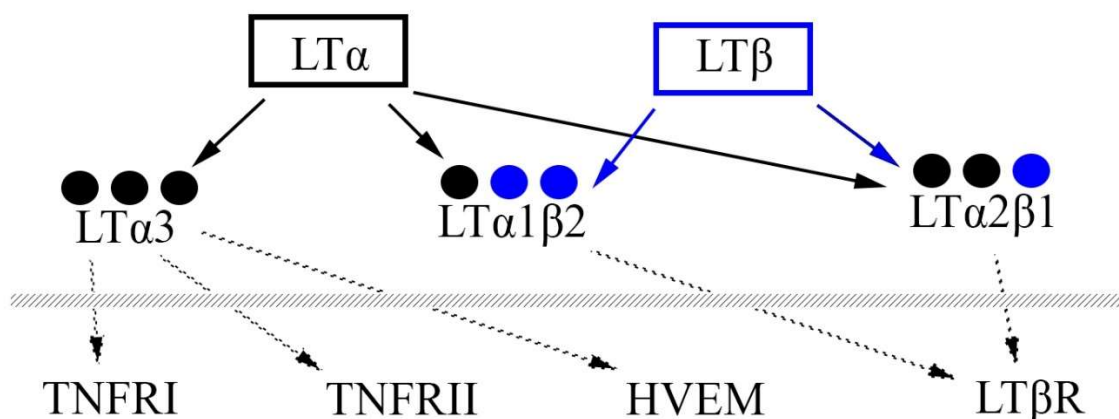


Рис. 1. Система лимфотоксина

По современным представлениям, TNF- α и лимфотоксин альфа (LT α) – два родственных цитокина из суперсемейства TNF, которые опосредуют свои функции в растворимой и мембраносвязанной формах через перекрывающиеся, а также различные молекулярные механизмы [3]. Вскоре после открытия TNF- α LT α (TNFSF1) обнаруженный несколькими годами ранее и длительное время известный под своим вторым названием фактор некроза опухоли бета (TNF- β) был идентифицирован как фактор, продуцируемый Т-лимфоцитами, которые были активированы либо вирусной инфекцией, либо опухолевым антигеном. LT α является частью сложной подсистемы родственных лигандов и рецепторов, которые взаимодействуют в различных комбинациях и опосредуют передачу сигналов, которая обычно требует контакта клетки-мишени с эффектором. Лигандами, согласно С. Dostert, M. Grusdat, E. Letellier, D. Brenner, считаются LT α , LT β (TNFSF3), LT α 1 β 2, LT α 2 β 1 и LIGHT (TNFSF14), а рецепторами являются LT β R (TNFRSF3), HVEM (TNFRSF14), TNFR1 / 2 и DR3 [4]. К лимфотоксинам (LT) по Н. Korner, и J. D. Sedgwick принято относить два члена суперсемейства TNF: LT α и LT β [5]. LT α является наиболее близким гомологом TNF- α , демонстрируя 35% идентичность и 50% гомологию с TNF- α по аминокислотным последовательностям и структурное сходство в третичной и четвертичной структуре, что указывает на сходство [6]. LT α представляет собой воспалительный цитокин, который экспрессируется в трех активных формах: секретируемый гомотример (LT α 3) и два трансмембранных гетеротримера с разной стехиометрией с LT β (LT α 1 β 2 и LT α 2 β 1) [7]. Растворимый гомотример (LT α 3) специфически связывается с TNFRI и TNFRII [8]. Гетеротример LT α 1 β 2 является основным лигандом LT β R. Установлено, что экспрессия LT α 1 β 2 ограничена клетками лимфоидной линии, включая Т, В, естественные киллеры (NK) и клетки-индукторы лимфоидной ткани. LT β заякорен исключительно в мембране и связывает LT α с образованием заякоренных в мембране гетеротримеров: LT α 1 β 2 и LT α 2 β 1. LT α 1 β 2 опосредует передачу сигналов LT β R, тогда как LT α 2 β 1 представляет собой редкую форму LT, экспрессируемую менее чем 2% Т-клеток и имеющую неопределенную биологическую роль [9]. LT α также может связываться с HVEM (медиатор проникновения герпесвируса). LT α в основном продуцируется Т- и В-лимфоцитами, которые также могут генерировать TNF- α и опосредовать большое количество воспалительных реакций [8]. LT α участвует в регуляции развития вторичных лимфоидных органов [10].

Доказано, что ген LT α находится на хромосоме 6 в области расположения генов III класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) [11]. Гены, кодирующие TNF, LT α и LT β , находятся в компактном геномном локусе размером менее 15 т.п.н., однако, на уровне транскрипции регулируются независимо [12]. Ген LT α состоит из четырех экзонов. Основной LT α белок кодируется экзонами 2 (от + 461 до + 559), 3 (от + 646 до + 751) и 4 (от + 999 до + 1411) [11].

Многочисленные работы по выявлению однонуклеотидных полиморфизмов продемонстрировали корреляцию между изменениями в структуре гена лимфотоксина и развитием целого ряда заболеваний.

Так, исследования Tsai J.F и его группы показали, что вариант LTα G / G rs909253 имеет более высокий риск прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы в китайской ханьской популяции [13]. Согласно другим данным, полиморфизм LTα rs2239704 обратно пропорционален риску развития рака [14]. Примечательно, что по материалам K. Takei, и соавторов полиморфизм LT C804A коррелирует с раком легких у мужчин [15]. А аллель A rs1041981 (C804A) по результатам нескольких независимых исследований разных научных групп была ассоциирована с повышенным риском развития инфаркта миокарда [16]. В свою очередь, генотипы LTα rs909253 A> G и AA являются негативными прогностическими факторами при лейкемии [17]. Два двуаллельных полиморфизма генов TNF-α (TNF-α-308) и LTα (LTα-252) были связаны с продукцией TNF и повышенной восприимчивостью к воспалительным заболеваниям. Также J.Y. Um, N.H. An и H.M. Kim было обнаружено, что два генетических полиморфизма в локусе TNF (TNF-α-308 G3 A и LTα 252 A3 G) являются факторами риска церебрального инфаркта [18]. Полиморфизм LTα A252G был ассоциирован со снижением риска сепсиса в азиатских популяциях и со сниженным риском смертности среди пациентов с сепсисом [11].

Показано, что передача сигналов ERK1 / 2 важна для адекватного функционирования Т-клеточных рецепторов в процессе позитивной селекции в тимусе и рецепторов в периферических Т-клетках [19]. Также существуют доказательства того, что когда сигнальные пути ERK ингибируются во время иммунного ответа *in vivo*, это предотвращает дифференцировку терминальных эффекторных клеток и, скорее, способствует дифференцировке Т-памяти подобных клеток [20]. Таким образом, сигнальные пути ERK контролируют экспрессию гамма-интерферона (IFN-γ), IL-2, LTα и LTβ, трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGFβ1), перфорина (PRF1) и гранзима В (GZMB) [21].

Считается, что LTα1β2 экспрессируется на активированных Т- или В-клетках, тогда как наивные CD4-Т-клетки практически не экспрессируют LTα1β2. Хотя в исследованиях встречались упоминания, что определенные цитокины или другие лиганды регулируют экспрессию LTα1β2 в различных подмножествах иммунных клеток, функционально значимые индукторы не были четко идентифицированы [9]. Повышенная экспрессия LTα1β2 в Т-клетках Jurkat индуцирована активацией промотора С-опосредованной Ets протеинкиназы (специфическая к трансформации E26), ядерным фактором каппа-В (NF-κB) (p65 / Rel) и Egr-1 (протеин 1 раннего ответа на рост) / Sp1 (специфический протеин 1) [22]. Недавно было обнаружено, что передача сигналов IL-2R является основным путем усиления экспрессии Treg LTα1β2 в Т-клетках [23].

Доказано, что лимфотоксин играет особую роль в функциональной активности вторичной лимфоидной ткани, в органогенезе вторичной лимфоидной ткани и в поддержании лимфоидного микроокружения, а также в защите организма и в механизмах протекания воспалительных реакций [3].

Herve' Husson и соавторами продемонстрировано, что TNF, LTα, LTβ и их рецепторы принимают участие в развитии и функционировании фолликулярных дендритных клеток (FDC). Поскольку TNF и LTα1β2 продуцируются нормальными В-клетками, их наблюдаемые эффекты на экспрессию молекул адгезии и продукцию цитокинов с помощью FDC подобных клеток имеют отношение к взаимодействию В-клеток и FDC в лимфоидных тканях [24]. TNF, LTα1b2 и IL-4 индуцировали Молекулу адгезии сосудистого эндотелия-1(VCAM-1), и наблюдался синергетический эффект комбинации LTα1β2 с IL-4 на VCAM-1. Кроме того, было обнаружено, что Фактор межклеточной адгезии 1(ICAM-1) индуцировался LTα1β2 (а также TNF). Настоящий синергетический эффект IL-4 и LTα1β2 на экспрессию VCAM-1 предполагает существование двух различных путей передачи сигналов для IL-4 и LTα1β2, оба ведущих, хотя и в разной степени, к экспрессии VCAM-1. В-клетки зародышевого центра

продуцируют TNF и $LT\alpha 1\beta 2$, и экспрессия этих цитокинов индуцируется после активации В-клеток посредством В-клеточных рецепторов, а также лигирования CD40 [20].

Установлено, что $LT\alpha$ может индуцировать апоптоз клеток пульпозного ядра межпозвонкового диска и снижать уровень важных белков внеклеточного матрикса, что может оказывать неблагоприятное воздействие на межпозвонковый диск. Это может быть связано с усилением выработки матриксных металлопротеиназ (MMP-3) под воздействием повышенных доз $LT\alpha$ [25]. Атерогенные эффекты $LT\alpha$ связаны с активацией некоторых хемокинов (RANTES, IP-10, MCP-1, BLC, SLC, ELC) и молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM, E-selectin, MAdCAM-1) в эндотелиальных клетках [26].

С. Buhrmann, В. Popper, В.В. Aggarwal и М. Shakibaei показали, что провоспалительный цитокин $LT\alpha$, аналогичный никтинамиду, ингибирующему сиртуин (NAM) и антисмысловому олигонуклеотиду сиртуина (Sirt1-ASO), влиял на жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток (MSC) и заметно подавлял дифференцировку мультипотентных MSC в остеобласты, подавлял экспрессию белка внеклеточного матрикса и поверхностного рецептора $\beta 1$ -интегрина и индуцировал апоптоз. Более того, экспрессия белка Sirt1 и специфичного для костей фактора транскрипции Runx2 подавлялась. Также, $LT\alpha$ индуцировал аналогично NAM и Sirt1-ASO фосфорилирование NF- κB и конечные продукты провоспалительных генов (MMP-9, Cox2, Caspase3), промотированные NF- κB , во время остеогенной дифференцировки MSC в концентрированной культуре.

В исследованиях доказано, что сигнал-трансдукторный путь Sirt1 является частью системы путей передачи сигналов $LT\alpha$, что приводит к ингибированию остеогенной дифференцировки MSC аналогично NAM и Sirt1-ASO. Кроме того, нокдаун белка Sirt1 с помощью ASO устраняет потенциал подавления ресвератрол на $LT\alpha$ -опосредованное ингибирование остеогенной дифференцировки MSC [27].

Sirt1 играет защитную роль, подавляя индуцированную IL-1 β или TNF- β экспрессию ферментов, разрушающих хрящ, путем модуляции пути NF- κB и конечных продуктов NF- κB -зависимого гена [28].

В клинической практике лимфотоксин широко известен в контексте целого ряда заболеваний. Созданы препараты, влияющие как на $LT\alpha$, так и на его рецепторы. Разработаны биохимические тесты для определения уровня лимфотоксина.

Ревматоидный артрит характеризуется синовиальным воспалением и гиперплазией, выработкой аутоантител (ревматоидный фактор (RF) и антитело к цитруллинированному белку (ACPA)), деструкцией хряща и костей, а также системными особенностями, включая сердечно-сосудистые, легочные, психологические и скелетные нарушения. Ранее сообщалось, что $LT\alpha$ может играть критическую роль при ревматоидном артрите [29].

Известно, что $LT\alpha$ экспрессируется множеством клеток, включая Т-клетки, В-клетки и NK [6]. Исследования показали, что уровни $LT\alpha$ повышены в сыворотке и синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом, и что $LT\alpha$ стимулирует пролиферацию и передачу сигналов воспалительного каскада в синовиальных фибробластах [29].

Эти клинические наблюдения предполагают, что роль В-лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита может выходить за рамки производства аутоантител и включать в себя презентацию аутоантигенов и выработку цитокинов, в основном IL-6, TNF- α , LT β , но также и IL-1, IL-4, IL-7, IL-8, IL-10, GM-CSF [30]. Секреция этих провоспалительных цитокинов В-лимфоцитами находится под контролем факторов транскрипции, включая NF- κB , который экспрессируется повсеместно и играет ключевую роль в большинстве воспалительных реакций [31].

Было продемонстрировано *in vitro*, что $LT\alpha$ участвует в воспалении микроокружения в хондроцитах, как и IL-1 β , что приводит к усилению регуляции передачи сигналов NF- κB , и это может быть подавлено естественным ингибитором NF- κB , куркумином [32].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (iTNF) α до сих пор занимают первое место по использованию в практике среди биологических препаратов. Они блокируют биологическую активность данного провоспалительного цитокина [33].

В Российской Федерации, по официальным данным, для лечения ревматоидного артрита зарегистрировано 5 препаратов из группы iTNF α : инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). [34]

Этанерцепт не является препаратом класса моноклональных антител и имеет несколько иной механизм действия [35]. ЭТЦ представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу, включающую рецептор к TNF (молекулярная масса – 75 кД), соединенный с Fc-фрагментом Ig₁ человека. Рецептор к TNF, входящий в состав ЭТЦ, идентичен тому, который синтезируется в норме и участвует в физиологических регуляторных механизмах. ЭТЦ способен блокировать не только ФНО α , но и лимфотоксин α . [34].

История TNF тесно связана с историей иммунотерапии рака. Гены TNF и LT при сверхэкспрессии показали аналогичную цитотоксическую и противоопухолевую активность. Однако оказалось, что эта замечательная противоопухолевая активность TNF имеет ограниченное применение у пациентов из-за его системной токсичности [3].

Что касается роли LT α , появляется все больше данных о причастности лимфотоксина к противоопухолевой активности [3]. В моделях сингенной трансплантации с клетками меланомы LT α поддерживал зависимость от NK противоопухолевую активность и, как рекомбинантный белок, стимулировал адаптивные Т-клеточные ответы с клональной экспансией различных меланом-реактивных рецепторов Т-клеток [36]. Например, инокуляция клеток меланомы B16F10 LT α -дефицитным мышам приводила к ускоренному метастазированию в легкие по сравнению с контрольными мышами из одного помета, предположительно, из-за нарушения миграции NK в легкие. Кроме того, было показано, что продукция LT α эффекторными Т-клетками усиливает противоопухолевый ответ на модели легочного метастаза меланомы [3], тогда как блокирование LT β R нейтрализующим моноклональным антителом снижает цитотоксичность эффекторных Т-клеток *in vitro* [37]. Предполагается, что взаимодействие LT $\alpha\beta$ - LT β R имеет решающее значение для активации цитотоксических клеток, необходимой для регрессии опухоли.

Относительно участия LT β R в развитии рака легких, опубликованные результаты остаются противоречивыми. Повышенные уровни мРНК LT β R в опухоли, но не в нормальных тканях, были связаны с худшей общей выживаемостью у пациентов с аденокарциномами легких [38]. Экспрессия LT β R в легких коррелировала с воспалением, по крайней мере, при ХОБЛ [39]. Следовательно, повышенная экспрессия LT β R в опухолях может усиливать воспаление и способствовать росту опухоли. Более того, стимуляция LT β R может впоследствии запускать нисходящую неканоническую передачу сигналов NF- κ B через активацию киназы, индуцирующей NF- κ B (NIK), которая участвует в активации метастатического гена [40]. LT β R необходим для формирования третичной лимфоидной структуры в дыхательных путях. Передача сигналов, опосредованная LT β R, может оказывать противоположные эффекты на онкогенез, предположительно, из-за своей способности инициировать различные пути внутри клетки в зависимости от контекста. С одной стороны, его повышенная экспрессия может вызывать воспаление и повышать экспрессию метастатических генов; с другой стороны, образование интактной третичной лимфоидной ткани и накопление цитотоксических клеток являются частью нормального противоопухолевого ответа [3]. Однако противоопухолевые эффекты были менее впечатляющими, возможно, из-за широкой экспрессии LT β R, что затрудняет специфическую активацию передачи сигналов LT β R в опухолевых тканях. Отсутствие нацеливания на опухоль также вызвало опасения относительно побочных эффектов. Фактически, системная активация передачи сигналов LT приводит к серьезной токсичности [41].

Колоректальный рак – одна из самых частых причин смерти от рака в мире. Хроническое воспаление в тканях признано основным пусковым механизмом развития рака [42]. Описано, что хроническое воспаление кишечника регулирует экспрессию и

взаимодействие членов семейства TNF, таких как TNF- α , LT α и LT β R, действующих как основные медиаторы воспаления, связанного с клетками колоректального рака [43]. LT α индуцирует прогрессирование рака и, таким образом, стимулирует злокачественность клеток колоректального рака с такой же эффективностью, как TNF- α [44, 45]. Кроме того, было показано, что LT α , продуцируемый ассоциированными с опухолью лимфоцитами в среде опухоли, способствует ангиогенезу путем передачи сигналов через канонический путь NF- κ B [30].

В свою очередь, роль лимфотоксина в развитии рака кожи также остается несколько спорной, в первую очередь из-за сложности передачи сигналов LT. Клинические испытания фазы IIb не смогли доказать эффективность терапевтической стратегии, основанной на введении рекомбинантного человеческого LT α в комбинации с цисплатином и фторурацилом у пациентов с метастатической плоскоклеточной карциномой пищевода [46]. Более того, недавние открытия показывают, что LT α , секретируемый инфильтрирующими лимфоцитами, может усиливать гликолиз эпителиальных клеток через классический путь NF- κ B и способствовать пролиферации и миграции эпителиальных клеток, что может способствовать ангиогенезу при плоскоклеточной карциноме [47].

Определено, что LT α является фактором аутокринной и паракринной активации канонического и неканонического NF- κ B в классических клеточных линиях лимфомы Ходжкина. Помимо индукции NF- κ B, LT α способствует передаче сигналов JAK2 / STAT6. LT α и его рецептор TNFRSF14 транскрипционно активируются неканоническим NF- κ B, создавая непрерывную петлю обратной связи. Кроме того, LT α стимулирует экспрессию цитокинов, рецепторов, лигандов иммунных контрольных точек и молекул адгезии, включая CSF2, CD40, PD-L1 / PD-L2 и VCAM1. Сравнение с профилями активности гена одноклеточных кроветворных клеток человека показало, что LT α индуцирует гены, ограниченные лимфоидным происхождением, а также те, которые в значительной степени ограничены миелоидным происхождением. Таким образом, LT α поддерживает аутокринную активацию NF- κ B, влияет на активацию нескольких сигнальных путей и управляет экспрессией генов, необходимых для взаимодействий в микросреде и неоднозначности клонов [48].

Таким образом, можно предположить, что дальнейшие исследования патофизиологического значения лимфотоксина альфа позволят лучше понять механизм многих заболеваний, а также откроют новые возможности для улучшения клинических протоколов лечения и разработки таргетных лекарственных препаратов.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов

Семинский И.Ж. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гарашенко А.А. – 50% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119 (3), 651-665.
2. Aggarwal B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 3 (9), 745-756.
3. Gubernatorova E.O., Polinova A.I., Petropavlovskiy M.M., Namakanova O.A., Medvedovskaya A.D., Zvartsev R.V., Telegin G.B., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. (2021). Dual Role of TNF and LT α in Carcinogenesis as Implicated by Studies in Mice. *Cancers*, 13 (8), 1775.

4. Dostert C., Grusdat M., Letellier E., Brenner D. (2019). The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiological reviews*, 99 (1), 115-160.
5. Roach D.R., Briscoe H., Saunders B., France M.P., Riminton S., Britton W.J. (2001). Secreted lymphotoxin- α is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *Journal of Experimental Medicine*, 193 (2), 239-246.
6. Buhrmann C., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2017). Resveratrol downregulates inflammatory pathway activated by lymphotoxin α (TNF- β) in articular chondrocytes: Comparison with TNF- α . *PLoS One*, 12 (11), e0186993.
7. Yokley B.H., Selby S.T., Posch P.E. (2013). A stimulation-dependent alternate core promoter links lymphotoxin α expression with TGF- β 1 and fibroblast growth factor-7 signaling in primary human T cells. *The Journal of Immunology*, 190 (9), 4573-4584.
8. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin α stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cytokine*, 53 (2), 207-214.
9. Piao W., Kasinath V., Saxena V., Lakhan R., Iyyathurai J., Bromberg J. S. (2021). LT β R Signaling Controls Lymphatic Migration of Immune Cells. *Cells*, 10 (4), 747.
10. Tumanov A.V., Grivennikov S.I., Shakhov A.N., Rybtsov S.A., Koroleva E.P., Takeda J., Nedospasov S.A., Kuprash D.V. (2003). Dissecting the role of lymphotoxin in lymphoid organs by conditional targeting. *Immunological reviews*, 195 (1), 106-116.
11. Guo S., Zuo Q., Li X., He Y., Zhou Y. (2020). Association between the Lymphotoxin- α A252g Gene Polymorphism and the Risk of Sepsis and Mortality: A Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2020.
12. Шебзухов Ю.В., Купраш Д.В. (2011). РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ЛОКУСА TNF/LT В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. *Молекулярная биология*, 45 (1), 56-67.
13. Tsai J.F., Chen S.C., Lin Z.Y., Dai C.Y., Huang J.F., Yu M.L., Chuang W.L. (2017). Independent and additive interaction between polymorphisms of tumor necrosis factor α - 308 and lymphotoxin α + 252 on risk of hepatocellular carcinoma related to hepatitis B. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (9), 453-457.
14. Li J., Wang Y., Chang X., Han Z. (2020). The effect of LTA gene polymorphisms on cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 40 (5), BSR20192320.
15. Takei K., Ikeda S., Arai T., Tanaka N., Muramatsu M., Sawabe M. (2008). Lymphotoxin-alpha polymorphisms and presence of cancer in 1,536 consecutive autopsy cases. *BMC cancer*, 8 (1), 1-6.
16. Campbell M.C., Ashong B., Teng S., Harvey J., Cross C.N. (2019). Multiple selective sweeps of ancient polymorphisms in and around LT α located in the MHC class III region on chromosome 6. *BMC evolutionary biology*, 19 (1), 1-20.
17. Gong L.L., Han F.F., Lv Y.L., Liu H., Wan Z.R., Zhang W., Shi M.B., Pei L.X., Liu L.H. (2017). TNF- α and LT- α Polymorphisms and the Risk of Leukemia: A Meta-analysis. *Tumori Journal*, 103 (1), 53-59.
18. Um J.Y., An N.H., Kim H.M. (2003). TNF- α and TNF- β gene polymorphisms in cerebral infarction. *Journal of Molecular Neuroscience*, 21 (2), 167-171.
19. D'Souza W.N., Chang C.F., Fischer A.M., Li M., & Hedrick S.M. (2008). The Erk2 MAPK regulates CD8 T cell proliferation and survival. *The Journal of Immunology*, 181 (11), 7617-7629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7617>
20. Verma V., Jafarzadeh N., Boi S., Kundu S., Jiang Z., Fan Y., Lopez J., Nandre R., Zeng P., Alolaqi F., Ahmad S., Gaur P., Barry S.T., Valge-Archer V.E., Smith P.D., Banchereau J., Mkrtichyan M., Youngblood B., Rodriguez P.C., Gupta S., Khleif S.N. (2021). MEK inhibition reprograms CD8+ T lymphocytes into memory stem cells with potent antitumor effects. *Nature Immunology*, 22 (1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00818-9>

21. Damasio M.P., Marchingo J.M., Spinelli L., Hukelmann J.L., Cantrell D.A., Howden A.J. (2021). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway control of CD8⁺ T cell differentiation. *Biochemical Journal*, 478 (1), 79-98.
22. Voon D.C., Subrata L.S., Karimi M., Ulgiati D., Abraham L.J. (2004). TNF and phorbol esters induce lymphotoxin- β expression through distinct pathways involving Ets and NF- κ B family members. *The Journal of Immunology*, 172 (7), 4332-4341.
23. Piao W., Xiong Y., Li L., Saxena V., Smith K.D., Hippen K.L., Paluskievicz C., Willsonshirkey M., Blazar B.R., Abdi R., Bromberg J.S. (2020). Regulatory T cells condition lymphatic endothelia for enhanced transendothelial migration. *Cell reports*, 30 (4), 1052-1062.
24. Husson H., Lugli S.M., Ghia P., Cardoso A., Roth A., Brohmi K., Carideo E.G., Choi Y.S., Browning, J., Freedman A.S. (2000). Functional effects of TNF and lymphotoxin α 1 β 2 on FDC-like cells. *Cellular immunology*, 203 (2), 134-143.
25. Guo Z., Qiu C., Mecca C., Zhang Y., Bian J., Wang Y., Wu X., Wang T., Su W., Li X., Zhang W., Chen B., Xiang H. (2021). Elevated lymphotoxin- α (TNF β) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC musculoskeletal disorders*, 22 (1), 1-10.
26. Шмидт Е.А. и др. Связь варибельного сайта rs1041981 гена лимфотоксина- α с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отдаленном периоде //Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – №. 1.
27. Constanze B., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Evidence that TNF- β suppresses osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and resveratrol reverses it through modulation of NF- κ B, Sirt1 and Runx2. *Cell and tissue research*, 381 (1), 83-98.
28. Buhrmann C., Busch F., Shayan P., Shakibaei M. (2014). Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 289 (32), 22048-22062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.568790>
29. Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, M., Morel, J. (2011). Lymphotoxin α revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 13 (4), 1-5. <https://doi.org/10.1186/ar3376>
30. Marston B., Palanichamy A., Anolik J.H. (2010). B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 22 (3), 307.
31. Pala O., Diaz A., Blomberg B.B., Frasca D. (2018). B lymphocytes in rheumatoid arthritis and the effects of anti-TNF- α agents on B lymphocytes: a review of the literature. *Clinical therapeutics*, 40 (6), 1034-1045.
32. Buhrmann C., Shayan P., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2013). Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 15 (6), 1-14. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
33. Насонов Е.Л. (2001). Фактор некроза опухоли- α —новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*, 1, 64-70.
34. Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность //Современная ревматология. – 2014. – №. 2. – С. 24-29.
35. Каратеев Д.Е. Этанерцепт (обзор международных исследований). *Научно-практическая ревматология*. 2009; 47 (5): 52-57. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589>
36. Werner F., Wagner C., Simon M., Glatz K., Mertz K.D., Läubli H., Richtig E., Griss J., Wagner S.N. (2021). Loss of Lymphotoxin Alpha-Expressing Memory B Cells Correlates with Metastasis of Human Primary Melanoma. *Diagnostics*, 11 (7), 1238.
37. Yang D., Ud Din N., Browning D.D., Abrams S.I., & Liu K. (2007). Targeting lymphotoxin β receptor with tumor-specific T lymphocytes for tumor regression. *Clinical cancer research*, 13 (17), 5202-5210.
38. Dimitrakopoulos F.I.D., Kottorou A.E., Antonacopoulou A.G., Panagopoulos N., Scopa C., Kalofonou M., Dougenis D., Koutras A., Makatsortis T., Tzelepi V., Kalofonos H.P. (2019). Expression of immune system-related membrane receptors CD40, RANK, BAFFR and LT β R is

associated with clinical outcome of operated non-small-cell lung cancer patients. *Journal of clinical medicine*, 8 (5), 741.

39. Conlon T.M., John-Schuster G., Heide D., Pfister D., Lehmann M., Hu Y., Ertüz Z., Lopez M.A., Ansari M., Strunz M., Mayr C., Ciminieri C., Costa R., Kohlhepp M.S., Guillot A., Günes G., Jeridi A., Funk M.C., Beroshvili G., Prokosch S., Hetzer J., Verleden S.E., Alsafadi H., Lindner M., Burgstaller G., Becker L., Irmeler M., Dudek M., Janzen J., Goffin E., Gosens R., Knolle P., Pirotte B., Stoeger T., Beckers J., Wagner D., Singh I., Theis F.J., Hrabé de Angelis M., O'Connor T.O., Tacke F., Boutros M., Dejardin E., Eickelberg O., Schiller H.B., Königshoff M., Heikenwalder M., Yildirim A.Ö. (2020). Inhibition of LTβR signalling activates WNT-induced regeneration in lung. *Nature*, 588 (7836), 151-156.
40. Das R., Coupár J., Clavijo P.E., Saleh A., Cheng T.F., Yang X., Chen J., VanWaes C., Chen Z. (2019). Lymphotoxin-β receptor-NIK signaling induces alternative RELB/NF-κB2 activation to promote metastatic gene expression and cell migration in head and neck cancer. *Molecular carcinogenesis*, 58 (3), 411-425.
41. Tang H., Zhu M., Qiao J., Fu Y.X. (2017). Lymphotoxin signalling in tertiary lymphoid structures and immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 14(10), 809-818.
42. Buhrmann C., Kunnumakkara A.B., Popper B., Majeed M., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Calebin A potentiates the effect of 5-FU and TNF-β (lymphotoxin α) against human colorectal cancer cells: potential role of NF-κB. *International journal of molecular sciences*, 21 (7), 2393.
43. Giles D.A., Zahner S., Krause P., Van Der Gracht E., Riffelmacher T., Morris V., Tumanov A., Kronenberg M. (2018). The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin β and lymphotoxin β receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585.
44. Buhrmann C., Yazdi M., Popper B., Shayan P., Goel A., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2018). Resveratrol chemosensitizes TNF-β-induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells. *Nutrients*, 10 (7), 888. doi: 10.3390/nu10070888.
45. Buhrmann C., Popper B., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2019). Evidence that Calebin A, a component of curcuma longa suppresses NF-κB mediated proliferation, invasion and metastasis of human colorectal cancer induced by TNF-β (Lymphotoxin). *Nutrients*, 11 (12), 2904. doi: 10.3390/nu11122904.
46. Wang F.H., Wang Y., Sun G.P., Chen J.H., Lin Y.C., Liu W., Zheng R.S., Chen J., Zhang H.L., Lan H.T., Qi J., Liu Y.Q., Deng Y.M., Zhao H., Xiong J.P., Xu Q., Jiang W.Q., Li Y.H. (2017). Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin-α derivative with cisplatin and fluorouracil in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, open-label, controlled, phase 2b trial. *Cancer*, 123 (20), 3986-3994.
47. Yang J.G., Wang W.M., Xia H.F., Yu Z.L., Li H.M., Ren J.G., Chen G., Wang B.K., Jia J., Zhang W., Zhao Y.F. (2019). Lymphotoxin-α promotes tumor angiogenesis in HNSCC by modulating glycolysis in a PFKFB3-dependent manner. *International journal of cancer*, 145 (5), 1358-1370.
48. von Hoff L., Kärger E., Franke V., McShane E., Schulz-Beiss K.W., Patone G., Schleussner N., Kolesnichenko M., Hübner N., Daumke O., Selbach M., Akalin A., Mathas S., Scheidereit C. (2019). Autocrine LTA signaling drives NF-κB and JAK-STAT activity and myeloid gene expression in Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133 (13), 1489-1494. doi: 10.1182/blood-2018-08-871293.

References:

1. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119 (3), 651-665.
2. Aggarwal B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 3 (9), 745-756.

3. Gubernatorova E.O., Polinova A.I., Petropavlovskiy M.M., Namakanova O.A., Medvedovskaya A.D., Zvartsev R.V., Telegin G.B., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. (2021). Dual Role of TNF and LT α in Carcinogenesis as Implicated by Studies in Mice. *Cancers*, 13(8), 1775.
4. Dostert C., Grusdat M., Letellier E., Brenner D. (2019). The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiological reviews*, 99 (1), 115-160.
5. Roach D.R., Briscoe H., Saunders B., France M.P., Riminton S., Britton W.J. (2001). Secreted lymphotoxin- α is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *Journal of Experimental Medicine*, 193 (2), 239-246.
6. Buhrmann C., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2017). Resveratrol downregulates inflammatory pathway activated by lymphotoxin α (TNF- β) in articular chondrocytes: Comparison with TNF- α . *PLoS One*, 12 (11), e0186993.
7. Yokley B.H., Selby S.T., Posch P.E. (2013). A stimulation-dependent alternate core promoter links lymphotoxin α expression with TGF- β 1 and fibroblast growth factor-7 signaling in primary human T cells. *The Journal of Immunology*, 190 (9), 4573-4584.
8. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin α stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cytokine*, 53 (2), 207-214.
9. Piao W., Kasinath V., Saxena V., Lakhan R., Iyyathurai J., Bromberg J.S. (2021). LT β R Signaling Controls Lymphatic Migration of Immune Cells. *Cells*, 10(4), 747.
10. Tumanov A.V., Grivennikov S.I., Shakhov A.N., Rybtsov S.A., Koroleva E.P., Takeda J., Nedospasov S.A., Kuprash D.V. (2003). Dissecting the role of lymphotoxin in lymphoid organs by conditional targeting. *Immunological reviews*, 195 (1), 106-116.
11. Guo S., Zuo Q., Li X., He Y., Zhou Y. (2020). Association between the Lymphotoxin- α A252g Gene Polymorphism and the Risk of Sepsis and Mortality: A Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2020.
12. Shebzukhov Y.V., Kuprash D.V. (2011). Transcriptional regulation of TNF/LT locus in immune cells. *Molekulyarnaya biologiya*, 45 (1), 47-57. in Russian.
13. Tsai J.F., Chen S.C., Lin Z.Y., Dai C.Y., Huang J.F., Yu M.L., Chuang W.L. (2017). Independent and additive interaction between polymorphisms of tumor necrosis factor α - 308 and lymphotoxin α + 252 on risk of hepatocellular carcinoma related to hepatitis B. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (9), 453-457.
14. Li J., Wang Y., Chang X., Han Z. (2020). The effect of LTA gene polymorphisms on cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 40(5), BSR20192320.
15. Takei K., Ikeda S., Arai T., Tanaka N., Muramatsu M., Sawabe M. (2008). Lymphotoxin-alpha polymorphisms and presence of cancer in 1,536 consecutive autopsy cases. *BMC cancer*, 8 (1), 1-6.
16. Campbell M.C., Ashong B., Teng S., Harvey J., Cross C.N. (2019). Multiple selective sweeps of ancient polymorphisms in and around LT α located in the MHC class III region on chromosome 6. *BMC evolutionary biology*, 19 (1), 1-20.
17. Gong L.L., Han F.F., Lv Y.L., Liu H., Wan Z.R., Zhang W., Shi. M.B., Pei L.X., Liu L.H. (2017). TNF- α and LT- α Polymorphisms and the Risk of Leukemia: A Meta-analysis. *Tumori Journal*, 103 (1), 53-59.
18. Um, J.Y., An, N.H., Kim, H.M. (2003). TNF- α and TNF- β gene polymorphisms in cerebral infarction. *Journal of Molecular Neuroscience*, 21(2), 167-171.
19. D'Souza, W.N., Chang, C.F., Fischer, A.M., Li, M., & Hedrick, S. M. (2008). The Erk2 MAPK regulates CD8 T cell proliferation and survival. *The Journal of Immunology*, 181(11), 7617-7629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7617>
20. Verma V., Jafarzadeh N., Boi S., Kundu S., Jiang Z., Fan Y., Lopez J., Nandre R., Zeng P., Alolaqi F., Ahmad S., Gaur P., Barry S.T., Valge-Archer V.E., Smith P.D., Banchereau, J., Mkrtichyan M., Youngblood B., Rodriguez P.C., Gupta S., Khleif S.N. (2021). MEK inhibition

- reprograms CD8⁺ T lymphocytes into memory stem cells with potent antitumor effects. *Nature Immunology*, 22 (1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00818-9>
21. Damasio M.P., Marchingo J.M., Spinelli L., Hukelmann J.L., Cantrell D.A., Howden A.J. (2021). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway control of CD8⁺ T cell differentiation. *Biochemical Journal*, 478 (1), 79-98.
 22. Voon D.C., Subrata L.S., Karimi M., Ulgiati D., Abraham L.J. (2004). TNF and phorbol esters induce lymphotoxin- β expression through distinct pathways involving Ets and NF- κ B family members. *The Journal of Immunology*, 172 (7), 4332-4341.
 23. Piao W., Xiong Y., Li L., Saxena V., Smith K.D., Hippen K.L., Paluskievicz C., Willsonshirkey M., Blazar B.R., Abdi R., Bromberg J.S. (2020). Regulatory T cells condition lymphatic endothelia for enhanced transendothelial migration. *Cell reports*, 30 (4), 1052-1062.
 24. Husson H., Lugli S.M., Ghia P., Cardoso A., Roth A., Brohmi K., Carideo E.G., Choi Y.S., Browning J., Freedman A.S. (2000). Functional effects of TNF and lymphotoxin α 1 β 2 on FDC-like cells. *Cellular immunology*, 203 (2), 134-143.
 25. Guo Z., Qiu C., Mecca C., Zhang Y., Bian J., Wang Y., Wu X., Wang T., Su W., Li X., Zhang W., Chen B., Xiang H. (2021). Elevated lymphotoxin- α (TNF β) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC musculoskeletal disorders*, 22 (1), 1-10.
 26. Shmidt E.A., Berns S.A., Zhidkova I.I., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Nagirnyak O.A., Klimenkova A.V., Litvinova M. N., Barbarash, O.L. (2018). Association of a lymphotoxin- α variable site rs1041981 with development of long-term unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Meditinskaya immunologiya* (Russia), 20 (1), 73-84. in Russian.
 27. Constanze B., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Evidence that TNF- β suppresses osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and resveratrol reverses it through modulation of NF- κ B, Sirt1 and Runx2. *Cell and tissue research*, 381 (1), 83-98.
 28. Buhrmann C., Busch F., Shayan P., Shakibaei M. (2014). Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 289 (32), 22048-22062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.568790>
 29. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin α revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 13 (4), 1-5. <https://doi.org/10.1186/ar3376>
 30. Marston B., Palanichamy A., Anolik J.H. (2010). B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 22 (3), 307.
 31. Pala O., Diaz A., Blomberg B.B., Frasca D. (2018). B lymphocytes in rheumatoid arthritis and the effects of anti-TNF- α agents on B lymphocytes: a review of the literature. *Clinical therapeutics*, 40 (6), 1034-1045.
 32. Buhrmann C., Shayan P., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2013). Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 15 (6), 1-14. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
 33. Nasonov E.L. (2001). Tumor necrosis factor- α -a new target for anti-inflammatory treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya*, 1, 64-70. in Russian.
 34. Karateev D.E. (2014). How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya*, 8 (2), 35-40. in Russian.
 35. Karateev D.E. (2009). Etanercept (review of international studies). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 47 (5), 52-57. in Russian. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589>
 36. Werner F., Wagner C., Simon M., Glatz K., Mertz K.D., Läubli H., Richtig E., Griss J., Wagner S.N. (2021). Loss of Lymphotoxin Alpha-Expressing Memory B Cells Correlates with Metastasis of Human Primary Melanoma. *Diagnostics*, 11 (7), 1238.
 37. Yang D., Ud Din N., Browning D.D., Abrams S.I., & Liu K. (2007). Targeting lymphotoxin β receptor with tumor-specific T lymphocytes for tumor regression. *Clinical cancer research*, 13 (17), 5202-5210.

38. Dimitrakopoulos F.I.D., Kottorou A.E., Antonacopoulou A.G., Panagopoulos N., Scopa C., Kalofonou M., Dougenis D., Koutras A., Makatsortis T., Tzelepi V., Kalofonos H.P. (2019). Expression of immune system-related membrane receptors CD40, RANK, BAFFR and LT β R is associated with clinical outcome of operated non-small-cell lung cancer patients. *Journal of clinical medicine*, 8 (5), 741.
39. Conlon T.M., John-Schuster G., Heide D., Pfister D., Lehmann M., Hu Y., Ertüz Z., Lopez M.A., Ansari M., Strunz M., Mayr C., Ciminieri C., Costa R., Kohlhepp M.S., Guillot A., Günes, G., Jeridi, A., Funk, M. C., Beroshvili, G., Prokosch, S., Hetzer, J., Verleden, S. E., Alsafadi H., Lindner M., Burgstaller G., Becker L., Irmeler M., Dudek M., Janzen J., Goffin E., Gosens R., Knolle P., Pirotte B., Stoeger T., Beckers J., Wagner D., Singh I., Theis F.J., Hrabé de Angelis M., O'Connor T.O., Tacke F., Boutros M., Dejardin E., Eickelberg O., Schiller H.B., Königshoff M., Heikenwalder M., Yildirim A.Ö. (2020). Inhibition of LT β R signalling activates WNT-induced regeneration in lung. *Nature*, 588 (7836), 151-156.
40. Das R., Coupar J., Clavijo P.E., Saleh A., Cheng T.F., Yang X., Chen J., VanWaes C., Chen Z. (2019). Lymphotoxin- β receptor-NIK signaling induces alternative RELB/NF- κ B2 activation to promote metastatic gene expression and cell migration in head and neck cancer. *Molecular carcinogenesis*, 58 (3), 411-425.
41. Tang H., Zhu M., Qiao J., Fu Y.X. (2017). Lymphotoxin signalling in tertiary lymphoid structures and immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 14 (10), 809-818.
42. Buhrmann C., Kunnumakkara A.B., Popper B., Majeed M., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Calebin A potentiates the effect of 5-FU and TNF- β (lymphotoxin α) against human colorectal cancer cells: potential role of NF- κ B. *International journal of molecular sciences*, 21 (7), 2393.
43. Giles D.A., Zahner S., Krause P., Van Der Gracht E., Riffelmacher T., Morris V., Tumanov A., Kronenberg M. (2018). The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin β and lymphotoxin β receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585.
44. Buhrmann C., Yazdi M., Popper B., Shayan P., Goel A., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2018). Resveratrol chemosensitizes TNF- β -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells. *Nutrients*, 10 (7), 888. doi: 10.3390/nu10070888.
45. Buhrmann C., Popper B., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2019). Evidence that Calebin A, a component of curcuma longa suppresses NF- κ B mediated proliferation, invasion and metastasis of human colorectal cancer induced by TNF- β (Lymphotoxin). *Nutrients*, 11 (12), 2904. doi: 10.3390/nu11122904.
46. Wang F.H., Wang Y., Sun G.P., Chen J.H., Lin Y.C., Liu W., Zheng R.S., Chen J., Zhang H.L., Lan, H.T., Qi, J., Liu, Y.Q., Deng, Y.M., Zhao, H., Xiong, J. P., Xu, Q., Jiang, W. Q., Li, Y. H. (2017). Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin- α derivative with cisplatin and fluorouracil in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, open-label, controlled, phase 2b trial. *Cancer*, 123 (20), 3986-3994.
47. Yang J.G., Wang W.M., Xia H.F., Yu Z.L., Li H.M., Ren J.G., Chen G., Wang B.K., Jia J., Zhang W., Zhao Y.F. (2019). Lymphotoxin- α promotes tumor angiogenesis in HNSCC by modulating glycolysis in a PFKFB3-dependent manner. *International journal of cancer*, 145 (5), 1358-1370.
48. von Hoff L., Kärger E., Franke V., McShane E., Schulz-Beiss K.W., Patone G., Schleussner N., Kolesnichenko M., Hübner N., Daumke O., Selbach M., Akalin A., Mathas S., Scheidereit C. (2019). Autocrine LTA signaling drives NF- κ B and JAK-STAT activity and myeloid gene expression in Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133 (13), 1489-1494. doi: 10.1182/blood-2018-08-871293.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_56

УДК 616.858-008.6

¹Копылова Л.И., ¹Николаева Т.Я., ^{1,2}Таппахов А.А., ²Попова Т.Е.**ВЛИЯНИЕ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**¹*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Медицинский институт, 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27;*²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, 677000, Якутск, ул. Ярославского, 6/3.*

Резюме. Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое нейродегенеративное заболевание, которое проявляется моторными симптомами в виде гипокинезии, мышечной ригидности и тремора покоя, а также широким спектром немоторных расстройств. Развитие немоторных симптомов может предшествовать классическим двигательным проявлениям БП, кроме того, данная группа симптомов значительно влияет на тяжесть заболевания. Целью настоящего обзора является изучение влияния немоторных симптомов на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона и определение наиболее валидных шкал для оценки качества жизни. Проведен поиск научных статей – результатов клинических исследований в базах данных РИНЦ и PubMed с использованием ключевых слов «болезнь Паркинсона» (“Parkinson’s disease”), «немоторные симптомы» (“nonmotor symptoms”) и «качество жизни» (“Quality of life”). В результате исследования показано, что немоторные симптомы оказывают значительное отрицательное влияние на качество жизни пациентов с БП, в особенности депрессия. Для оценки качества жизни в основном применяются универсальная шкала SF-36 и специфическая шкала PDQ-39. В то же время нет достаточных данных о влиянии этнической принадлежности и социально-экономического статуса пациентов с БП на качество жизни, отсутствуют сведения о роли немедикаментозных методов, например школ больных с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, качество жизни, депрессия, когнитивные нарушения

¹Kopylova L.I., ¹Nicolaeva T. Ya, ^{1,3}Tappakhov A. A., ³Popova T.E.**THE IMPACT OF NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE ON THE PATIENTS' QUALITY OF LIFE**¹*M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, 27 Oyunsky str., 677013, Yakutsk, Russian Federation;*²*Republican Clinical Hospital No. 3, 94 Gorky str., Yakutsk, 677027, Russian Federation;*³*Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, 6/3 Yaroslavsky str., Yakutsk, Russian Federation, 677000*

Abstract. Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease that manifests with motor symptoms such as hypokinesia, muscle rigidity and resting tremors, as well as a wide range of non-motor disorders. It has now been established that non-motor symptoms of the disease contribute significantly to a decrease in the quality of life of patients. The aim of this review is to study the effect of non-motor symptoms on the quality of life of patients with Parkinson's disease and to determine the most valid scales for assessing the quality of life. We searched for scientific articles - the results of clinical studies in the RSCI and PubMed databases using the keywords “Parkinson's disease”, “non-motor symptoms” and “Quality of life”. The study showed that non-motor symptoms have a significant negative impact on the quality of life of patients with Parkinson's disease, in particular depression. To assess the quality of life, the universal scale SF-36 and the specific scale PDQ-39 are mainly used. At the same time, there is insufficient data on the impact of ethnicity and socio-economic status of patients with Parkinson's disease on the quality of life, there is no information on the role of non-drug methods, for example, schools of patients with Parkinson's disease.

Key words: Parkinson disease, non-motor symptoms, quality of life, depression, cognitive disorders

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание и одна из основных причин инвалидизации пожилых лиц [1]. Распространенность болезни в мире составляет от 120 до 200 случаев на 100 000 населения, поражает 3% населения старше 65 лет и до 5% людей старше 85 лет [2, 3]. Клинически БП проявляется моторными нарушениями в виде олигобрадикинезии с мышечной ригидностью или тремором покоя. Кроме того, болезнь сопровождается развитием широкого спектра немоторных симптомов (НМС), которые включают вегетативные, психические, диссомнические, сенсорные и некоторые другие нарушения [4-6]. В настоящее время изучению НМС БП уделяется особое внимание, поскольку часть из них развивается за несколько лет до появления классических моторных симптомов, к тому же НМС в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов [2, 7, 8].

В последнее время много внимания уделяется оценке влияния заболеваний на качество жизни (КЖ) пациентов, так как в основе использования критерия КЖ лежит концепция целостного подхода к пациенту, не только рассматривающая больного через призму основных клинических проявлений, но и включающая различные аспекты его состояния как личности [9]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила КЖ как «восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами и проблемами». КЖ включает в себя физические, психологические, автономные, когнитивные, социальные отношения и факторы окружающей среды [10]. Внимание клиницистов направлено прежде всего на изучение оценок КЖ, связанных с заболеванием (КЖСЗ). Под КЖСЗ (Health-related Quality of life – HRQoL) понимают оценку воздействия заболевания и его последствий на различные аспекты жизни, производимую больным на основании его субъективного восприятия [11].

Изучение влияния НМС на КЖ пациентов с БП – неотъемлемая составляющая в его улучшении, в повышении приверженности к терапии, социализации, поиске новых лекарственных и немедикаментозных методов лечения [12]. Большинство НМС развивается по мере прогрессирования заболевания, параллельно усугубляя двигательные расстройства БП, но некоторые НМС, такие как нарушение обоняния, запоры, депрессия, расстройство поведения в фазу быстрого сна, болевые синдромы, усталость, могут возникать еще до развития классических моторных симптомов БП [1, 2, 7, 9]. Некоторые НМС в большей степени могут приводить к потере независимости, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов, чем классические двигательные симптомы [13, 14]. Нодель М.Р. и Яхно Н.Н. установлено, что на КЖ пациентов с БП без деменции влияют депрессия, нарушения сна, утомляемость, боль и вегетативные (тазовые) нарушения [13].

Большинство доступных инструментов оценки КЖ зависит от самоотчетов пациентов, данные собираются с помощью письменных анкет. Существуют универсальные анкеты для оценки КЖ, которые можно применять в отношении многих заболеваний, а также имеются специфические анкеты, направленные на оценку КЖ при определенной нозологии. Среди универсальных вопросников наиболее популярными при БП являются Профиль воздействия болезни (SIP) и Краткое обследование состояния здоровья (SF-36), среди специфических наиболее известными являются опросник по болезни Паркинсона (PDQ-39) и опросник по оценке качества жизни при болезни Паркинсона (PDQL) [15].

Цель настоящего обзора состоит в изучении влияния немоторных симптомов на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона и определении наиболее валидных шкал для оценки качества жизни.

Результаты исследования. Первые крупные исследования были проведены в 2001 г. Anette Schrag, Marjan Jahanshahi и Niall Quinn, которые изучили факторы, определяющие КЖ у пациентов с БП в выборке на популяционной основе. В исследование были включены все пациенты с БП, которые наблюдались в популяционном исследовании, охватывающем 121 608 пациентов. Для оценки КЖ использовали шкалу PDQ-39, а также две другие шкалы качества жизни (EQ-5D и SF-36). В этом исследовании самым сильным предиктором КЖ при

БП было наличие депрессии по шкале Бека. Эта корреляция КЖ с депрессией определялась также и в других исследованиях и вносила 60% тяжести при оценке по PDQ-39. В заключение исследователи подчеркнули необходимость более эффективной диагностики и лечения депрессии при БП для улучшения КЖ пациентов [16].

В 2012 г. J.A. Opara et all. проведен обзорный отчет о возможностях оценки качества жизни у пациентов с БП. Все опросники авторами разделены на универсальные и специфические. Среди универсальных опросников самыми популярными при БП оказались опросники профиля воздействия болезни (Sickness Impact Profile – SIP) и краткого обследования состояния здоровья (Short Form-36 – SF-36). Среди специфических шкал наиболее часто применяются: опросник по болезни Паркинсона (Parkinson's Disease Questionnaire 39 – PDQ-39) и опросник по оценке качества жизни при болезни Паркинсона (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire – PDQL). Также авторы сообщили, что оценивание КЖ обычно дополняется исследованием когнитивных функций и депрессии, поскольку эти факторы значительно влияют на ощущение КЖ, а также являются важным контекстом для интерпретации результатов тестирования данного показателя. Серьезные когнитивные нарушения и депрессивные симптомы могут быть противопоказанием для тестирования. Оценка КЖ у пациентов с БП, особенно когда это делается в научных целях, требует измерения функционального статуса и утомляемости, потому что помимо депрессии и когнитивных нарушений, они являются наиболее важными детерминантами качества жизни у пациентов с БП [15].

В России Хегай О.В. и соавт. на базе Пермского государственного медицинского университета (Россия) провели изучение влияния НМС БП на КЖ пациентов (2018 г.). В исследовании приняли участие 58 пациентов с БП и 15 здоровых лиц. Для оценки качества жизни авторы применяли опросник SF-36. В результате исследования ученые установили, что вегетативные нарушения ассоциированы со снижением социального функционирования, негативно влияют на интенсивность боли, психическое здоровье; тяжесть депрессии негативно отражается на показателях боли и социальных функциях [12].

В другом российском исследовании изучение утомляемости и других НМС на качество жизни пациентов с БП показало, что НМС, длительность заболевания и стадии болезни отрицательно коррелируют с показателем КЖ; в то же время не обнаружено корреляции между данным показателем и двигательным дефицитом [9]. В исследовании приняли участие 68 пациентов, качество жизни определялось с помощью опросника качества жизни с БП.

В 2014 г. Liu W. и коллеги на базе неврологического отделения национальной Тайваньской университетской больницы изучили влияние НМС на КЖ у пациентов с БП. В исследовании приняли участие 210 пациентов. Для оценки КЖ использовали валидизированную шкалу PDQ-39. В результате исследования ученые выявили, что самым распространенным НМС у пациентов с БП является нарушение мочеиспускания, за ним следуют нарушения памяти, апатия, депрессия, тревога, в то время как галлюцинации и бред имеют наименее низкую распространенность. Результаты исследования показали, что НМС часто встречаются у пациентов с БП и определяют КЖ пациентов. Тяжесть НМС положительно коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания. Среди субдоменов НМС депрессия и другие нейропсихологические симптомы больше всего влияют на КЖ пациентов [17].

В 2014 г. Цзин Ган, Минчжу Чжоу и коллеги в Шанхае обследовали НМС у 155 пациентов с БП и их влияние на качество жизни. Для оценки КЖ авторы использовали валидизированную шкалу PDQ-39. У каждого пациента было обнаружено 8 различных индивидуальных НМС, а в целом их распространенность соответствовала данным других исследований. Наиболее частыми жалобами были: нарушение памяти, запоры и никтурия. Наиболее сильными предикторами снижения КЖ явились стадия заболевания и выраженность НМС [18].

Шкала PDQ-39 использована для оценки КЖ в 2016 г. в Ростове-на-Дону. Исследованием было охвачено 79 пациентов с БП. Авторы установили, что на КЖ влияют:

стадия заболевания, в одинаковой степени моторные и немоторные симптомы болезни, стаж заболевания [13]. В другой статье данных авторов установлено, что акинетико-ригидная форма БП больше ассоциирована со снижением КЖ, чем ригидно-дрожательная [19].

В 2018 г. Быков Ю.Н. и коллеги на базе Иркутского государственного медицинского университета провели изучение влияния компьютерного тренинга на КЖ у пациентов с БП. Было обследовано 112 пациентов с БП, показатели качества жизни измеряли с помощью опросника SF-36. В результате исследования было выявлено, что наибольшее влияние на КЖ оказывает физическое состояние, значительно ограничивающее повседневную активность. Также их исследование показало достаточно высокую распространенность когнитивных и депрессивных нарушений у больных с БП и связанное с ними ухудшение КЖ. В конце исследования авторы установили, что использование когнитивно-моторного тренинга улучшает нейропсихологические функции и КЖ у больных [20].

Заключение. За последние десятилетия активно изучается качество жизни пациентов с БП, и накоплен достаточный опыт, свидетельствующий, что не только двигательные симптомы заболевания, но и немоторные проявления являются предикторами низкого КЖ пациентов. Для оценки КЖ в основном применяют универсальную шкалу SF-36 и специфическую шкалу PDQ-39. По оценкам проведенных в разных странах исследований, из НМС наиболее выраженное влияние на КЖ оказывает депрессия. В то же время нет достаточных данных о влиянии этнической принадлежности и социально-экономического статуса пациентов с БП на КЖ, отсутствуют сведения о роли немедикаментозных методов, например школ больных с БП с точки зрения влияния на КЖ. Все перечисленное является «научным зерном» для будущих исследований.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Копылова Л.И. – 40% (поиск исследований, анализ данных, написание текста, утверждение окончательного текста статьи)

Николаева Т.Я. – 20% (разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Таппахов А.А. – 20% (разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Попова Т.Е. – 20% (разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Список литературы:

1. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М. МЕДпресс-информ. 2019. 336 с.
2. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. 11 (4). 5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1.
3. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? J Parkinsons Dis. 2019. 9 (3). 501-515. doi: 10.3233/JPD-191683.
4. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. В кн: Болезнь Паркинсона и расстройство движений: руководство для врачей по материалам I национального конгресса / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: РКИ Соверо пресс. 2008. с. 92-93.
5. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. Практическая медицина. 2017. 1 (102). 45–51.
6. Неврология. Национальное руководство. Том 1 / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М. ГЭОТАР-Медиа. 2018. 880 с.

7. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Сапронова М.Р. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. 9 (4). 82–87. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87.
8. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017. 33 (5). 526-534. doi: 10.1007/s12264-017-0159-5.
9. Торган Т.И. Синдром утомляемости и другие немоторные симптомы болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. *Пермский медицинский журнал.* 2012. 6 (29). 11-17.
10. Zhao N., Yang Y., Zhang L., Zhang Q., Balbuena L., Ungvari G., Zang Y., Xiang Y. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther.* 2021. 27 (3). 270-279. doi: 10.1111/cns.13549.
11. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015. 20 (1). 20-27.
12. Хегай О.В., Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние немоторных проявлений болезни Паркинсона на качество жизни. *Пермский медицинский журнал.* 2018. 5 (35). 6-11. doi: 10.17816/pmj3556-11.
13. Гончарова З.А., Гельпей М.А., Рабаданова Е.А. Влияние немоторных симптомов на течение болезни Паркинсона и качество жизни пациентов. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016. 12 (3). 362–366.
14. Hermanowicz N., Jones S.A., Hauser R.A. Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019. 5 (15). 2205-2212. doi: 10.2147/NDT.S213917.
15. Opara J.A., Broła W., Leonardi M., Błaszczyk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life.* 2012. 5 (4). 375-381.
16. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000. 69 (3). 308-312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308.
17. Liu W.M., Lin R.J., Yu R.L., Tai C.H., Lin C.H., Wu R.M. The impact of nonmotor symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease in Taiwan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015. 11. 2865-2873. doi: 10.2147/NDT.S88968.
18. Gan J., Zhou M., Chen W., Liu Z. Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2014. 21 (5). 751–754. doi: 10.1016/j.jocn.2013.07.015.
19. Рабаданова Е.А., Гельпей М.А., Гончарова З.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. *Практическая медицина* 2015. 5 (90). 111-115.
20. Быков Ю.Н., Бендер Т.Б., Васильев Ю.Н., Калягин А.Н., Максикова Т.М., Орлова Г.М., Козлова Н.М., Рыжкова О.В. Влияние стимулирующего когнитивно-моторного тренинга на нейропсихологический статус и качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10 (4). 65–71. Doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-65-71.

References:

1. Illarionov S.N., Levin O.S., editors. Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Moscow. Medpress-pm. 2019. in Russian.
2. Titova N.V., Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017. 11 (4). 5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1
3. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis.* 2019. 9 (3). 501-515. doi: 10.3233/JPD-191683.

4. Nodel N.P., Yahno N.N. editors. Non-motor disorders in parkinsons disease and their impact on quality of life: guide for doctors. In: Rukovodstvo dlja vrachej po materialam 1 nacional'nogo kongressa. Moscow. RKI Sovero press. 2008. 92-93. in Russian.
5. Levin O.S., Artem'ev D.V., Bril' E.V., Kulua T.K. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. Practical medicine. 2017. 1 (102). 45-51. in Russian.
6. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorsova V.I., Geht A.B. National guidelines. Moscow. Geotarmedia. 2018.
7. Tappakhov A.A., Popova T.E., Nicolaeva T.Ya., Schnaider N.A., Petrova M.M., Sapronova M.R. Neuropsychological pattern of Parkinsons disease. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2017. 9 (4). 82-87. In Russian doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87.
8. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. Neurosci Bull. 2017. 33 (5). 526-534. doi: 10.1007/s12264-017-0159-5.
9. Torgan T.I. Fatigue syndrome and other non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life. Permskij medicinskij zhurnal. 2012. 6 (29). 11-17. In Russian.
10. Zhao N., Yang Y., Zhang L., Zhang Q., Balbuena L., Ungvari G., Zang Y., Xiang Y. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. CNS Neurosci Ther. 2021. 27 (3). 270-279. doi: 10.1111/cns.13549.
11. Nodel M. R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. Nevrologicheskij zhurnal. 2015. 20 (1). 20-27.
12. Khagaj O.V., Selyanina N.V., Karakulova Ju.V. Influence of nonmotor manifestations of parkinsons disease on quality of life. Permskij medicinskij zhurnal. 2018. 5. 6-11. In Russian. doi: 10.17816/pmj3556-11.
13. Goncharova Z.A., Gelpey M.A., Rabadanova E.A. The influence of non-motor symptoms on the course of Parkinsons disease and the quality of life of patients. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016. 12 (3). 362-366. in Russian.
14. Hermanowicz N., Jones S.A., Hauser R.A. Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019. 5 (15). 2205-2212. doi: 10.2147/NDT.S213917.
15. Opara J.A., Broła W., Leonardi M., Błaszczyk B. Quality of life in Parkinson's disease. J Med Life. 2012. 5 (4). 375-381.
16. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000. 69 (3). 308-312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308.
17. Liu W.M., Lin R.J., Yu R.L., Tai C.H., Lin C.H., Wu R.M. The impact of nonmotor symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease in Taiwan. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015. 11. 2865-2873. doi: 10.2147/NDT.S88968.
18. Gan J., Zhou M., Chen W., Liu Z. Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients. Journal of Clinical Neuroscience. 2014. 21 (5). 751-754. doi: 10.1016/j.jocn.2013.07.015.
19. Rabadanova E.A., Gelpey M.A., Goncharova Z.A. Non-motor symptoms of Parkinsons disease, their structure and impact on the quality of life of patients. Prakticheskaja medicina. 2015. 5 (90). 111-115. in Russian.
20. Bycov Yu. N., Bender T.B., Vasiliev Yu. N., Kaljagin A.N., Maksikova T.M., Orlova G.M., Kozlova N.M., Ryzhkova O.V. Impact of stimulating cognitive-motor training on neuropsychological status and quality of life in patients with Parkinsons disease. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2018. 10 (4). 65-71. In Russian. Doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-65-71.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_62

УДК 616.98:616-092

Мироманова Н.А., Загалаев Б.Т., Мироманов А.М.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А

Резюме. В течение нескольких недель после вспышки новой респираторной инфекции COVID-19 различные лаборатории по всему миру секвенировали вирусный геном, а также предоставили структурные и функциональные сведения об основных белках, необходимых вирусу для его выживания, что послужило новым этапом в изучении иммуногенетических аспектов заболевания. В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития и течения новой коронавирусной инфекции. Целью статьи является рассмотрение иммунологических и молекулярно-генетических механизмов COVID-19-инфекции на современном этапе. Несмотря на достигнутые успехи современной науки, к настоящему времени необходимы всесторонние, масштабные и воспроизводимые иммуногенетические исследования новой коронавирусной инфекции, которые позволят более точно изучить ее патогенетические механизмы, в том числе приводящие к пневмонии и быстрому, неблагоприятному прогрессированию болезни, что в конечном итоге позволит воздействовать на необходимые звенья патогенеза и предотвращать развитие данного социально-значимого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV, патогенез, полиморфизм генов, иммунитет, цитокины

Miromanova N.A., Zagalaev B.T., Miromanov A.M.

IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF COVID-19

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. In the weeks following the outbreak of the new respiratory infection COVID-19, various laboratories around the world have sequenced the viral genome, as well as provided structural and functional information about the basic proteins necessary for the virus to survive, which served as a new stage in the study of the immunogenetic aspects of the disease. The article examines the pathogenetic mechanisms of the development and course of a new coronavirus infection. The purpose of the article is to consider the immunological and molecular genetic mechanisms of COVID-19 infection at the present stage. Despite the achievements of modern science, by now, comprehensive, large-scale and reproducible immunogenetic studies of a new coronavirus infection are needed, which will allow a more accurate study of its pathogenetic mechanisms, including those leading to pneumonia and the rapid, unfavorable progression of the disease, which ultimately will allow to the necessary links of pathogenesis and to prevent the development of this socially significant disease.

Key words: COVID-19, SARS-CoV, pathogenesis, gene polymorphism, immunity, cytokines

В настоящее время весь мир сталкивается с кризисной ситуацией, которая впервые проявилась в конце декабря 2019 года, когда всего лишь несколько случаев пневмонии в Ухане (Китай) стали пусковым моментом к масштабной эпидемии. Поскольку в мире стало появляться все больше случаев заболевания, 11 февраля 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения присвоила этой болезни название Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) и 11 марта 2020 года объявила ее пандемией. Международный комитет по таксономии вирусов переименовал вирус из 2019-nCoV в SARS-CoV-2 на основании его генетического сходства с ранее известным коронавирусом – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [1]. Передача SARS-CoV-2 происходит преимущественно воздушно-капельным путём от инфицированного человека. Средний инкубационный период до появления у пациентов симптомов заболевания составляет от 2 до 14 дней [2]. До распространения COVID-19 в 2003 г. возникла эпидемия SARS, за которой в 2012 г.

последовал ближневосточный респираторный синдром (MERS), оба вызванные новым коронавирусом зоонозного происхождения и отнесенные к роду Betacoronavirus [3]. Мировая вспышка SARS-CoV-2 оказала серьезное влияние на мировую экономику и унесла около 436 167 жизней во всем мире по состоянию на 15 июня 2020 г. [4, 5].

В отличие от предыдущих эпизодов распространения коронавируса, когда на определение причины инфекции и выполнение секвенирования генома уходили месяцы [6], достижения науки и техники позволили быстро идентифицировать возбудитель. В течение нескольких недель после вспышки различные лаборатории по всему миру секвенировали весь вирусный геном, а также предоставили структурные и функциональные сведения об основных белках, необходимых вирусу для его выживания. Как только вирус получает доступ внутрь клетки-мишени, иммунная система хозяина распознает весь вирус или его поверхностные эпитопы, вызывая врожденный или адаптивный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов (PRR), присутствующие на иммунных клетках, в основном Toll-подобные рецепторы 3, 7 и 8, первыми идентифицируют вирус, что приводит к усиленной продукции интерферона (IFN) [7]. Было обнаружено, что гуморальный ответ против SARS-CoV-2 аналогичен таковому против других коронавирусных инфекций, включая характерную продукцию IgG и IgM. В начале инфекции SARS-CoV В-клетки вызывают ранний ответ против белка N, в то время как антитела против белка S могут быть обнаружены через 4-8 дней после появления начальных симптомов [8]. Хотя белок N меньше, чем белок S, он обладает высокой иммуногенностью, а отсутствие на нем сайтов гликозилирования приводит к выработке N-специфических нейтрализующих антител на ранней стадии острой инфекции. SARS-CoV-специфические антитела IgA, IgG и IgM обнаружены после появления симптомов в разные моменты времени у инфицированных пациентов. Постоянный уровень IgG обнаружен в течение более длительного периода, тогда как уровень IgM начал снижаться через 3 месяца от манифестации болезни [9, 10]. Другое кинетическое исследование выделения вируса и обнаружения антител сообщило о наличии более высоких титров антител IgG и IgM у пациентов с тяжелым течением заболевания. Данное наблюдение предполагает, что устойчивый ответ антител может обуславливать утяжеление заболевания, в то время как слабый антительный ответ связан с элиминацией вируса [11]. В тематическом исследовании педиатрических пациентов сообщается, что 5 из 6 детей показали защитный гуморальный ответ с нейтрализующими антителами IgG и IgM, нацеленными на белки N и S-RBD (рецептор-связывающий домен) SARS-CoV-2 [12]. Данный факт свидетельствует о том, что иммуноферментный анализ (ИФА) на основе определения IgM можно использовать для ранней диагностики заболевания наряду с методами количественной ПЦР для повышения чувствительности и специфичности метода.

Помимо нейтрализующих антител, которые являются защитными, в системе существует множество нейтрализующих антител, которые способствуют инфицированию иммунных клеток и APC (АПК – антиген-презентирующих клеток). Ранее существовавшие антитела против SARS-CoV могут способствовать вирусной инфекции в клетках, экспрессирующих FcR. Этот независимый от ACE-рецепторов (ангиотензин-превращающий фермент – АПФ, рецептор и точка входа в клетку некоторых коронавирусов) путь проникновения вируса не приводит к репликации вируса; скорее, вирусное выделение макрофагами усиливает воспаление и повреждение тканей за счет активации миелоидных клеток. Данный механизм проникновения вируса через не нейтрализующие антитела, который приводит к aberrантной активации иммунных клеток, называется ADE (антителозависимое усиление инфекции) [13, 14]. ADE наблюдается при ряде вирусных инфекций, включая SARS и MERS. В случае SARS обнаружено, что анти-S-антитела участвуют в ADE, чтобы проникнуть в FcR-экспрессирующие клетки [15], в то время как при MERS – через путь DPP4 (дипептидилпептидаза-4 – мембранный фермент, гидролизующий пептидную связь с С-конца пролина, экспрессирован на поверхности большинства клеток организма, участвует в иммунной регуляции, переносе сигнала и в апоптозе) [16].

Быстрый и скоординированный иммунный ответ во время вирусной инфекции приводит к усиленной секреции различных цитокинов, которые действуют как защитный механизм против вируса. Многочисленные сообщения показывают, что люди, пораженные SARS-CoV или MERS-CoV, имеют дисрегуляцию выработки цитокинов как врожденными, так и адаптивными иммунными клетками. В случае SARS инфицированные гемопоэтические клетки, моноциты-макрофаги и другие иммунные клетки вызывают усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IFN- α /- γ с пониженным содержанием противовоспалительных цитокинов [17]. Аналогичным образом действует и MERS-CoV-инфекция, приводя к увеличению производства IFN- α и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и IL-1) [18]. Такие повышенные уровни цитокинов ассоциированы с мультиорганным дисфункциональным синдромом (MODS) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС, ARDS) из-за накопления множества иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, в легких, вызывая повреждение альвеол и отек [19]. Аналогично MERS-CoV-инфекции, у пациентов при COVID-19-инфекции, секреция цитокинов и хемокинов, привлекающие иммунные клетки в легкие, была увеличена, что вызвало развитие острого респираторного дистресс-синдрома [20, 21]. Сигнатурные цитокины у тяжелобольных пациентов с COVID-19 соответствовали таковым при SARS и MERS, т. е. повышенная экспрессия IL-6, TNF- α , макрофагального воспалительного белка 1- α (MIP-1 α), MCP3, GM-CSF, IL-2 и IP-10 наряду с повышенным синтезом хемокинов (IP-10, CCL2/MCP1, CXCL1, CXCL5) также обнаружены при тяжелом остром респираторном-синдроме при COVID-19-инфекции [22, 23]. У детей повышенные воспалительные маркеры включают IL-6, IL-1 и С-реактивный белок вместе с прокальцитонином в сыворотке [24]. Важно, что блокирование интерлейкинов стало терапевтическим направлением при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией, так показано, что ингибирование IL-1 с помощью антагониста рецептора IL-1 у пациентов с цитокиновым штормом приводило к стабилизации респираторного заболевания и других клинических симптомов [25].

Транскриптомный анализ PBMC (моноклеарные клетки периферической крови) и BALF (жидкость бронхиального альвеолярного лаважа) показал, что ряд иммунных регуляторов был активирован, особенно CXCL10 по отношению к BALF. В этом исследовании также сообщалось, что несколько апоптотических генов и сигнальных молекул P53 активировались, что приводило к лимфопении [26]. Недавние исследования показали, что экстренный миелопоэз, отмеченный появлением пре-нейтрофилов и незрелых нейтрофилов, коррелирует с тяжестью заболевания. Таким образом, глубокие изменения в компартменте периферических миелоидных клеток связаны с тяжелой инфекцией COVID-19 [27]. Незрелые нейтрофилы обладают иммуносупрессивными свойствами, которые могут способствовать распространению инфекции, имунотромбоза и сепсиса. Позже развивается низкая фагоцитозная способность и опухолевая активность Т-клеток, спонтанное высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые приводят к повреждению эндотелия и гиперкоагуляции [28]. Цитокинемия, достигается в основном IL-6/sIL-6Ra, а также активированным IL-8. Нейтрофилы быстро притягиваются к паренхиме легких после локального выброса воспалительных цитокинов/хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL10, CCL2), вероятно, как следствие репликации вируса и передачи сигналов IFNAR (рецептор интерферона 1 типа) в эпителиальных клетках. Нейтрофилы способствуют улавливанию и уничтожению патогенов посредством организованного пути клеточной гибели, при котором деконденсированный хроматин и антимикробные белки удаляются из клетки с образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET, феномен нетоза) [29, 30].

Было интересно выяснить, является ли гипотеза нейтрофилов-NET причиной или следствием коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, является ли она выше или ниже передачи сигналов IL-6R и может ли она быть нацелена на поиск терапевтического препарата? У больных с тяжелым течением COVID-19 антитело против IL-6R - тоцилизумаб (TCZ) ослабляло чрезмерно активированный воспалительный синдром [31]. Учитывая то, что

имеющиеся исследования (мета-анализ) у пациентов при ревматоидном артрите блокады IL-6R показал, что снижение количества нейтрофилов являлось ключевым фармакологическим признаком TCZ, текущие испытания COVID-19 должны пролить больше света на биологическую активность TCZ в отношении легочных иммунных инфильтратов и тяжести пневмонии [32]. Наличие сильно увеличенного клонального CD8⁺ Т-клетки в микросреде легких пациентов с легкими симптомами предполагают, что устойчивый адаптивный иммунный ответ связан с лучшим контролем COVID-19 в условиях тоцилизумаба [33].

В настоящее время многие исследования связаны с изучением роли воспаления в развитии различных патологических состояний у пациентов с заболеваниями, вызванными MERS, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 [34]. При таких заболеваниях часто регистрируется повышенный синтез цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) с формированием цитокинового шторма, который является маркером тяжелого повреждения альвеолоцитов и ARDS [35]. Модифицирующими факторами тяжелого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции считаются: гиперпродукция цитокинов (TNF- α , IL-2R, IL-6, IL-10); высокая концентрация D-димера, С-реактивного белка, ферритина; пожилой возраст и коморбидные состояния [36]. Известно, что хроническое воспаление является одной из ключевых патогенетических основ сопутствующих заболеваний, таких как, артериальной гипертензии и сахарного диабета, влияющее на клиническое течение и исходы COVID-19-инфекции, поэтому поиск комбинированной (противовирусной и антицитокиновой) терапии представляется крайне актуальным для данной категории больных [37].

Центральное звено в развитии воспалительных реакций, ведущих к патологии, связанной с тяжелой и фатальной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, принадлежит IL-6. При вирусных заболеваниях IL-6 оказывает многогранные специфические эффекты в микросреде легких, в том числе и противоположные – в виде стимулирования адаптивных иммунных реакций антиген-специфическими В-клетками и CD8⁺ Т-клетками, облегчая выживание фагоцитов, или способствовать несбалансированной дифференцировке Т-клеток Th2-типа и Th17-типа по сравнению с дифференцировкой Т-клеток Th1-типа, усиливая повреждение легочной ткани, отек и проницаемость сосудов, способствуя проникновению провоспалительных макрофагов и нейтрофилов в очаг инфекции. Различные исследования показали, что развитие пневмонии у пациентов при COVID-19-инфекции ассоциировано с высоким уровнем IL-6, разбалансировкой иммунной системы, дыхательной недостаточностью и летальностью [38, 39].

Влияние одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на продукцию кодируемых белков неоспоримо. К настоящему времени изучены SNP различных генов хозяина, которые вовлечены в иммунопатогенез SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и др. (IL-6, IFNG, HLA, CD147, MIF, ACE2, TMPRSS2). Изучаемые SNP могут оказывать влияние как на подверженность к развитию COVID-19-инфекции, течение, степень тяжести, так и на ее исходы. Однако генетические варианты и самого вируса SARS-CoV, могут оказывать значимое влияние в его активности и воздействии на макроорганизм. Показано, что мутации одной аминокислоты в гликопротеине приводят к изменению эпитопов В-клеток, нарушению связывания ACE2, делая моноклональные антитела неэффективными, что способствует «укрытию» от иммунной системы, а мутации в неструктурных белках вируса могут обуславливать резистентность к противовирусным препаратам, изменять эпитопы Т-клеток и нарушать клеточный иммунитет.

Имеющиеся к настоящему моменту исследования генетического влияния факторов хозяина на восприимчивость, патогенность и клинические исходы коронавирусной инфекции, касаются заболеваний, вызванных SARS-CoV-1. К сожалению, множество из данных исследований использовали ограниченные выборки, что недостаточно для подтверждения влияния генетического вклада факторов в патогенез заболевания. Так, показано, что ACE2 ингибиторы установлены в качестве рецептора для трех коронавирусов – SARS-CoV-1, HCoV-NL63 и SARS-CoV-2 [40, 41]. Тем не менее, результаты влияния SNP ACE2 на восприимчивость к SARS и тяжесть его течения противоречивы. Имеются работы, показывающие, что

определение одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена ACE2 не обнаружили никаких доказательств их ассоциации с предрасположенностью к SARS, клиническими проявлениями или клиническим исходам. Тогда как в другом исследовании, при использовании когорты ограниченной выборки (образцы ткани печени, инфицированные вирусом гепатита С от 195 субъектов) отмечено, что локус генетической изменчивости на хромосоме 19 связан с ACE2 и контролирует синтез IFNL3 и IFNL4, что свидетельствует о влиянии на проникновение и инфицирование вирусами, использующими данный рецептор [42].

Изучение влияния SNP CLEC4M (L-SIGN – мембранный белок, относится к рецепторам распознавания паттерна) [43] на восприимчивость и тяжесть SARS показало, что, ген M (CLEC4M/L-SIGN/CD209L) кодирует белок, экспрессируемый эндотелиальными клетками в лимфатических узлах и печени; он может выступать в качестве рецептора адгезии для вирусов (например, вируса иммунодефицита человека, гепатита С, вируса Эбола и SARS-CoV-1) путем связывания углеводных лигандов, таких как олигосахариды с высоким содержанием маннозы [44, 45].

Представляют интерес исследования, изучающие связь между SARS и дефицитом маннозо-связывающего лектина (MBL), а также влияние генетических вариантов связывающего маннозу лектина/маннана ген лектина (MBL2), кодирующий врожденный белок коллектин распознавания паттернов, который играет важную роль в инактивации различных респираторных патогенов посредством прямого связывания (с молекулами маннозы и N-ацетилглюкозамина) и активации комплемента [46, 47]. Влияние SNP MBL2 и снижение концентрации MBL напрямую связаны с развитием заболевания/летальностью респираторных и других тяжелых инфекций [48]. Возможна связь между данными показателями и тяжестью/исходом SARS.

Обнаружен полиморфизм, влияющий на аминокислотное положение 131 (остаток аргинина или гистидина) Fc-фрагмента рецептора IgG IIa (ген FCGR2A). Кодируемый рецептор находится на макрофагах / нейтрофилах и других клетках и непосредственно участвует в процессах врожденного / воспалительного ответа, таких как фагоцитоз. Установлено, что генотип FcgammaRIIa-рецептора R131 связан с тяжестью атипичной пневмонии [49].

Выявлено влияние фактора MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), синтезируемого многими иммунными клетками, в частности, участвующих в механизмах развития ВИЧ-инфекции, гриппа [50, 51]. В исследовании A. Savva с соавторами (2016) рассмотрено влияние SNP MIF (аллели CATT7 и -173 C). Установлено, что вышеуказанные полиморфизмы являются не только предикторами развития внебольничной пневмонии, но и связаны с исходами течения пневмококкового менингита [52]. Данный факт является существенным и представляет научный и практический интерес в отношении COVID-19.

Влияние полиморфизма гена лейкоцитарного антигена человека (HLA) на восприимчивость, патогенез и исходы SARS также изучалось в ряде исследований [53]. Произведена попытка установления связи между HLA-A, HLA-B и предрасположенности к атипичной пневмонии, но подтверждающих доказательств обнаружено не было.

Пилотные исследования, предполагающие роль SNP (Single-nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) IL-6 в тяжести течения COVID-19, актуальны и продолжаются в настоящее время [54]. В работе Z.S. Ulhaq с соавторами (2020) показано, что у пациентов с тяжелой пневмонией бактериальной и вирусной этиологии (n=671) и аналогичными пневмониями нетяжелого течения (n=2910), не связанными с SARS-CoV-2, выявлена ассоциация аллеля IL-6-174C с повышенной продукцией IL-6 и тяжелым течением пневмонии [55], что диктует необходимость дальнейшего исследования в этом направлении.

Дипептидилпептидаза 4 (DPP4), или кластер дифференцировки 26 (CD26) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, повсеместно экспрессируемый во многих тканях, таких как легкие, почки, печень, кишечник и иммунные клетки [56]. При инфекции MERS-CoV проникновение вируса опосредуется связыванием RBD S-гликопротеина с человеческим рецептором, дипептидилпептидазой 4 (hDPP4) [57]. Существует гипотеза о

взаимодействии DPP4 / CD26 с S1-доменом S-белка SARS-CoV-2 [58]. Это предполагает дополнительное взаимодействие вируса с хозяином наряду с основным взаимодействием между ACE2 и S-белками. По крайней мере, семь из предполагаемых остатков DPP4, участвующих во взаимодействии SARS-CoV-2, также нацелены на HKU4 Bat-CoV [59] который филогенетически коррелирует с MERS-CoV. Обнаружено 4 полиморфизма (K267E, K267 N, A291 P и Δ346-348), которые снижают взаимодействие между S-DPP4 БВРС-КоВ. В отличие от ACE2, точная роль DPP4 в SARS-CoV-2 не была выяснена с существенными результатами. Но вероятность влияния полиморфизмов DPP4 на взаимодействие DPP4-SARS-CoV-2 нельзя исключать с уверенностью [60].

Таким образом, к настоящему времени необходимы всесторонние, масштабные и воспроизводимые иммуногенетические исследования новой коронавирусной инфекции, которые позволят более точно изучить ее патогенетические механизмы, в том числе приводящие к атипичной пневмонии и быстрому, неблагоприятному прогрессированию заболевания, что в конечном итоге позволит вовремя воздействовать на необходимые звенья патогенеза и предотвращать развитие данного социально-значимого заболевания.

Сведения о личном вкладе в работу над статьей:

Мироманова Н.А. – идея и разработка концепции обзора, окончательная редакция (40%).

Загалаев Б.Т. – поиск, анализ, описание публикаций, подготовка и оформление текста статьи (40%).

Мироманов А.М. – подбор, анализ и интерпретация результатов поиска публикаций по теме статьи, техническая редакция (20%).

Список литературы / References:

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 395 (10224). 565-574. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T.H., Ng O.T., Wong M.S.Y. et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 323 (16). 1610-1612. DOI 10.1001/jama.2020.3227.
3. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. 14 (8). 523-534. DOI 10.1038/nrmicro.2016.81.
4. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20 (6). 669-677. DOI 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
5. Department of Economic and Social Affairs / COVID-19: Disrupting lives, economies and societies // United Nation. World Economic Situation And Prospects: April 2020 Briefing, No. 136. Available online at: <https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/world-economic-situation-and-prospects-april-2020-briefing-no-136/>
6. Marra M.A., Jones S.J.M., Astell C.R., Holt R.A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S.N. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003. 300 (5624). 1399-1404. DOI 10.1126/science.1085953.
7. Hu W., Yen Y.T., Singh S., Kao C.-L., Wu-Hsieh B.A. SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. *Viral. Immunol.* 2012. 25 (4). 277-288. DOI 10.1089/vim.2011.0099.
8. Wu H.-S., Hsieh Y.-C., Su I.-J., Lin T.-H., Chiu S., Hsu Y.-F. et al. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients. *J. Biomed. Sci.* 2004. 11 (1). 117-126. DOI 10.1159/000075294.

9. Meyer B., Drosten C., Müller M.A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014. 194. 175-83. DOI 10.1016/j.virusres.2014.03.018.
10. Li G., Chen X., Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349 (5). 508-509. DOI 10.1056/NEJM200307313490520.
11. Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020. Preprint. DOI 10.1101/2020.03.24.20042382.
12. Zhang Y., Xu J., Jia R., Yi C., Gu W., Liu P. et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. 17 (7). 768-770. DOI 10.1038/s41423-020-0438-3.
13. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20 (6). 339-341. DOI 10.1038/s41577-020-0321-6.
14. Ricke D.O., Malone R.W. Medical countermeasures analysis of 2019-nCoV and vaccine risks for antibody-dependent enhancement (ADE). Preprint. 2020. DOI 10.20944/preprints202003.0138.v1.
15. Yip M., Leung H., Li P., Cheung C.Y., Dutry I., Li D. et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med. J.* 2016. 22. 25-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390007/>.
16. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J. Virol.* 2020. 94 (5). e02015-19. DOI 10.1128/JVI.02015-19.
17. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008. 133 (1). 13-19. DOI 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
18. Zhou J., Chu H., Li C., Wong B.H.-Y., Cheng Z.-S., Poon V.K.-M. et al. Active replication of middle east respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 2014. 209 (9). 1331-1342. DOI 10.1093/infdis/jit504.
19. Ng D.L., Hosani F.A., Keating M.K., Gerber S.I., Jones T.L., Metcalfe M.G. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016. 186 (3). 652-658. DOI 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
20. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020. 11. 827. DOI 10.3389/fimmu.2020.00827.
21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8 (4). 420-422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
22. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395 (10229). 1033-1034. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
23. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020. 7 (6). 998-1002. DOI 10.1093/nsr/nwaa041.
24. Zhang Z., Guo L., Lu X., Zhang C., Wang X., Huang L. et al. Vulnerability of children with COVID-19 infection and ACE2 profiles in lungs. *SSRN.* 2020. 1. 1-18. DOI 10.2139/ssrn.3602441.
25. Pain C.E., Felsenstein S., Cleary G., Mayell S., Conrad K., Harave S. et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol.* 2020. 2 (7). e376-e379. DOI 10.1016/s2665-9913(20)30137-5.
26. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 761-770. DOI 10.1080/22221751.2020.1747363.

27. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D., Babler K., Schlickeiser S., Zhang B. et al. Suppressive myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19. medRxiv. 2020. Preprint. DOI 10.1016/j.cell.2020.08.001.
28. Rubio I., Osuchowski M.F., Shankar-Hari M., Skirecki T., Winkler M.S., Lachmann G. et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect. Dis.* 2019. 19 (12). e422-e436. DOI 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
29. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen G.X., Marques M.B., Monestier M. et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J. Clin. Invest.* 2012. 122 (7). 2661-2671. DOI 10.1172/JCI61303.
30. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I. et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014. 346(6214). 1234-1238. DOI 10.1126/science.1256478.
31. Guo C., Li B., Ma H., Wand X., Cai P., Yu Q. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1). 3924. DOI 10.1038/s41467-020-17834-w.
32. Moots R.J., Sebba A., Rigby W., Ostor A., Porter-Brown B., Donaldson F. et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017. 56 (4). 541-549. DOI 10.1093/rheumatology/kew370.
33. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26 (6). 842-844. DOI 10.1038/s41591-020-0901-9.
34. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. 53. 13-24. DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
35. Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view. *mSphere*. 2020. 5 (2). e00344-20. DOI 10.1128/mSphere.00344-20.
36. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. 130 (5). 2620-2629. DOI 10.1172/JCI137244.
37. Hung I.F.-N., Lung K.-C., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020. 95 (10238). 1695-1704. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
38. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. 46 (5). 846-848. DOI 10.1007/s00134-020-05991-x.
39. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. 146 (1). 128-136. DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
40. Li W., Sui J., Huang I.C., Kuhn J.H., Radoshitzky S.R., Marasco W.A. et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*. 2007. 367 (2). 367-374. DOI 10.1016/j.virol.2007.04.035.
41. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579 (7798). 270-273. DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.
42. Ansari M.A., Marchi E., Ramamurthy N., Aschenbrenner D., Hackstein C.-P., Bowden R. et al. A gene locus that controls expression of ACE2 in virus infection. medRxiv. 2020. Preprint. DOI 10.1101/2020.04.26.20080408.
43. Chan V.S., Chan K.Y., Chen Y., Poon L.L.M., Cheung A.N.Y., Zheng B. et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nat. Genet.* 2006. 38 (1). 38-46. DOI 10.1038/ng1698.

44. Jeffers S.A., Tusell S.M., Gillim-Ross L., Hemmila E.M., Achenbach J.E., Babcock G.J. et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. 101 (44). 15748-15753. DOI 10.1073/pnas.0403812101.
45. Pöhlmann S., Zhang J., Baribaud F., Chen Z., Leslie G.J., Lin G. et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J. Virol.* 2003. 77 (7). 4070-4080. DOI 10.1128/jvi.77.7.4070-4080.2003.
46. Ip W.K., Chan K.H., Law H.K., Tso G.H.W., Kong E.K.P., Wong W.H.S. et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005. 191 (10). 1697-1704. DOI 10.1086/429631.
47. Zhang H., Zhou G., Zhi L., Yang H., Zhai Y., Dong X. et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005. 192 (8). 1355-1361. DOI 10.1086/491479.
48. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010. 2 (2). 114-122. DOI 10.1159/000228159.
49. Yuan F.F., Tanner J., Chan P.K., Biffin S., Dyer W.B., Geczy A.F. et al. Influence of FcγRIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome. *Tissue Antigens*. 2005. 66 (4). 291-296. DOI 10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x.
50. Lau Y.L., Peiris J.S. Association of cytokine and chemokine gene polymorphisms with severe acute respiratory syndrome. *Hong Kong Med. J.* 2009. 15 (2). 43-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258635/>.
51. Smith C.A., Tyrell D.J., Kulkarni U.A., Wood S., Leng L., Zemans R.L. et al. Macrophage migration inhibitory factor enhances influenza-associated mortality in mice. *JCI Insight*. 2019. 4 (13). e128034. DOI 10.1172/jci.insight.128034.
52. Savva A., Brouwer M.C., Roger T., Serón M.V., Roy D.L., Ferwerda B. et al. Functional polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor as predictors of morbidity and mortality of pneumococcal meningitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. 113(13). 3597-3602. DOI 10.1073/pnas.1520727113.
53. Ng M.H.L., Lau K.-M., Li L., Cheng S.-H., Chan W.Y., Hui P.K. et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2004. 190 (3). 515-518. DOI 10.1086/421523.
54. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020. 1-3. DOI 10.1080/07391102.2020.1776640.
55. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020. 155 (12). 548-556. DOI 10.1016/j.medcle.2020.07.014.
56. Strollo R., Pozzilli P. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. 36 (8). e3330. DOI 10.1002/dmrr.3330.
57. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H.W., Müller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013. 495. 251-254. DOI 10.1038/nature12005.
58. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 601-604. DOI 10.1080/22221751.2020.1739565.
59. Wang Q., Qi J., Yuan Y., Xuan Y., Han P., Wan Y. et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26. *Cell Host. Microbe*. 2014. 16 (3). 328-337. DOI 10.1016/j.chom.2014.08.009.
60. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Prokscha A., Naim H.Y., Müller M.A. et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 155-168. DOI 10.1080/22221751.2020.1713705.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2022_1_71

УДК 616.9: 616.235 – 002–053.2

Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА
У ДЕТЕЙ С ПРЕДИКТОРАМИ ТЯЖЕСТИ*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Цель исследования. Изучить клинические особенности острого вирусного бронхиолита у госпитализированных детей, имеющих предикторы развития его тяжелого течения.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 124 медицинских карт детей первого года жизни с острым вирусным бронхиолитом, проходивших этап стационарного лечения с января 2013 по апрель 2019 гг. Анализируемые распределены в две группы: первая (n=34) с предикторами тяжести вирусного бронхиолита, вторая (n=90) без факторов риска развития тяжелого заболевания. Оценивались количественные и качественные признаки в группах: развитие тяжелого бронхиолита, формирование осложнений, наличие дыхательной недостаточности и ее выраженность, потребность госпитализации в отделение реанимации и кислородной терапии, лабораторные маркеры бактериальной инфекции.

Результаты. Установлено, что у детей с предикторами тяжести, вирусный бронхиолит в 67,7% протекает в тяжелой форме, в 32,3% случаев развивается нетяжелое клиническое течение болезни. Независимо от наличия факторов риска, тяжесть течения бронхиолита определяет выраженность дыхательной недостаточности с преимущественной регистрацией тяжелых форм среди детей, имеющих предикторы тяжести. Дети с факторами риска развития тяжелого бронхиолита требовали частой госпитализации в отделение реанимации (67,7%), неинвазивной кислородной терапии (94,1%), потребности в искусственной вентиляции легких в первые 6 часов госпитализации (20,6%) в случае развития заболевания, независимо от этиологического фактора бронхиолита.

Заключение. Проведенный анализ подтвердил важность учета предикторов тяжести бронхиолита среди детей раннего возраста в связи со значительным риском развития тяжелого его течения, высокой потребностью госпитализации в отделение реанимации, развитием дыхательной недостаточности, требующей кислородной терапии. Вместе с тем, частота формирования тяжелого бронхиолита среди детей, не имеющих традиционных предикторов тяжести заболевания, позволяет обосновывать поиск новых, в том числе генетических, маркеров различной степени тяжести течения вирусного бронхиолита у детей.

Ключевые слова: бронхиолит, респираторно-синцитиальный вирус, предикторы тяжести, дети

Bochkareva L.S., Miromanova N.A.

CLINICAL FEATURES OF ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS IN CHILDREN WITH
PREDICTORS OF SEVERITY*Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, 672000*

The aim of the research. To study the clinical features of acute viral bronchiolitis in hospitalized children with predictors of its severe course.

Materials and methods. A retrospective analysis of 124 medical records of children in the first year of life with acute viral bronchiolitis who underwent the stage of inpatient treatment from January 2013 to April 2019 was carried out. The subjects were divided into two groups: the first (n=34) with predictors of the severity of viral bronchiolitis, the second (n=90) without risk factors for the development of a serious illness. The quantitative and qualitative signs in the groups were assessed: the development of severe bronchiolitis, the formation of complications, the presence of respiratory failure and its severity, the need for hospitalization in the intensive care unit and oxygen therapy, laboratory markers of bacterial infection.

Results. It was found that in children with severity predictors, viral bronchiolitis in 67.7% proceeds in a severe form, in 32.3% of cases a mild clinical course of the disease develops. Regardless of the presence of risk factors, the severity of the course of bronchiolitis determines the severity of respiratory failure with the

predominant registration of severe forms among children with predictors of severity. Children with risk factors for the development of severe bronchiolitis required frequent hospitalization in the intensive care unit (67.7%), non-invasive oxygen therapy (94.1%), the need for mechanical ventilation in the first 6 hours of hospitalization (20.6%) in case of the development of the disease, regardless of the etiological factor of bronchiolitis.

Conclusion. *The analysis confirmed the importance of taking into account predictors of the severity of bronchiolitis among young children in connection with the significant risk of developing its severe course, the high need for hospitalization in the intensive care unit, and the development of respiratory failure requiring oxygen therapy. At the same time, the frequency of the formation of severe bronchiolitis among children who do not have traditional predictors of the severity of the disease makes it possible to justify the search for new, including genetic, markers of varying severity of the course of viral bronchiolitis in children.*

Key words: *bronchiolitis, respiratory syncytial virus, predictors of severity, children*

Согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, острый бронхиолит (J21) определяется как воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, развивающееся в основном у детей первого года жизни на фоне острых респираторных инфекций [1].

Доминирующей этиологической причиной инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. бронхиолита, у детей является респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) [2-4]. Эпидемиологические исследования показывают, что РС-вирусная инфекция остается серьезной медико-социальной проблемой для практического здравоохранения, обуславливая не только высокую заболеваемость и потребность в госпитализациях, но и значительную летальность преимущественно у детей групп риска. Так, в мире ежегодно среди детей первых 5 лет жизни регистрируется около 34 миллионов новых случаев инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, при этом 3,4 миллиона из них требуют госпитализации и до 199 тысяч детей умирают от тяжелого поражения нижних дыхательных путей [5]. Даже несмотря на расширяющуюся географию и увеличение охвата детей из групп высокого риска по тяжелому поражению нижних дыхательных путей пассивной иммунизацией против РС-вирусной инфекции, в том числе и в Российской Федерации [6], метаанализы и систематические обзоры продолжают сообщать о бремени острой респираторной инфекции, вызванной РС-вирусом, особенно среди детей первых лет жизни [7, 8].

Тем не менее, вероятность развития тяжелого бронхиолита в популяции детей, даже одинакового возраста, неравномерна. К настоящему времени установлено, что вирусный бронхиолит обуславливает высокую смертность среди детей раннего возраста (4 на 10 тыс. госпитализированных пациентов первых пяти лет жизни), преимущественно в случае присутствия одного или нескольких факторов, наибольшее значение из которых имеют: недоношенность (рождение на сроке гестации 32 недели и менее), врожденные пороки развития, преимущественно врожденные пороки сердца (ВПС), хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия – БЛД), увеличивая риск развития тяжелого течения заболевания и осложнений [9-13].

Высокая распространенность РС-вирусной инфекции, тяжесть ее клинического течения с сохраняющимся риском неблагоприятных исходов среди детей с фоновой патологией, даже с повышающейся доступностью пассивной иммунопрофилактики, позволяет рассматривать эту вирусную инфекцию как одну из самых актуальных для детей первых лет жизни. Особое внимание заслуживает анализ клинических особенностей вирусных бронхиолитов у детей в зависимости от наличия предикторов тяжелого течения, что позволит аргументировать поиск новых маркеров тяжести заболевания.

Цель исследования. Изучить клинические особенности острого вирусного бронхиолита у госпитализированных детей, имеющих предикторы развития его тяжелого течения.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 124 медицинских карт детей первого года жизни в возрасте от 13 дней до 12 месяцев (средний

возраст $4,1 \pm 3,3$ мес.) с острым вирусным бронхиолитом, проходивших стационарное лечение (ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», Забайкальский край) с января 2013 г. по апрель 2019 г.

Критериями включения в исследования считали: наличие клинических признаков острого вирусного бронхиолита, возраст ребенка менее 1 года жизни. Диагноз острого вирусного бронхиолита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов для острой респираторной вирусной инфекции (лихорадочно-интоксикационный синдром различной степени выраженности в сочетании с катаром верхних дыхательных путей) и бронхиолита [1]. Вирусная этиология острого бронхиолита верифицировалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем обнаружения в назофарингиальных мазках РНК вирусов парагриппа 1-4 типа, РС-вируса, риновирусов, метапневмовируса, бокавирусов, сезонных коронавирусов (NL63, 229E, NKU-1, ОС 43), вирусов гриппа А и В, ДНК аденовирусов.

Критериями исключения из исследования считали наличие конкурирующих инфекционных заболеваний, не позволяющих оценить тяжесть и характер течения острого бронхиолита.

Исследуемые по признаку наличия или отсутствия модифицирующих факторов развития тяжелого бронхиолита распределены в две группы. В первую группу включены 34 пациента, имеющие один или несколько предикторов развития тяжелого течения бронхиолита, таких как рождение на сроке гестации менее 32 недель, вес при рождении менее 1 500 г, ВПС, БЛД (табл. 1).

Таблица 1

Частота предикторов тяжелого вирусного бронхиолита среди пациентов первой группы

Факторы риска	Количество (абс.ч.; %)
Изолированный ВПС	7; 20,6
Изолированная БЛД	3; 8,8
Срок гестации менее 32 недель	5; 14,7
Вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	1; 2,9
БЛД, ВПС	1; 2,9
БЛД, вес при рождении менее 1 500 г.	2; 5,9
БЛД, срок гестации менее 32 нед.	1; 2,9
БЛД, вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	4; 11,8
БЛД, ВПС, вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	6; 17,7
ВПС, срок гестации менее 32 нед.	2; 5,9
ВПС, срок гестации менее 32 нед., вес при рождении менее 1 500 г	2; 5,9

Вторая группа (группа сравнения) представлена 90 детьми без установленных фоновых состояний, позволяющих отнести их к первой группе.

Анализируемые в группах не различались по полу, а также возрасту к моменту госпитализации (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных острым вирусным бронхиолитом
в группах по полу и возрасту

Признак	Исследуемые		p
	1 группа, n=34	2 группа, n=90	
Мужской пол (абс., %)	23; 67,6%	44; 48,9%	p=0,095
Женский пол (абс., %)	11; 32,4%	46; 51,1%	
Возраст, мес., $M \pm SD$	$4,6 \pm 3,4$	$5,1 \pm 3,2$	p=0,464

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Исследуемые в группах оказались сопоставимыми по такому исходному параметру, как отсутствие предшествующей эпидемиологическому сезону иммунопрофилактики РС-

вирусной инфекции ($p=0,545$): пассивная иммунопрофилактика паливизумабом (неполным курсом) выполнена всего одному ребенку из первой группы.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0. При представлении результатов номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Характер распределения изучаемых признаков проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных параметров определялись среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения признаков; для признаков с распределением, отличным от нормального, числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%, 75% перцентилей). Статистическая значимость различий количественных признаков оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Для всех видов анализа пороговой величиной вероятности ошибки (p) считали уровень $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первичный анализ медицинских карт показал, что госпитализация больных острым вирусным бронхиолитом приходилась на период года с октября по апрель с максимальным числом госпитализированных в феврале (33; 26,6%) и марте (58; 46,8%), совпадая с сезонным распределением заболеваемости РС-вирусной инфекции в Российской Федерации [14, 15]. Нозокомиальных случаев острого вирусного бронхиолита не наблюдалось, все дети имели домашние контакты с больными острой респираторной инфекцией членами семьи. Поступление детей в стационар чаще приходилось на 2-3 день от манифестации заболевания ($2,7 \pm 0,9$). Заболевание характеризовалось постепенным началом; клиническая картина болезни сопровождалась катаром верхних дыхательных путей в виде умеренных проявлений ринита/ринофарингита, которые наблюдались у большинства исследуемых (82; 66,1%). Температура тела повышалась у 64,5% (80) больных, средние ее значения составили $37,7 \pm 0,3$ °C. Фебрильные значения температурной реакции наблюдались лишь в 12,9% случаев (16 детей). Аускультативная картина бронхиолита характеризовалась типичными симптомами бронхиальной обструкции (удлинение выдоха, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация). Заболевание среди госпитализированных пациентов протекало с среднетяжелой (69; 55,6%) и тяжелой (55; 44,4%) формами. Причиной острого бронхиолита оказалась моно-вирусная инфекция (84; 67,7%), вызванная преимущественно РС-вирусом (77; 62,1%), реже – риновирусом (4; 3,2%), в единичных случаях – бокавирусом, метапневмовирусом, вирусом парагриппа. В 10 случаях (8,1%) отмечалась вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним или несколькими из вирусов: гриппа А H1N1pdm09, риновирусом, аденовирусом, бокавирусом или сезонным коронавирусом). В 29,8% (37) случаев этиологическая причина острого бронхиолита не установлена. Полученные данные подтверждают доминирующую этиологическую роль РС-вируса в поражении нижних дыхательных у детей первого года жизни и развитии острого бронхиолита [2-4].

На следующем этапе анализа среди госпитализированных пациентов определена когорта детей, имеющих предикторы тяжелого течения вирусного бронхиолита (34; 27,4%). В 55,9% случаев госпитализированные по поводу острого вирусного бронхиолита пациенты имели комбинацию факторов риска, увеличивающих вероятность развития тяжелого заболевания. Из врожденных пороков сердечно-сосудистой системы преобладал изолированный дефект межжелудочковой перегородки (66,7% случаев); сложные ВПС не встречались. Проявления хронической сердечной недостаточности отмечены в 2 случаях. Средний показатель давления в легочной артерии у детей при ВПС, в том числе в случае комбинации с бронхолегочной дисплазией, составил $43 \pm 16,7$ мм вод. ст. Тяжелые формы БЛД среди детей преобладали над среднетяжелыми и легкими (53%). Среди данной группы пациентов имелся и ряд дополнительных факторов риска развития тяжелого заболевания, в

том числе ассоциированного с тяжелой РС-вирусной инфекцией, таких как рождение ребенка от многоплодной беременности, задержка внутриутробного развития.

Несмотря на то, что анализируемые пациенты в группах не различались по полу и возрасту к моменту госпитализации, масса тела при рождении детей первой группы ($2076,4 \pm 834,9$ г) и срок гестации к моменту рождения ($33,5 \pm 3,6$ нед.) демонстрировали статистически значимые различия от пациентов, не имеющих предикторов тяжести вирусного бронхолита (соответственно $3188,3 \pm 470,4$ г, $p=0,001$; $39,02 \pm 0,9$ нед., $p=0,0001$).

При сравнении клинических проявлений заболевания в анализируемых группах выявлено, что у детей с предикторами тяжелого течения заболевания бронхолит протекал преимущественно в тяжелых клинических вариантах, обосновывая высокую потребность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Общая характеристика основных клинических проявлений острого вирусного бронхолита у детей в зависимости от предикторов тяжести представлена в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика клинических проявлений острого вирусного бронхолита у детей
в зависимости от предикторов тяжести

Признаки	1 группа, n=34		2 группа, n=90		p
	абс.ч	%	абс.ч	%	
Возраст менее 3-х. мес.	16	47,1	38	42,2	0,778
Тяжелый бронхолит	23	67,7	32	35,5	0,003
Нетяжелый бронхолит	11	32,3	58	64,4	0,003
Осложненное течение заболевания	10	29,4	17	18,9	0,135
Развитие пневмонии	9	26,5	17	18,9	0,498
Развитие пневмонии, сепсиса, СПОН	1	2,9	0	-	0,611
Уровень $SpO_2 \leq 92\%$ при поступлении в стационар	23	67,7	34	37,8	0,006
ЧД ≥ 60 в мин.	14	41,1	13	14,4	0,003
Апноэ	8	23,5	0	-	0,0001
Наличие ДН	30	88,2	47	52,2	0,0001
ДН 1 степени	7	20,6	16	17,8	0,920
ДН 2 степени	18	52,9	29	32,2	0,05
ДН 3 степени	5	14,7	3	3,3	0,05
Потребность госпитализации в ОРИТ	23	67,7	33	36,7	0,004
Потребность в инсуффляции увлажненного кислорода	32	94,1	34	37,8	0,0001
Потребность в ИВЛ, в т. ч. СРАР в первые 6 ч госпитализации	3	20,6	0	8,9	0,028
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	3	8,8	3	3,3	0,423
Идентификация РС-вируса	23	67,6	64	71,1	0,876

Примечание: p – уровень статистической значимости с использованием критерия χ^2 (Пирсона); статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.

Тяжесть состояния детей в момент госпитализации в обеих группах определялась наличием дыхательной недостаточности (ДН) разной степени выраженности, которая проявлялась одышкой с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тахипноэ, цианозом и снижением процентного содержания в периферической крови гемоглобина, насыщенного кислородом (сатурация кислорода, SpO_2). Данный признак чаще выявлялся среди детей с предикторами тяжести бронхолита относительно группы сравнения ($p=0,0001$), при этом нетяжелые варианты дыхательной недостаточности среди госпитализированных пациентов в обеих группах выявлялись с одинаковой частотой, а статистическая разница показана между группами для ДН II и III степени: тяжелые формы

дыхательной недостаточности регистрировались преимущественно в группе детей с факторами риска развития тяжелого бронхиолита ($p=0,05$). Соответственно, такие показатели тяжести течения бронхиолита, как уровень $SpO_2 \leq 92\%$ в момент госпитализации, тахипноэ более 60 в минуту, регистрировались со статистической значимостью ($p=0,006$, $p=0,003$) у большего числа анализируемых первой группы относительно группы сравнения. Статистические значимые различия зарегистрированы между анализируемыми пациентами для средних значений тахипноэ и уровня SpO_2 , составив соответственно $48,2 \pm 8,9$ и $40,3 \pm 9,1$ дыхательных движений ($p=0,0001$) и $86,2 \pm 11,4$ и $92,8 \pm 5,6\%$ ($p=0,0001$). Апноэ в дебюте заболевания, как один из симптомов тяжелого бронхиолита, установлено для 8 пациентов первой группы, в группе сравнения данный симптом не обнаруживался ($p=0,0001$). Такой дополнительный (инструментальный) признак тяжести бронхиолита, как наличие ателектазов на рентгенограмме органов грудной клетки, выявлялся среди больных редко, с одинаковой частотой в обеих группах ($p=0,423$) и не соответствовал общей частоте выявляемости данного критерия среди больных острым бронхиолитом [4], что может быть связано как с недостаточным вниманием данному симптому врачей-рентгенологов, так и с ошибочной диагностикой пневмонии.

Для объективизации тяжести пациентов и оценки тяжести бронхообструктивного синдрома, позволяющих определить не только потребность в госпитализации, но и объем терапии, в педиатрической практике широко используются разнообразные клинические балльные шкалы [16]. Для оценки тяжести бронхиолита у детей первых двух лет жизни чаще применяется шкала респираторных нарушений RDAI [17], основанная на учете выраженности сухих свистящих хрипов (0-6 баллов) и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (0-9 баллов); сумма баллов RDAI более 8 соответствует тяжелому бронхиолиту. В нашем исследовании общее количество по шкале RDAI у больных острым бронхиолитом отличалось между группами, составив для пациентов с предикторами тяжести 9 [8; 12] баллов, для пациентов без таковых – 4 [0; 8] баллов ($p=0,0001$). В некоторые шкалы тяжести течения бронхиолита, такие как шкала, предложенная Gorelick M.H., Singh B.S. (2001) [18], включены не только параметры, позволяющие определить тяжесть дыхательных расстройств (частота дыхательных движений, уровень SpO_2 , наличие ателектазов), но и факторы риска тяжелого заболевания (возраст больного, срок гестации к рождению), позволяющие рассматривать детей с предикторами тяжести как приоритетную группу для госпитализации. С учетом выбранного критерия, положенного в основу рандомизации в группы общей выборки больных с вирусным бронхиолитом (наличие предикторов тяжести), закономерно, что среднее количество баллов в первой группе составило $6,6 \pm 0,9$ балла, во второй группе – $4,7 \pm 0,9$ балла ($p=0,0001$).

Частота выявляемости ДН при бронхиолите среди пациентов с предикторами тяжести его течения обосновывает и высокую потребность в кислородотерапии относительно группы сравнения. Так, практически каждому ребенку с предикторами тяжести заболевания при вирусном бронхиолите требовалась инсуффляция увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли ($p=0,0001$). Несмотря на выявленную статистическую разницу между группами по частоте тяжелой ДН, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в том числе в режиме СРАР (с постоянным положительным давлением в дыхательных путях), не отличалась между пациентами с предикторами тяжести заболевания и без таковых в течение всего периода госпитализации (1-ая группа – 7; 20,5%; 2-ая группа – 8; 8,9%, $p=0,075$). Однако, при оценке потребности в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких детей в первые часы госпитализации, отмечена статистическая разница между анализируемыми группами ($p=0,028$): дети с предикторами тяжести требовали интенсификации метода кислородной терапии уже в первые 6 часов стационарного лечения в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности и ухудшением характеристик газового состава крови (гипоксемия, нарастание гиперкапнии).

Согласно современным взглядам в педиатрии, респираторные вирусы могут играть роль непосредственного возбудителя пневмонии или выступать в качестве копатогена при

бактериальных пневмониях, одним из частых возбудителей считается РС-вирус, выявляющийся в 2,4 – 39,4% случаев внебольничной пневмонии у детей раннего возраста [19]. В общей выборке анализируемых нами пациентов частота развития пневмонии составила 20,9%, при этом встречаемость пневмонии при бронхолите у детей, независимо от факторов риска тяжелого развития заболевания, не различалась в группах ($p=0,135$).

В качестве одного из факторов риска тяжелого течения РС-вирусного бронхолита считается возраст пациента менее трех месяцев на момент начала заболевания. В работах И.В. Кршеминской и соавт. (2016) показано, что большую значимость на развитие тяжелой дыхательной недостаточности при РС-инфекции, а также на потребность в кислородотерапии оказывают влияние малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность, прекращение грудного вскармливания в течение первых 2 месяцев жизни, внутриутробная пневмония и возраст на момент заболевания [4]. Однако в анализируемых нами группах больных острым вирусным бронхолитом данная возрастная когорта детей встречалась с одинаковой частотой ($p=0,778$), не демонстрируя значимости в формировании тяжести заболевания.

Несмотря на установленную большую клиническую тяжесть инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом [7, 8], статистической значимости между группами с наличием и отсутствием факторов тяжелого развития заболевания в частоте обнаружения РНК РС-вируса не выявлено ($p=0,876$).

Результаты лабораторных исследований, в частности, маркеров бактериальной инфекции, такие как уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, показатели нейтрофилов, лейкоцитов и СОЭ, как ранние предикторы развития бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях, не отличались между группами исследуемых и часто соответствовали возрастным нормам (табл. 4).

Таблица 4

Лабораторные маркеры бактериальной инфекции при остром вирусном бронхолите у детей в зависимости от предикторов тяжести, $M \pm SD$

Показатель	Больные с вирусным бронхолитом		p
	1 группа, n=34	2 группа, n=90	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$10,6 \pm 3,4$	$10,8 \pm 3,8$	0,789
Нейтрофилы, %	$42,8 \pm 14,2$	$41,8 \pm 15$	0,738
СОЭ, мм/ч	$11,6 \pm 8$	$9,6 \pm 5,7$	0,123
С-реактивный белок, мг/мл	$5,6 \pm 2,8$	$6,5 \pm 5,6$	0,373
Прокальцитонин, нг/мл	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,4$	0,268

Примечание: p – уровень статистической значимости при попарном сравнении между группами с помощью t-критерия Стьюдента.

В настоящее время в педиатрии сформировалась концепция модифицирующих факторов, оказывающих влияние на течение и исход инфекционных заболеваний, в том числе вызванных РС-вирусом [6]. Считается, что риск развития тяжелой РС-вирусной инфекции особенно высок среди недоношенных детей, детей с хроническими заболеваниями легких, патологией сердечно-сосудистой системы, а также с иммунодефицитами [4, 6, 9-13]. Хотя, помимо основных предикторов тяжести бронхолитов, в том числе вызванных РС-вирусом, существуют и дополнительные (эндогенные) факторы риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции, такие как возраст менее трех месяцев, задержка внутриутробного развития плода, многоплодная беременность, масса тела менее 5 кг, синдром Дауна, рождение за 6 месяцев до начала сезона РС-вирусной инфекции [4].

Проведенный нами анализ подтвердил важность учета предикторов тяжести бронхолита среди детей раннего возраста в связи со значительным риском развития в данной когорте пациентов тяжелого его течения, высокой потребностью госпитализации в отделение реанимации, развитием тяжелых форм дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, подтверждая данные многочисленных исследований [4, 9-13]. Вместе с тем, частота формирования тяжелого бронхолита среди детей, не имеющих

традиционных предикторов тяжести заболевания (по нашему наблюдению – каждый третий ребенок), позволяет предположить генетически детерминированную вариабельность иммунного ответа, обуславливающую клинический полиморфизм проявлений РС-инфекций у детей без фоновой патологии, что может обосновывать поиск новых, в том числе генетических, маркеров различной степени тяжести течения вирусного бронхиолита у детей.

Выводы.

1. У детей, имеющих предикторы развития тяжести заболевания, вирусный бронхиолит в 67,7% протекает в тяжелой форме, в 32,3% случаев формируется нетяжелое клиническое течение болезни. Независимо от наличия факторов риска, тяжесть течения бронхиолита определяет выраженность дыхательной недостаточности с частой регистрацией тяжелых ее формы среди детей, имеющих предикторы тяжести. Дети при наличии факторов риска развития тяжелого бронхиолита чаще требуют госпитализации в отделение реанимации, кислородной терапии в случае развития заболевания, независимо от этиологического фактора бронхиолита.
2. Каждый третий ребенок без эндогенных предикторов тяжелого развития вирусного бронхиолита развивает тяжелое клиническое течение заболевания.

Сведения о финансировании исследования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Бочкарева Л.С. – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи);

Мироманова Н.А. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Практическая медицина. 2010. 6 (45). 93-97.
2. Smith D.K., Seales S., Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. Am Fam Physician. 2017. 95 (2). 94-99.
3. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C., Alverson B.K., Baley J.E., Gadomski A.M., Johnson D.W., Light M.J., Maraqa N.F., Mendonca E.A., Phelan K.J., Zorc J.J., Stanko-Lopp D., Brown M.A., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S., Hernandez-Cancio S. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014. 134 (5). 1474-1502.
4. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. 2. 67-80.
5. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaningsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasmita C., Simões E.A., Rudan I., Weber M.W., Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010. 375. 1545-1555.
6. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. 2. 34-49.
7. Stein R.T., Bont L.J., Zar H., Polack F.P., Park C., Claxton A., Borok G., Butylkova Y., Wegzyn C. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2017. 52 (4). 556-569.

8. Kenmoe S., Kengne-Nde C., Ebogo-Belobo J.T., Mbaga D.S., Fatawou Modiyinji A., Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS One*. 2020. 15 (11): e0242302.
9. Checchia P.A., Paes B., Bont L., Manzoni P., Simões E.A.F., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2017. 6 (1). 37-56.
10. Manzoni P., Figueras-Aloy J., Simoes E.A.F., Checchia P.A., Fauroux B., Bont L., Paes B., Carbonell-Estrany X. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther*. 2017. 6. 383-411.
11. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Review Ther Adv Infect Dis*. 2019. 6. 1-9.
12. Smith D.K., Seales S., Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017. 95 (2). 94-99.
13. Cai W., Buda S., Schuler E., Hirve S., Zhang W., Haas W. Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020. 14 (6). 658-670.
14. Бабаченко И.В., Самодова О.В., Анохин В.А., Михайлова Е.В., Богданова А.В., Евдокимов К.В., Шарипова Е.В., Рогушина Н.Л., Халиуллина С.В., Чудакова Т.К., Ярушкина М.С., Григорьев С.Г. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни. *Журнал инфектологии*. 2018. 10 (3). 70-76.
15. Карпова Л.С., Смородинцева Е.А., Сысоева Т.И., Поповцева Н.М., Столяров К.А., Даниленко Д.М., Цыбалова Л.М. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014-2016 годах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018. 2 (99). 16-26.
16. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Федорова О.С., Николаева Н.В., Полевщикова М.И. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. 17 (2). 143-155.
17. Lowell D.I., Lister G., Von Koss H., McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987. 79 (6). 939-945.
18. Селбст С.М., Кронэн К. Неотложные состояния при патологии дыхательной системы. Секреты неотложной педиатрии / пер. с англ. под ред. Н.П. Шабалова. М. МЕДпресс-информ. 2006. 277-291.
19. Rohde G.G.U. The role of viruses in CAP. *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. 2014. 74-87.

References:

1. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernickij Ju.L. Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Practical medicine*. 2010. 6 (45). 93-97. in Russian.
2. Smith D.K., Seales S., Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017. 95 (2). 94-99.
3. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C., Alverson B.K., Baley J.E., Gadomski A.M., Johnson D.W., Light M.J., Maraqa N.F., Mendonca E.A., Phelan K.J., Zorc J.J., Stanko-Lopp D., Brown M.A., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S., Hernandez-Cancio S. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014. 134 (5). 1474-1502.
4. Krsheminskaja I.V., Ovsjannikov D.Ju., Degtjarev D.N., Degtjareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants and predictors of its severe course. *Neonatology: news, opinions, training*. 2016. 2. 67-80. in Russian.

5. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaningsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasasmita C., Simões E.A., Rudan I., Weber M.W., Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010. 375. 1545-1555.
6. Ovsjannikov D.Ju., Krsheminskaja I.V. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection: why it is important from an epidemiological and clinical point of view. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017. 2. 34-49. in Russian.
7. Stein R.T., Bont L.J., Zar H., Polack F.P., Park C., Claxton A., Borok G., Butylkova Y., Wegzyn C. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017. 52 (4). 556-569.
8. Kenmoe S., Kengne-Nde C., Ebogo-Belobo J.T., Mbagha D.S., Fatawou Modiyinji A., Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS One*. 2020.15(11): e0242302.
9. Checchia P.A., Paes B., Bont L., Manzoni P., Simões E.A.F., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2017. 6 (1). 37-56.
10. Manzoni P., Figueras-Aloy J., Simoes E.A.F., Checchia P.A., Fauroux B., Bont L., Paes B., Carbonell-Estrany X. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther*. 2017. 6. 383-411.
11. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Review Ther Adv Infect Dis*. 2019. 6. 1-9.
12. Smith D.K., Seales S., Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017. 95 (2). 94-99.
13. Cai W., Buda S., Schuler E., Hirve S., Zhang W., Haas W. Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020. 14 (6). 658-670.
14. Babachenko I.V., Samodova O.V., Anohin V.A., Mihajlova E.V., Bogdanova A.V., Evdokimov K.V., Sharipova E.V., Rogushina N.L., Haliullina S.V., Chudakova T.K., Jarushkina M.S., Grigor'ev S.G. Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial viral infection in children of the first year of life. *Journal of Infectology*. 2018. 10 (3). 70-76. in Russian.
15. Karpova L.S., Smorodinceva E.A., Sysoeva T.I., Popovceva N.M., Stoljarov K.A., Danilenko D.M., Cybalova L.M. Prevalence of RS viral infection and other acute respiratory viral infections of non-influenza etiology in children and adults in the regions of Russia in 2014-2016. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2018. 2 (99). 16-26. in Russian.
16. Kamaltynova E.M., Deev I.A., Fedorova O.S., Nikolaeva N.V., Polevshhikova M.I. Clinical tools for assessing the severity of broncho-obstructive syndrome in preschool children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018. 17 (2). 143-155. in Russian.
17. Lowell D.I., Lister G., Von Koss H., McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987. 79 (6). 939-945.
18. Selbst S.M., Kronen K. Emergency conditions in the pathology of the respiratory system. *Secrets of emergency pediatrics / editors N.P. Shabalov*. Moscow. MEDpress. 2006. 277-291. in Russian.
19. Rohde G.G.U. The role of viruses in CAP. *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. 2014. 74-87.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_81

УДК 614.2:616.9

¹Братышева Н.И., ²Шаповалов К.Г., ²Серебрякова О.В., ²Лукьянов С.А.,
³Максименко Д.Ю., ²Коннов В.А., ²Шаповалов А.Г., ²Сенижук А.И.

СОЦИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА УРОВНЕ СУБЪЕКТА В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Региональное отделение общероссийского общественного движения «Народный фронт «за Россию» в Забайкальском крае, 672000, г. Чита, ул. Чкалова, 124;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А;

³ООО «БеЛо», 672000, г. Чита, ул. Шилова, 19

Цель исследования. Оценить доступность медицинской помощи населению Забайкальского края в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Исследование проведено путем анкетирования с использованием электронной системы Google Forms для сбора и обработки собранного материала. Анкета включала три блока вопросов: оценка доступности медицинской помощи, проблемы организации ее оказания и пути их решения, по мнению пациентов. В опросе приняло участие 1 058 жителей Забайкальского края.

Результаты. Большинство интервьюируемых отмечают снижение доступности медицинской помощи при любой патологии в период пандемии COVID-19. Самые распространенные проблемы при обращении к системе здравоохранения – отсутствие необходимых специалистов, трудности с записью на прием. Решение вышеуказанных проблем респонденты видят в первую очередь в увеличении количества медицинских работников.

Заключение. Жители Забайкальского края отмечают снижение доступности медицинской помощи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: доступность медицинской помощи, коронавирусная инфекция

¹Bratysheva N.I., ²Shapovalov K.G., ²Serebrjakova O.V., ²Luk'janov S.A.,
Maksimenko D.Ju., ²Konnov V.A., ²Shapovalov A.G., ²Senizhuk A.I.

SOCIOLOGICAL ASSESSMENT OF AVAILABILITY OF MEDICAL CARE AT THE LEVEL OF THE SUBJECT IN CONDITIONS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION SPREAD

¹The regional branch of the all-Russian social movement "Popular Front" for Russia " in the Trans-Baikal Territory, 124 Chkalova str., Chita, Russia, 672000;

²Chita state medical academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;

³ООО «БеЛо», 19 Shylova str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. Assess the availability of medical care to the population of the Trans-Baikal Territory in the context of the spread of a new coronavirus infection SARS-Cov-2.

Materials and methods. The study was conducted by questionnaires using the Google Forms electronic system to collect and process the collected material. The questionnaire included three blocks of questions: assessing the availability of medical care, the problems of organizing its provision and how to solve them, according to patients. The survey was attended by 1058 residents of the Trans-Baikal Territory.

Results. Most interviewees note reduced accessibility for all group patients. Mostly common problems in receiving medical care are the lack of necessary specialists, insufficient enrollment. Respondents see the solution to the above problems primarily in increasing the number of medical workers.

Conclusion. Residents of the Trans-Baikal Territory note a decrease in the availability of medical care in the context of the spread of a new coronavirus infection.

Keywords: availability of care, coronavirus infection

Сфера охраны здоровья является неотъемлемой частью системы социальной защиты населения. Ее основной целью регламентируется повышение доступности и качества предоставляемого медицинского обеспечения, а также поддержание санитарно-эпидемиологического благополучия населения [1, 2]. Повышение доступности медицинской

помощи является безусловным приоритетным направлением государственной политики и, в то же время, одной из наиболее сложно решаемых проблем здравоохранения на современном этапе развития общества [3, 4].

Доступность — это понятие, которое основано на взаимодействии ряда факторов: обеспеченность кадрами, объемы финансирования, свобода выбора, общественное просвещение, качество и распределение технических ресурсов и другое. Баланс этих элементов определяет ее характер и степень [5]. Также доступность зависит от плотности населения и транспортной инфраструктуры субъекта. Забайкальский край является регионом с особым экономико-географическим положением: большая площадь территории, низкая плотность населения, недостаточное транспортное сообщение, все это оказывает отрицательное влияние на доступность медицинской помощи [6].

Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои корректировки в организацию системы здравоохранения, в том числе региона: перераспределение объемов медицинской помощи, финансовых и кадровых ресурсов, приостановка плановых медицинских мероприятий и пр. Эти вынужденные меры реорганизации оказали воздействие на доступность медицинской помощи [7].

Для принятия необходимых управленческих решений, направленных на достижение стабильного уровня доступности медицинской помощи, особенно значимым является получение информации с использованием социологических методов. Мнение пациентов выступает критерием комплексной оценки эффективности как всей системы здравоохранения, так и отдельных ее структурных компонентов. Результаты изучения общественного мнения позволяют выявить факторы, влияющие на негативную оценку пациентом медицинского обслуживания, разработать меры по совершенствованию организации медицинской помощи населению [8, 9].

Цель исследования. Оценить доступность медицинской помощи населению Забайкальского края в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2).

Материалы и методы. Исследование проведено с применением контент-анализа, исторического, социологического, аналитического, санитарно-статистического методов. Разработана анкета с использованием электронной системы Google Forms для сбора и обработки собранного материала, включающая три блока вопросов: оценка доступности медицинской помощи, проблемы организации ее оказания и пути их решения, по мнению пациентов. В анкетировании приняло участие 1 058 жителей Забайкальского края. Опрос организован региональным отделением общероссийского общественного движения «Народный фронт «за Россию» в Забайкальском крае. Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики.

Результаты. При оценке доступности медицинской помощи (рис. 1) пациентам с новой коронавирусной инфекцией выявлено: существенная часть респондентов считает, что медицинская помощь доступна ($43,4\% \pm 1,5$), при этом, половина опрошенных отмечает снижение доступности ($50,9\% \pm 1,5$), и только $5,7\% \pm 0,7$ считают, что помощь недоступна.

При оценке доступности медицинской помощи пациентам с иными заболеваниями в условиях эпидемического процесса большая часть населения считает, что доступность снижена ($62,1\% \pm 1,5$). Медицинская помощь доступна для $29,3\% \pm 1,4$, по мнению респондентов, недоступна для $8,6\% \pm 0,9$.

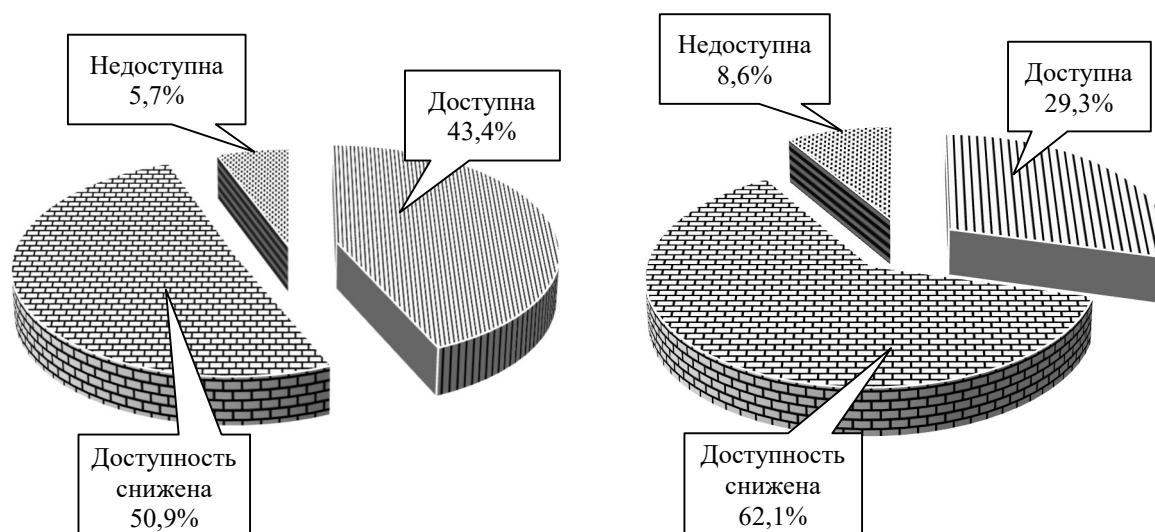


Рис. 1. Оценка доступности медицинской помощи пациентами с коронавирусной инфекцией и иными заболеваниями

Большее половины опрошенных ($58,5\% \pm 1,5$) считают, что доступность медицинской помощи в период пандемии COVID-19 снизилась, $34,4\% \pm 1,5$ – не изменилась, $7,1\% \pm 0,8$ – увеличилась.

Респондентам предлагалось сравнить доступность медицинской помощи в Забайкальском крае с другими регионами. Основная масса участников опроса ($78,2\% \pm 0,5$) выбрали вариант «такая же», $17,3\% \pm 1,6$ – «ниже» и только $4,5\% \pm 0,9$ – «выше».

Проблемы при получении медицинской помощи возникали «редко» у $41,4\% \pm 1,5$ опрошенных, «часто» – $28,5\% \pm 1,4$, «постоянно» – $19,1\% \pm 1,2$, «никогда» – $11\% \pm 0,9$.

Основными проблемами явились отсутствие необходимых специалистов ($67,8\% \pm 1,5$), проблемы с записью на прием ($48,8\% \pm 1,6$), недоступность либо дороговизна лекарств ($22,4\% \pm 1,3$), отдаленность медицинских организаций ($18,9\% \pm 1,2$), отсутствие общественного транспорта ($10\% \pm 0,9$) (рис. 2).

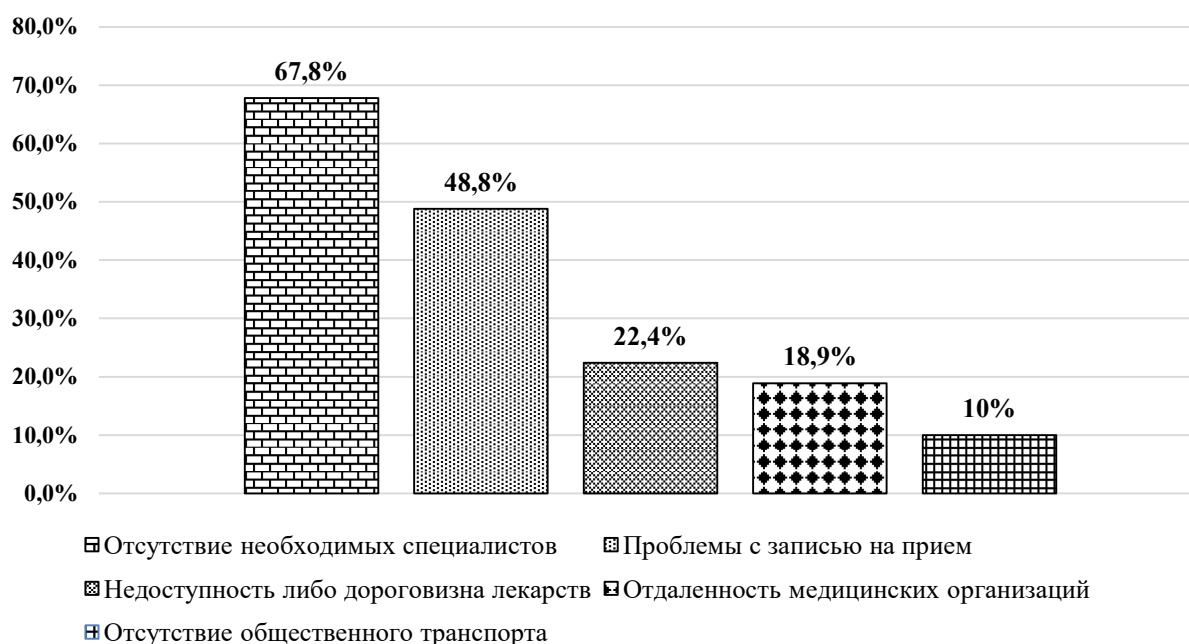


Рис. 2. Проблемы, связанные с доступностью медицинской помощи.

Данные проблемы побуждают пациентов пользоваться услугами в частных медицинских организациях. При этом $50,7\% \pm 1,5$ опрошенных обращаются в частные клиники «редко», $27,9\% \pm 1,4$ – «часто», $11,5\% \pm 1,0$ – «постоянно», $9,9\% \pm 0,9$ – не обращаются.

Респондентам были предложены возможные варианты организационных мероприятий для повышения доступности медицинской помощи (рис. 3). Практически половина ($49,3\% \pm 1,5$) опрошенных считают, что в первую очередь необходимо увеличить количество медицинских работников, $15,3\% \pm 1,1$ – обеспечить доступными лекарствами, $11,9\% \pm 1,0$ – повысить зарплату медработникам, $8,7\% \pm 0,9$ – закупить новое оборудование, $6,6\% \pm 0,8$ – построить новые больницы.



Рис. 3. Меры по повышению доступности медицинской помощи.

Основную проблему анкетированные видят в дефиците и дисбалансе медицинских работников при оказании первичной медико-санитарной, специализированной и скорой медицинской помощи.

Выводы. Таким образом, респонденты оценивают доступность медицинской помощи для пациентов с новой коронавирусной инфекцией выше, чем для пациентов с иными заболеваниями. При этом большинство интервьюируемых отмечают снижение доступности для всех пациентов. Большая часть респондентов отмечает снижение доступности в период пандемии COVID-19. Многие из опрошенных испытывают проблемы при получении медицинской помощи, наиболее часто встречающиеся из них – отсутствие необходимых специалистов, проблемы с записью на прием. В связи с этим, подавляющее большинство пациентов вынуждены обращаться в негосударственные медицинские организации. Решение вышеуказанных проблем респонденты видят в первую очередь в увеличении количества медицинских работников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Братышева Н.И. – (20%) сбор материала, статистическая обработка материала.

Шаповалов К.Г. – (20%) разработка дизайна исследования, коррекция дизайна исследования, дополнения по выводам, утверждение окончательного варианта.

Серебрякова О.В. – (6%) сбор материала, коррекция дизайна исследования.

Лукьянов С.А. – (6%) сбор материала, коррекция дизайна исследования.

Максименко Д.Ю. – (6%) сбор материала, коррекция дизайна исследования.

Коннов В.А. – (6%) сбор материала, коррекция дизайна исследования.

Шаповалов А.Г. – (6%) сбор материала, коррекция дизайна исследования.

Сенижук А.И. – (30%) литературный поиск и анализ по заявленной теме, оценка соответствия критериям включения/исключения, обработка материала, написание текста статьи.

Список литературы:

1. Агаларова Л.С., Ильясова У.Г., Исмаилова Г.А., Абдурахманова З.Ш. Изучение факторов, оказывающих влияние на качество медицинской помощи. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2011. 4 (10). 33-35.
2. Тумусов Ф.С., Косенков Д.А. Современные тенденции в системе здравоохранения Российской Федерации. М.: Издание Государственной Думы, 2019. 80 с.
3. Постановление Правительства Забайкальского края от 29 декабря 2021 г. № 551. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Забайкальского края на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов. URL: <https://zabtfoms.ru/Files/Documents/%D0%A2%D0%9F%D0%93%D0%93%20%D0%97%D0%9A%20%E2%84%96%20551%20%D0%BE%D1%82%2029.12.2021.pdf> (дата обращения 28.01.2022).
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. № 2505. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310084> (дата обращения 28.01.2022).
5. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон № 323-ФЗ [принят Государственной думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года]. Москва : Эксмо, 2011. 350 с.
6. Кочкина Н.Н., Красильникова М.Д., Шишкин С.В. Доступность и качество медицинской помощи в оценках населения. Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2015. (Серия WP8 «Государственное и муниципальное управление»). 56 с.
7. Попов А.Б., Актеева Э.И., Ибрагимова Р.Ф., Попова Н.М. Оценка доступности медицинской помощи городского населения в период эпидемии коронавируса. Modern Science. 2021. 11(4).101-105.
8. Болоняева Н.А., Денисова Е.В., Исаенко Л.П., Скворцова М.П. Анкетирование как социологическое исследование качества медицинских услуг. Здравоохранение Дальнего Востока. 2012. 1. 37-40.
9. Шаповалов К.Г., Шильников В.А., Шильникова Н.Ф. Проблемы реализации порядка оказания медицинской помощи по профилю «анестезиология и реаниматология» на уровне региона РФ. Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 1. 70-73.

References:

1. Agalarova L.S., Il'jasova U.G., Ismailova G.A., Abdurahmanova Z.Sh. Study of factors influencing the quality of care. Menedzhment kachestva v sfere zdravoohranenija i social'nogo razvitija. 2011. 4 (10). 33-35. in Russian.
2. Tumusov F.S., Kosenkov D.A. Current trends in the health care system of the Russian Federation. M.: Izdanie Gosudarstvennoj Dumy, 2019. 80 p. in Russian.
3. Decree of the Government of the Trans-Baikal Territory of December 29, 2021 No. 551. The territorial program of state guarantees for the free provision of medical care to citizens in the territory of the Trans-Baikal Territory for 2022 and for the planning period 2023 and 2024. URL: <https://zabtfoms.ru/Files/Documents/%D0%A2%D0%9F%D0%93%D0%93%20%D0%97%D0%9A%20%E2%84%96%20551%20%D0%BE%D1%82%2029.12.2021.pdf>

%9A%20%E2%84%96%20551%20%D0%BE%D1%82%2029.12.2021.pdf (date of application 28.01.2022). in Russian.

4. Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2021 No. 2505. On the Program of state guarantees for the free provision of medical care to citizens for 2022 and for the planning period 2023 and 2024. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310084> (date of application 28.01.2022). in Russian.
5. Russian Federation. Laws. On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ [adopted by the State Duma on November 1, 2011: approved by the Federation Council on November 9, 2011]. – Moscow: Eksmo, 2011. 350 p. in Russian.
6. Kochkina N.N., Krasil'nikova M.D., Shishkin S.V. Availability and quality of care in population assessments. National Research University Higher School of Economics. M.: Izd. dom Vysshej shkoly jekonomiki, 2015. (Seriya WP8 «Gosudarstvennoe i municipal'noe upravlenie»). 56 p. in Russian.
7. Popov A.B., Aktieva Je.I., Ibragimova R.F., Popova N.M. Assessment of access to health care for urban populations during the coronavirus epidemic. Modern Science. 2021. 11 (4).101-105. in Russian.
8. Bolonjaeva N.A., Denisova E.V., Isaenko L.P., Skvorcova M.P. Questionnaire as a sociological study of the quality of medical services. Zdravooohranenie Dal'nego Vostoka. 2012. 1. 37-40. in Russian.
9. Shapovalov K.G., Shil'nikov V.A., Shil'nikova N.F. Problems of implementing the procedure for providing medical care in the profile "anesthesiology and resuscitation" at the level of the region of the Russian Federation. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015. 1. 70-73. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_87

УДК: 616 – 092.4 – 002.233.

Власова А.Н., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Обструктивный бронхит является распространенной патологией среди бронхолегочных заболеваний во всех возрастных группах, в частности с ослабленным иммунитетом, аллергической предрасположенностью и у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. В статье рассмотрены факторы риска, которые могут способствовать развитию обструктивного бронхита у детей дошкольно-школьного возраста.

Цель исследования. Изучение содержания некоторых молекул иммунологической защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 103 ребенка, в возрасте 6 ± 1 лет (от 3 до 8 лет). С целью оценки факторов риска рекуррентных респираторных инфекций у всех детей изучались анамнестические данные (течение антенатального периода, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям). Проведена оценка частоты и структуры острых респираторных заболеваний за 12 месяцев до включения детей в исследование. На основании расчета индекса резистентности дети разделены на две группы: с рекуррентными респираторными инфекциями (острый ринофарингит, острый простой бронхит, обструктивный бронхит) – 68 и здоровые дети – 35. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 10.0 с использованием критериев: Манна-Уитни, Фишера, коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и заключение. Установлены факторы развития рекуррентных респираторных инфекций: хроническая фетоплацентарная недостаточность, патология центральной системы на первом году жизни ребенка, отягощенный аллергический анамнез, а также низкий уровень метаболита витамина D и белка сурфактанта. Определены факторы развития обструктивного бронхита у детей, среди которых имеют место: низкий уровень 25(OH)D₃, α -дефензинов 1-3, высокая концентрация IgE в сыворотке крови, а также низкое содержание белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, обструктивный бронхит, витамин D, белок сурфактанта SP-D, IgE, α -дефензины 1-3

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A., Gaimolenko I.N.

PATHOGENETIC FACTORS OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

Abstract. Obstructive bronchitis is a common pathology among bronchopulmonary diseases in all age groups, in particular those with weakened immunity, allergic predisposition and in children with recurrent respiratory infections. Article discusses the risk factors that can contribute to the development of obstructive bronchitis in preschool children.

The aim of the research. The study of the content of some molecules of immunological protection in children with recurrent respiratory infections.

Materials and methods. The study involved 103 children, aged 6 ± 1 years (from 3 to 8 years). In order to assess risk factors for recurrent respiratory infections, anamnestic data were studied in all children (the course of the antenatal period, hereditary predisposition to allergic diseases). The frequency and structure of acute respiratory diseases were assessed 12 months before the inclusion of children in the study. Based on the calculation of the resistance index, children were divided into two groups: with recurrent respiratory infections (acute nasopharyngitis, acute simple bronchitis, obstructive bronchitis) - 68 and healthy children - 35. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 software package using the criteria: Mann - Whitney, Fisher, Spearman's correlation coefficient.

Results and conclusion. Factors for the development of recurrent respiratory infections have been established: chronic fetoplacental insufficiency, pathology of the central system in the first year of a child's life, aggravated allergic history, as well as low levels of vitamin D metabolite and surfactant protein. The factors of development of obstructive bronchitis in children were determined, among which there are: low level of 25(OH)D₃, α -defensins 1-3, high concentration of IgE in blood serum, as well as low content of SP-D surfactant protein in exhaled air condensate.

Key words: recurrent respiratory infections, obstructive bronchitis, vitamin D, surfactant protein SP-D, IgE, α -defensins 1-3

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущую позицию среди всех заболеваний дыхательной системы [1]. Особенно актуальна данная проблема у детей раннего и дошкольного возраста, начинающих посещать детский сад. В этот период частота ОРИ может достигать 8-12 в год у 40-50 % организованных детей. По данным литературы, до 85% детской популяции переносят острые заболевания в периоде адаптации к образовательным учреждениям, чаще всего болеют дошкольники. По последним литературным данным, отмечена связь рекуррентных инфекционных и аллергических заболеваний. Дети, предрасположенные к аллергии, чаще болеют ОРИ. Дети, которые часто переносят обструктивные бронхиты (4 и более раза в год), предрасположены к развитию бронхиальной астмы. К настоящему времени обнаружена связь между повторными обструкциями и бронхиальной астмой у 15-30 % детей [1, 2].

В последние годы активно изучается содержание молекул иммунной защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, а также роль предикторов в развитии бронхиальной астмы в этой группе детей [3, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение содержания некоторых молекул иммунологической защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ).

Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось согласно протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА, 2000г.

Проведено одноцентровое нерандомизированное сравнительное исследование, в котором приняли участие 103 ребенка дошкольно-школьного возраста. Средний возраст составил 6 $\pm$ 1 лет (от 3 до 8 лет), из них мальчиков – 56 (54%), девочек – 47 (46%).

На первом этапе исследования сплошным одномоментным методом проведен анализ анамнестических и клинических данных у детей, наблюдающихся в поликлиниках города Читы. С целью оценки факторов риска рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) у всех детей изучались анамнестические данные (течение антенатального периода, заболевания первого года жизни ребенка, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям). Проведена оценка частоты и структуры острых респираторных заболеваний за 12 месяцев до включения детей в исследование. На основании расчета индекса резистентности (ИР) дети разделены на две группы. В первую группу с РРИ вошли 68 детей. Критерии включения: организованные дети с индексом резистентности более 0,5 в год, что соответствует низкой резистентности.

Вторую (контрольную) группу составили 35 детей со 2 группой здоровья, имеющими индекс резистентности 0,5 и менее в год.

Критерии исключения из исследования: наличие острого заболевания у пациента, хронические и наследственные заболевания, а также нежелание пациента и (или) его родителей принимать участие в исследовании.

На втором этапе исследования, с целью изучения показателей иммунологической защиты, дети с РРИ были разделены на подгруппы в зависимости от нозологической формы заболевания: дети с острым ринофарингитом (n=33), с острым простым бронхитом (n=10) и с обструктивным бронхитом (n=25). У всех детей исследован уровень метаболита витамина D (25(OH)D₃) с помощью набора «IDS OSTEIA», основанного на методе иммуноферментного анализа. Исследование концентрации IgE, IgA, IgG, IgM, α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови проводилось с помощью набора ООО «Вектор-Бест». Содержание кальция в

конденсате выдыхаемого воздуха определяли проведением фотометрического теста. Концентрацию белка сурфактанта (SP-D) в конденсате выдыхаемого воздуха оценивали методом иммуноферментного анализа.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica версия 10.0. Проведен анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25 – 75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий U-Манна-Уитни (рм-*U*). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов и его 95% доверительный интервал. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОР более 1,0, при $p \leq 0,05$. С целью определения степени связи между двумя величинами проводился корреляционный анализ с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди антенатальных факторов риска формирования частой респираторной заболеваемости статистически значимыми явились следующие показатели. Хроническая фетоплацентарная недостаточность чаще отмечалась в первой группе, чем во второй – 45 (66%) и 10 (28%) соответственно, ОР=5,0, $p=0,0003$. Угроза прерывания беременности выявлена в первой группе у 7 (10%) женщин, во второй – у 4 (11%), ОР=0,89, $p=0,9$. Преэклампсия встречалась у 9 (13%) матерей 1 группы и 4 (11%) 2 группы соответственно, ОР=1,1, $p=0,9$. В структуре заболеваний на первом году жизни у детей 1 группы чаще наблюдалась патология со стороны центральной нервной системы (перинатальное поражение центральной нервной системы) – 54 (79%), по сравнению со 2 группой – 17 (48%), ОР=4,0, $p=0,003$.

Предрасположенность к аллергическим заболеваниям оценивали по наследственному анамнезу у родственников. У 29 (43%) детей с РРИ отмечен неблагоприятный аллергологический анамнез по сравнению с группой здоровых детей – 1 (3%), соответственно, ОР=58,5, $p=0,0001$.

Таким образом, факторами риска развития повторных респираторных инфекций у детей явилось неблагоприятное течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность), установленный диагноз перинатального поражения нервной системы на 1 году жизни, а также отягощенный аллергический анамнез.

Анализ структуры заболеваний за последний год наблюдения показал, что у большей части детей с РРИ установлен диагноз ринофарингит – 33 ребенка (48%), 25 (37%) детей переносили бронхит с повторными эпизодами обструкции (3-4 и более в год), а 10 (15%) пациентов наблюдались на педиатрическом участке с острым простым бронхитом.

У детей с острым ринофарингитом и острым простым бронхитом разницы концентраций 25(ОН)D₃ не выявлено по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$) (таблица 1). Однако у детей с обструктивным бронхитом обнаружена низкая концентрация данного метаболита витамина D в 2 раза по сравнению с группой здоровых детей ($p=0,03$), что может приводить к снижению сопротивляемости организма к инфекционным патогенам [3, 4].

Огромное значение играет витамин D в процессах регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа. Являясь иммуномодулятором, витамин D также способствует синтезу катионного белка кателицидина [4]. При снижении концентрации 25(ОН)D₃ отмечаются нарушения иммунной защиты. В литературе известны данные о влиянии витамина D на аллергические процессы в организме человека [2].

У детей с рекуррентными респираторными инфекциями выявлены нарушения защитных механизмов, включающих: Т-лимфоциты, цитокины, иммуноглобулины классов А, М и G; гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса [5].

В обеих группах детей содержание IgA, IgG, IgM не отличалось от показателей контрольной группы. Однако выявлены высокие значения уровня IgE у детей с обструктивным бронхитом, превышающие концентрацию показателя у здоровых детей в 19

раз – 135 МЕ/мл и 7 МЕ/мл соответственно (таблица 1). Нами получены данные, подтверждающие гиперпродукцию IgE у 43% детей с РРИ. По данным литературы, у большей доли детей с повторными респираторными инфекциями отмечается повышенный риск аллергизации организма, в связи с выделением токсинов вирусов и бактерий и развитием иммунной реакции на них. Не исключается роль дефицита витамина D в формировании сенсibilизации [4].

Дефензины относятся к семейству низкомолекулярных катионных пептидов. Известно, что α -дефензины 1-3 участвуют в формировании местной защиты от вирусных патогенов [6, 7].

Обнаружена низкая концентрация α -дефензинов 1-3 у детей с обструктивным бронхитом (43 пг/мл), что в 4 раза ниже показателя здоровых и других детей из группы РРИ, $p=0,002$ (таблица 1). Снижение концентрации α -дефензинов 1-3 в организме предрасполагает к развитию рецидивирующих респираторных инфекций [6, 7]. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы в критической ситуации.

Последние годы для диагностики различных заболеваний в детском возрасте применяются малоинвазивные методики. Сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является одной из подобных методик. КВВ позволяет диагностировать болезни легких путем определения различных химических соединений, в том числе и сурфактанта легочной ткани [8]. Сурфактант является важным составляющим компонентом в модулировании процессов иммунитета в легочной ткани. Наибольший интерес представляет поверхностно-активный белок сурфактанта SP-D. Данный белок синтезируется альвеолоцитами 2-го типа, а также клетками Клара [9, 10]. Основной функцией SP-D является его участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета.

Таблица 1

Содержания некоторых молекул иммунологической защиты
у детей с рекуррентными респираторными инфекциями

Показатель	Дети с рекуррентными респираторными инфекциями, n=68			Контрольная группа, n=35	p*
	Острый ринофарингит, n=33	Острый простой бронхит, n=10	Обструктивный бронхит, n=25		
1	2	3	4	5	6
25(ОН)D нмоль/мл	35 (10-68)	48 (19-65)	31 (11 - 62)	63 (32-191)	$p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-5} = 0,06$ $p_{4-5} = 0,03$
IgE МЕ/мл	16 (2-1090)	34 (7-319)	135 (11 -1309)	7 (0,1-135)	$p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-5} = 0,04$ $p_{4-5} = 0,001$
IgA г/л	2 (0,4-5)	1 (0,4-4)	1 (0,2-4)	2 (1-9)	$p > 0,05$
IgG г/л	9 (6-15)	8 (6-14)	9 (6-14)	8 (6-14)	$p > 0,05$
IgM г/л	3 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (0,5-4)	$p > 0,05$
α -дефензины 1-3 пг/мл	184 (0,1-1512)	143 (117-466)	43 (0,1-454)	175 (0,1-821)	$p_{2-5} = 0,06$ $p_{3-5} = 0,05$ $p_{4-5} = 0,002$
SP-D в КВВ нг/мл	171 (3-418)	148 (34-246)	91 (30-116)	955 (724-1459)	$p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,01$ $p_{4-5} = 0,001$
Са в КВВ, ммоль/л	1 (0,1-2)	1 (0,4-1)	1 (1-2)	0,6 (0,1-1)	$p > 0,05$

*p – различия между группами (критерий U-Уитни-Манна)

У детей с рекуррентными респираторными инфекциями отмечается низкий уровень белка сурфактанта SP-D по сравнению с группой контроля (таблица 1). В подгруппе детей с острым ринофарингитом концентрация белка SP-D оказалась в 5 раз ниже уровня здоровых детей ($p=0,02$), в то время как у детей с острым простым бронхитом концентрация SP-D снизилась в 6 раз ($p=0,01$). Однако в группе детей с обструктивным бронхитом содержание SP-D составило 91 нг/мл, что в 10 раз ниже концентрации у детей из группы контроля (955 нг/мл), $p=0,001$ (таблица 1).

Концентрация кальция в КВВ не отличалась в группах детей с рекуррентными респираторными инфекциями и здоровых детей, составив 1 ммоль/л и 0,6 ммоль/л соответственно ($p>0,05$) (таблица 1).

Снижение SP-D белка сурфактанта приводит к нарушению резистентности бронхолегочной системы, повышению риска восприимчивости детей к инфекционным патогенам, что в свою очередь сопровождается развитием рекуррентных респираторных заболеваний. Последние создают благоприятные условия не только для развития бактериальных осложнений, а также могут привести к повышенному синтезу IgE и возникновению аллергических реакций. Таким образом, создается «порочный круг». Следовательно, при длительно текущих рекуррентных респираторных инфекциях увеличивается вероятность возникновения хронических аллергических воспалительных процессов, а также увеличивается вероятность возникновения бронхиальной астмы.

Для выявления взаимосвязи содержания витамина D с частотой респираторной заболеваемости детей проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции и его статистической значимости. Обнаружена обратная средней силы корреляционная связь между показателями $25(\text{OH})\text{D}_3$ и индексом резистентности ($r=-0,57$, $p<0,03$), что подтверждает его влияние на состояние иммунитета у детей и рекуррентные заболевания респираторного тракта.

Для подтверждения предложенной гипотезы о влиянии витамина D на состояние защитно-приспособительных реакций изучены корреляционные связи между уровнем витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$ и некоторыми показателями гуморального иммунитета (иммуноглобулинами A, M, G, E), α -дефензинами 1-3 и концентрацией кальция и SP-D белка конденсата выдыхаемого воздуха. В нашем исследовании мы проследили слабую связь между некоторыми параметрами гуморального иммунитета. Мы получили статистически значимую обратную связь слабой силы между уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ и концентрацией IgE ($r=-0,27$, $p=0,04$), что еще раз подтверждает значимую роль сенсibilизации и аллергической предрасположенности в реализации частой респираторной заболеваемости у детей на фоне недостаточного содержания активных метаболитов витамина D. Между другими параметрами значимых корреляционных связей не выявлено.

Таким образом, можно выделить предикторы развития рекуррентных респираторных инфекций у детей: отягощенный антенатальный и аллергический анамнез, заболевания ребенка на 1 году жизни, а также низкий уровень метаболита витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и белка сурфактанта SP-D.

Среди детей с РРИ выделяется подгруппа с обструктивным бронхитом, предикторами развития которого явились: снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$, α -дефензинов 1-3, высокий IgE в сыворотке крови, а также низкий уровень белка сурфактанта SP-D. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях защитных механизмов иммунной защиты у детей с обструктивным бронхитом, что повышает риск восприимчивости детей к инфекционным патогенам и предрасполагает к развитию частых респираторных заболеваний. Повышение концентрации IgE свидетельствует о склонности этой категории детей к реакции гиперчувствительности 1-го типа, что в свою очередь является фактором развития бронхиальной астмы.

В связи с этим, предлагаются рекомендации для участковой педиатрической службы: обращать внимание на группу пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями,

своевременно выявлять повторные обструктивные состояния, проводить их профилактику во избежание дальнейшего развития бронхиальной астмы.

Выводы.

1. Значимыми факторами риска развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей являются: патологическое течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность), заболевания 1 года жизни (перинатальное поражение центральной нервной системы), отягощенный аллергический анамнез.
2. Выявлена обратная корреляционная связь средней силы между показателями 25(OH)D₃ и индексом резистентности, а также обратная связь слабой силы между уровнем 25(OH)D₃ и концентрацией IgE.
3. У детей низкие концентрации метаболита витамина D 25(OH)D₃, α-дефензинов 1-3 и высокий уровень IgE являются факторами, предрасполагающими к развитию обструктивного бронхита и реакции гиперчувствительности 1-го типа.
4. У детей с острым ринофарингитом, острым простым бронхитом и, особенно, с обструктивным бронхитом снижается уровень белка сурфактанта SP-D ткани в выдыхаемом воздухе.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. **Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Власова А.Н. – 50% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии).

Витковский Ю.А. – 25% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гаймоленко И.Н. – 25% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы.

1. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Consilium Medicum. 2016. 18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29.
2. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему "дети с рекуррентными инфекциями" (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43.
3. Захарова И.Н., Быкова О.А. "Солнечные пули" иммунитета: витамин D и ЧБД. Педиатрия и неонатология. 2019. 1 (56). 57-63.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М. Гэотар – Медиа. 2017. ISBN 978-5-9704-4058-2.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». Педиатрия. 2015. 94 (4). 215–218.
6. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Теоретична медицина. 2012. 3 (38). 116-122.
7. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей. Иммунология. 2017. 38 (4). 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-234-238/>
8. Анаев, Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии. Пульмонология. 2002. 1. 57-65. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-5-75-79>.
9. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. Охрана материнства и детства. 2016. 2 (28). 82-86.

10. Grith L.S. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5.1-37. DOI: 10.3389/fmed.2018.00018.
11. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Сормолотова И.Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018. 94 (2). 27-32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>.

References:

1. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in preschool children. *Consilium Medicum*. 2016.18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29/ in Russian.
2. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view of the problem of "children with recurrent infections" (often ill children) and their immune status. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43/ in Russian.
3. Zakharova I.N., Bykova O.A. "Sun bullets" of immunity: vitamin D and FIC. *Pediatrics and Neonatology*. 2019. 1 (56). 57-63. in Russian.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. M. Geotar – Media. 2017. ISBN 978-5-9704-4058-2/ in Russian.
5. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. To the problem of "frequently ill children". *Pediatrics*. 2015. 94 (4). 215–218. in Russian.
6. Abaturov A.E. Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules undergoing a renaissance. *Teoretichna meditsina*. 2012. 3 (38). 116 -122.
7. Budikhina A.S. The role of antimicrobial peptides in the pathology of diseases of the upper respiratory tract. *Immunology*. 2017. 38 (4). 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-234-238/> in Russian.
8. Anaev, E.Kh., Chuchalin A.G. Exhaled air condensate study in pulmonology. *Pulmonology*. 2002. 1. 57-65. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-5-75-79/> in Russian.
9. Zhuravleva L.N. Pulmonary surfactant and the pathogenetic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Protection of motherhood and childhood*. 2016. 2 (28). 82-86. in Russian.
10. Grith L.S. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5. 1-37. DOI: 10.3389/fmed.2018.00018.
11. Ivanova N.M., Tsybikov N.N., Sormolotova I.N. Current understanding of the pathogenesis of the "atopic march" and the possible role of heat shock proteins. *Dermatology and Venereology Bulletin*. 2018. 94 (2). 27-32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32/> in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_94

УДК: 616.155.191 : 612.172.31 : 616-008.6

Горский П.О., Гончарова Е.В.

**НАРУШЕНИЯ РИТМА И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Изучить особенности ритма и электрофизиологические параметры сердца у пациентов с истинной полицитемией.

Материалы и методы. У 63 больных истинной полицитемией I-IIБ стадий и 52 здоровых лиц методом суточного мониторирования ЭКГ изучили нарушения ритма сердца, параметры вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT и поздних потенциалов желудочков. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 25,0.

Результаты. У пациентов с истинной полицитемией на фоне снижения общей вариабельности ритма сердца ($\chi^2=15,16$, $df=2$, $p<0,001$) и уменьшения парасимпатической активности ($\chi^2=7,29$, $df=1$, $p=0,007$), тенденции к удлинению максимального скорректированного интервала QT ($p=0,09$), в 18 раз чаще регистрировались частые желудочковые экстрасистолы ($U=364,0$, $p=0,047$), в 16 раз чаще – полиморфные экстрасистолы ($\chi^2=33,62$, $df=4$, $p<0,001$). Только в группе больных выявлены парные желудочковые экстрасистолы (у 4,8%). Поздние потенциалы желудочков в 6,6 раза чаще регистрировались в группе больных истинной полицитемией по сравнению с контролем ($\chi^2=9,25$, $df=1$, $p=0,002$).

Заключение. У пациентов с истинной полицитемией выявлены более тяжелые нарушения ритма сердца. Нарушения электрофизиологических параметров сердца могут служить маркерами развития опасных желудочковых аритмий у пациентов с истинной полицитемией.

Ключевые слова: истинная полицитемия, суточное мониторирование ЭКГ, желудочковая экстрасистолия, вариабельность ритма сердца, продолжительность интервала QT, поздние потенциалы желудочков

Gorskij P.O., Goncharova E.V.

**RHYTHM DISTURBANCES AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS
OF THE HEART IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA***Chita State Medical Academy, 39A Gorky Str., Chita, Russia, 672000*

The aim of the research. To study the features of cardiac arrhythmias, heart rate variability parameters, QT interval duration and late ventricular potentials in patients with true polycythemia.

Materials and methods. In 63 patients with true polycythemia of stage I-IIБ and 52 healthy individuals, cardiac arrhythmias, heart rate variability parameters, QT interval duration and late ventricular potentials were studied by daily ECG monitoring. Statistical data processing was carried out using Statistica 25.0.

Results. In patients with polycythemia vera, against the background of a decrease in overall heart rate variability ($\chi^2=15.16$, $df=2$, $p<0.001$) and a decrease in parasympathetic activity ($\chi^2=7.29$, $df=1$, $p=0.007$), a tendency to lengthen the maximum corrected QT interval ($p=0.09$), frequent ventricular extrasystoles were recorded 18 times more often ($U=364.0$, $p=0.047$), polymorphic extrasystoles ($\chi^2=33.62$, $df=4$, $p<0.001$). Paired ventricular extrasystoles were detected only in the group of patients (in 4.8%). Late ventricular potentials were 6.6 times more often registered in the group of patients with polycythemia vera compared to the controls ($\chi^2=9.25$, $df=1$, $p=0.002$).

Conclusion. In patients with polycythemia vera, more severe cardiac arrhythmias were detected. Violations of the electrophysiological parameters of the heart can serve as markers of dangerous ventricular arrhythmias in patients with true polycythemia.

Key words: polycythemia vera, daily ECG monitoring, ventricular extrasystole, heart rate variability, QT interval duration, late ventricular potentials

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза) – это социально-значимое заболевание, хронический гемобластоз, в основе которого лежит неограниченная пролиферация всех ростков миелопоэза, преимущественно эритроцитарного. Заболевание является редкой формой лейкемии, ежегодно диагностируется 4-5 новых случаев полицитемии на 1 млн населения. Чаще всего дебют заболевания встречается у мужчин, возраст которых колеблется от 50 до 60 лет, эта прослойка населения наиболее продуктивна и значима для общества. Развитию истинной полицитемии (ИП) предшествуют мутационные изменения полипотентной стволовой гемопоэтической клетки, дающей начало всем трем клеточным линиям костного мозга. Наиболее часто выявляется мутация гена тирозинкиназы JAK2 с заменой валина фенилаланином в 617 позиции. В финале заболевания происходит истощение кроветворения и миелофиброз [1, 2].

Механизм действия ИП на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер. Увеличение уровня гемоглобина при ИП ведет к возрастанию вязкости крови, что обуславливает склонность к сосудистым тромбозам и гипоксическому повреждению тканей, повышение кровенаполнения внутренних органов, существенно повышает риск развития артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [3-5]. Рассматривая совокупность клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, нарушений ее лабораторных и инструментальных параметров, можно говорить о формировании при истинной полицитемии так называемой вторичной метаболической (эритремической) кардиомиопатии, занимающей значительную долю в клинической картине заболевания, ухудшающей качество жизни таких пациентов, влияющей на снижение их трудоспособности и неблагоприятно влияющей на прогноз жизни. По морфологическим данным, у 30-50% пациентов, умерших от ИП, находят эритроцитарную инфильтрацию миокарда, свойственную для эритремии [6]. Наряду с этим обнаруживаются кровоизлияния в ткань миокарда, анемия, гипоксия, кардиосклероз, перикардит, эритроцитарная инфильтрация перикарда, стенок предсердий, иногда с разрывом, гипертрофия левого желудочка, дистрофические изменения ткани сердца с очажками некроза, формирование микроаневризм и запустевание части капилляров. Повышение в миокарде коллагена и фиброзной ткани, развитие апоптоза кардиомиоцитов, формирование фиброзно-некротических очагов могут приводить к изменению электрических свойств миокарда у больных с ИП и служить аритмогенным субстратом. В доступной литературе работы по изучению нарушений ритма сердца у данной категории больных немногочисленны. Имеются данные о том, что ЭКГ признаки при полицитемии неспецифичны: синусовая тахикардия, экстрасистолия различного происхождения (суправентрикулярная и желудочковая), нарушения конечной части желудочкового комплекса – неспецифическое смещение сегмента ST и зубца T [7]. Практически не изученными остаются вопросы вариабельности ритма сердца при эритремии, продолжительности и дисперсии интервала QT. В единичных исследованиях показано увеличение частоты встречаемости поздних потенциалов желудочков (ППЖ) у пациентов с истинной полицитемией IIБ стадии в 4 раза, по сравнению с контролем, при этом наличие ППЖ было выявлено у 75% больных и у 16,7% здоровых лиц, что может быть фактором риска внезапной сердечной смерти у данной категории больных [8]. В этой связи становится актуальным проведение исследования по изучению характера нарушений ритма сердца, частоты опасных желудочковых аритмий, маркеров электрической нестабильности миокарда у больных истинной полицитемией.

Цель исследования: изучить особенности нарушений ритма сердца, параметры вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT и поздних потенциалов желудочков у пациентов с истинной полицитемией.

Материал и методы. Нами были обследованы 63 пациента с генетически подтвержденным диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии (мутация гена тирозинкиназы JAK2 с заменой валина фенилаланином в 617 позиции) – 1 группа. Контрольную группу составили 52 здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту – 2 группа.

В исследовании приняли участие 27 мужчин и 36 женщин с истинной полицитемией, находящихся на лечении в ГУЗ «Читинская районная больница» г. Читы, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Всем пациентам проводилось полное общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (СМАД) на аппарате «Кардиотехника-04-ЗРМ» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия) в течение 23,0 [22,1; 23,9] часов. Оценивали характер и частоту нарушений ритма сердца, параметры вариабельности ритма сердца, продолжительность скорректированного интервала QT и наличие поздних потенциалов желудочков.

В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, болезнями сердечно-сосудистой системы ишемического и не ишемического генеза, рядом соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации. Исследование открытое, контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, одобрено ЛЭК при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, протокол № 92 от 29.10.2018 г.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, исследования выполняли согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE), и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп, проводился путем оценки критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3] [10]. Сравнение исследуемых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни [11].

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Принимая во внимание поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера [12]. Учитывая ретроспективный анализ результативных и факторных признаков, оценка значимости различий номинальных данных проводилась за счет определения отношения шансов. Статистическая значимость (p) оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты исследования. Исследуемые группы пациентов и здоровых лиц были сопоставимы по большинству антропометрических параметров (табл. 1).

Таблица 1

Показатели антропометрических данных в исследуемых группах

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
ИМТ по Кетле, кг/м ²	28,7 [27,7; 29,9]	30,0 [27,8; 30,4]	U=506,0, p=0,86
Рост, см	165,0 [163,9; 168,4]	164,0 [162,3; 166,0]	U=484,5, p=0,66
Вес, кг	79,5 [76,3; 83,0]	75,5 [74,2; 83,1]	U=463,5, p=0,05
Возраст, лет	66,0 [61,3; 68,1]	63,0 [57,7; 63,3]	U=397,5, p=0,12

При анализе показателей холтеровского мониторирования ЭКГ установлено, что в группе пациентов с ИП количество суправентрикулярных экстрасистол (НЖЭ) за сутки регистрировалось в 4 раза больше, чем в группе контроля (U=278,5, p=0,002); количество желудочковых нарушений ритма (ЖЭ) в группах статистически значимо не различалось,

хотя имела тенденция к увеличению этого параметра у больных ИП ($U=364,0$, $p=0,047$) (табл. 2).

Таблица 2

Количество суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма у больных истинной полицитемией (Me [Q1; Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
НЖЭ	400,0 [347,7; 843,2]	100,0 [85,4; 251,7]	$U=278,5$, $p=0,002$
ЖЭ	302,5 [301,3; 826,0]	300,0 [252,3; 667,8]	$U=364,0$, $p=0,047$

Представляло интерес изучить в исследуемых группах частоту встречаемости желудочковых аритмий в зависимости от класса тяжести по классификации Лауна и Вольфа [13]. Так, в 1 группе лишь у 4,8% (3/63) больных ИП отсутствовали желудочковые нарушения ритма, в то время как во 2 группе желудочковые экстрасистолы регистрировались у половины обследуемых (табл. 3). Желудочковые экстрасистолы I класса (редкие, менее 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток) в 1,4 раза чаще встречались в группе контроля. Частые желудочковые экстрасистолы II класса (более 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток) в 18 раз чаще регистрировались в 1 группе, а полиморфные желудочковые аритмии III класса – в 15,9 раза чаще встречались у больных ИП в сравнении с контролем. Парные мономорфные желудочковые экстрасистолы (IVA класс) были выявлены только в 1 группе и составили 4,8% (3/63). Желудочковая экстрасистолия IVB (аллоритмированные экстрасистолы) и V (ранние экстрасистолы) классов в нашем исследовании не встретилась (табл. 3).

Таблица 3

Частота желудочковых аритмий у больных истинной полицитемией, согласно классификации Лауна и Вольфа (Me [Q1; Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
Внеочередные сокращения не регистрируются	4,8% (3/63)	61,5% (32/52)	$\chi^2=33,62$, $df=4$, $p<0,001$
I класс (редкие экстрасистолы, менее 30/час)	25,4% (16/63)	34,6% (18/52)	
II класс (частые экстрасистолы, более 30/час)	34,9% (22/63)	1,9% (1/52)	
III класс (полиморфные экстрасистолы)	30,2% (3/63)	1,9% (1/52)	
IVA класс (парные мономорфные экстрасистолы)	4,8% (3/63)	0% (0/52)	

Таким образом, у больных ИП статистически значимо чаще встречаются наджелудочковые аритмии, количество желудочковых нарушений ритма сопоставимо со здоровыми лицами, однако среди желудочковых аритмий преобладают экстрасистолы более высоких градаций ($p<0,001$, $V=0,68$).

Учитывая полученные данные, представляло интерес изучить электрофизиологические маркеры желудочковых аритмий, таких как продолжительность скорректированного интервала QT, параметры вариабельности ритма сердца и поздние потенциалы желудочков (ППЖ) у больных ИП.

Продолжительность скорректированного интервала QT (минимального, среднего и максимального) в группе пациентов с истинной полицитемией имела тенденцию к увеличению в сравнении со здоровыми лицами, хотя статистическая значимость различий не была достигнута (табл. 4).

Таблица 4

Продолжительность скорректированного интервала QT у больных истинной полицитемией
(Me [Q1; Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
QT ср	433,5 [424,2; 434,8]	420,0 [406,0; 443,3]	U=423,0, p=0,22
QT min	396,0 [382,7; 397,8]	380,0 [363,8; 388,0]	U=491,0, p=0,72
QT max	467,5 [461,1; 472,2]	453,5 [440,1; 457,2]	U=383,5, p=0,09

При изучении вариабельности ритма сердца у больных ИП по данным суточного мониторирования ЭКГ было установлено снижение показателя SDNN, характеризующего общую (суммарную) вариабельность сердечного ритма в 1,53 раза по сравнению со здоровыми лицами (стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, интегральный показатель баланса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы). У пациентов с ИП SDNNi был ниже в 1,36 раза в сравнении с группой контроля. Показатель SDANN (стандартное отклонение средних значений SDNN за 5-минутные сегменты 24-часовой записи) оказался ниже в 1,48 раза у больных ИП, чем в контроле. Параметры pNN50 (доля последовательных интервалов RR), различие между которыми превышает 50мс% и rMSSD (квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR), свидетельствующие о преимущественном влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), были снижены в группе пациентов в 3,20 раза и 1,88 раза, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 5).

Таблица 5.

Показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с истинной полицитемией
(Me [Q1; Q3])

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
VAR(мс)	1148,0 [1114,0; 1469,5]	898,0 [858,6; 979,4]	U=395,0, p=0,12
avNN(мс)	827,5 [772,8; 836,9]	828,5 [805,8; 842,9]	U=471,5, p=0,54
SDNN(мс)	94,5 [92,0; 107,1]	144,5 [141,2; 152,9]	U=93,5, p<0,001
pNN50(%)	10,0 [10,0; 14,5]	32,0 [30,1; 33,1]	U=45,0, p<0,001
rMSSD(мс)	17,0 [16,5; 20,3]	32,0 [31,1; 35,3]	U=85,5, p<0,001
SDNNidx(мс)	38,0 [35,2; 42,0]	51,5 [48,0; 52,2]	U=254,5, p<0,001
SDANN(мс)	79,5 [76,4; 89,0]	118,0 [113,2; 163,1]	U=177,5, p<0,001
VLF, мс ²	1561,5 [1114,0; 1888,5]	1700,0 [1696,7; 2209,6]	U=481,0, p=0,62
LF, мс ²	741,0 [562,2; 1917,3]	712,0 [716,1; 1007,4]	U=32,5, p=0,27
HF, мс ²	340,0 [335,6; 498,2]	597,5 [547,5; 680,0]	U=382,0, p=0,08
nHF(%)	24,0 [23,3; 29,6]	30,0 [29,7; 33,4]	U=347,0, p=0,03
CBBP	1400,0 [1341,1; 1838,0]	1200,0 [1153,6; 1170,9]	U=283,5, p=0,12

Параметр nHF (нормированный показатель HF (HF/(LF+HF)), отражающий активность парасимпатического отдела ВНС), также был меньше у больных полицитемией в 1,25 по сравнению с контролем. Другие показатели: вариационный размах RR (VAR), среднее значение всех интервалов RR, которое дает предположение об основном уровне функционирования синусового узла (avNN), VLF, LF, HF, средневзвешенная вариация ритмограмм (CBBP) достоверно не различались в группах, хотя и имелась тенденция к

увеличению LF (симпатическая активность) и снижению HF (парасимпатическая активность).

Нами были проведены вегетативные пробы (с глубоким дыханием с частотой 6 дыханий в минуту, вдох и выдох в течение 5 секунд; ортостатическая проба) и оценена частота нормального результата и сниженных показателей среди исследуемых групп, а также частота снижения суммарной вариабельности сердечного ритма (табл. 6).

Таблица 6

Электрофизиологические параметры сердца у пациентов с истинной полицитемией

Параметры исследования		Исследуемые группы		Тестовая статистика
		1 группа, n=63	2 группа, n=52	
Вегетативные пробы	Снижены	100,0% (63/63)	0,0% (0/52)	$\chi^2=7,29$, df=1, p=0,007
	В пределах нормы	0,0% (0/63)	100% (52/52)	
Вариабельность SDNN	Нормальная	25,4% (16/63)	73,1% (38/52)	$\chi^2=15,16$, df=2, p<0,001
	Снижена	65,0% (41/63)	19,2% (10/52)	
	Повышена	9,5% (6/63)	7,7% (4/52)	
Наличие поздних потенциалов желудочков		39,7% (25/63)	6,0% (3/52)	$\chi^2=9,25$, df=1, p=0,002

Как видно из таблицы 6, вегетативные пробы были снижены у всех больных ИП, по сравнению со здоровыми лицами, а снижение суммарной вариабельности сердечного ритма чаще отмечалось у пациентов с полицитемией (у 65%), что было в 3 раза чаще, чем в группе контроля (p<0,001). Большинство здоровых лиц имели нормальную общую вариабельность ритма сердца. Таким образом, у больных ИП имеется снижение параметров общей вариабельности ритма сердца, тенденция к увеличению параметров симпатической активности (LF), а также уменьшение показателей, характеризующих парасимпатические влияния.

Для лучшего понимания состояния электрической активности (нестабильности) миокарда у пациентов ИП были изучены поздние потенциалы желудочков, относящиеся к электрофизиологическим маркерам желудочковых аритмий. Положительными считали ППЖ в случае выявления отклонений не менее чем 2-х из 3-х параметров (TotQRSF, норма <114 мс; RMS40, норма >20 мкВ; LAS40, норма <38 мс) [14].

Оказалось, что частота зарегистрированных ППЖ в 6,6 раза больше у больных полицитемией, чем у здоровых. Показатель TotQRSF в группе больных был в 1,40 больше, чем в контроле, параметр RMS40 – в 3,27 раза ниже, а показатель LAS40 – в 2,42 раза выше, чем у здоровых лиц (табл. 7).

Таблица 7

Поздние потенциалы желудочков у пациентов с истинной полицитемией (Me [Q1; Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, n=63	2 группа, n=52	
TotQRSF	128,0 [124,4; 129,0]	91,5 [86,5; 92,2]	U=7,5, p<0,001
RMS40	20,0 [19,9; 22,9]	65,5 [52,9; 65,8]	U=31,5, p<0,001
LAS40	40,0 [39,6; 44,6]	16,5 [16,3; 20,4]	U=36,5, p<0,001

Обсуждение. По данным ранее проведенных исследований, более чем у четверти пациентов с истинной полицитемией происходит поражение сердечно-сосудистой системы [6]. Увеличение вязкости крови, повреждение эндотелия сосудов, склонность к тромбообразованию, гипоксия тканей и органов приводят в конечном итоге к сердечно-

сосудистым катастрофам (инфарктам, инсультам) у данной категории больных. Гораздо чаще имеет место хроническое поражение сердечно-сосудистой системы, которое задолго до свершения сердечно-сосудистых событий и не всегда вовремя диагностируется из-за скрытого течения, замаскированного клиникой основного заболевания. Суть его сводится к комплексу таких симптомов, как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, нарушения вегетативной регуляции работы сердца, нарушения ритма и проводимости, диастолическая дисфункция миокарда и клиника сердечной недостаточности. Все эти симптомы укладываются в рамки понятия кардиомиопатия, в данном случае – вторичная метаболическая, формирующаяся на фоне основного заболевания эритремии (эритремическая кардиомиопатия) и обусловленная нарушениями обмена при ней.

Показано развитие при истинной полицитемии инфильтрации ткани миокарда эритроцитами, иногда с образованием массивных очагов, процесс течет волнообразно, усиливаясь во время обострения заболевания. Развитие эритроцитарной инфильтрации, микротромбообразование в сосудах сердца, гипоксическое повреждение, кровоизлияния в ткань миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, кардиосклероз и ряд других факторов способствуют образованию фиброзно-некротических очагов в миокарде. Последние, в свою очередь, могут приводить к нарушению мембранного электрогенеза и появлению большого количества экстрасистол желудочкового и суправентрикулярного происхождения. Особенно неблагоприятно выявление частых и полиморфных, а также парных желудочковых экстрасистол, как в нашем исследовании. Начиная со II класса, желудочковая экстрасистолия имеет плохой прогноз, будучи сопряженной с повышенным риском развития желудочковых тахикардий, фибрилляции желудочков и остановки сердца, в сочетании с органическим поражением миокарда (дилатация и/или гипертрофия левого желудочка), но даже в этих случаях экстрасистолы не имеют самостоятельного прогностического значения, а являются отражением поражения миокарда и дисфункции левого желудочка. В группе пациентов с ИП наблюдались желудочковые нарушения по классификации Лауна II-IV классов, в связи с этим можно предположить, что пациенты имеют поражение миокарда в виде фиброза и/или ишемических участков поражения, при этом эпизодов ишемического смещения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ, на всем протяжении записи холтеровского мониторирования ЭКГ, выявлено не было.

Большое прогностическое значение имеет выявление нарушений электрофизиологических параметров сердца: изменений вариабельности ритма сердца, увеличения продолжительности интервала QT, регистрация поздних потенциалов желудочков.

Низкая вариабельность сердечного ритма, выявленная в нашем исследовании, является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти, свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции сердечного ритма со снижением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и дальнейшим снижением порога формирования желудочковых нарушений ритма высоких градаций [15].

Согласно проводимому исследованию, ППЖ у пациентов с ИП выявлялись в 6,6 раза чаще, чем у здоровых лиц. Субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с разнородными участками некроза или фиброза [8]. Участки фиброза у пациентов ИП могут быть связаны с нарушением метаболической функции миокарда вследствие повышения вязкости крови, микротромбоза сосудистого русла и других вышеперечисленных причин. Увеличение продолжительности интервала QT служит еще одним предиктором желудочковой эктопической активности. В нашем исследовании была выявлена тенденция к удлинению скорректированного интервала QT в группе больных истинной полицитемией.

Выводы. У пациентов с истинной полицитемией, за счет формирования участков с неомогенными электрофизиологическими свойствами кардиомиоцитов, в которых происходит нарушение процессов деполяризации с последующим формированием

жизнеугрожающих состояний – желудочковой эктопической активности. Нарушения вегетативного баланса, появление ППЖ и увеличение продолжительности интервала QT являются ранними маркерами анатомо-физиологического субстрата для происхождения опасных желудочковых аритмий. Применение метода холтеровского мониторирования ЭКГ с определением электрофизиологических маркеров опасных аритмий у данной категории больных может быть использовано для ранней диагностики аритмических осложнений с целью своевременной медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов:

Горский П.О. – концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка материала.

Гончарова Е.В. – написание текста, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Список литературы:

1. Маркиоли Р., Финацци Г., Ландольфи Р., Кутти Дж., Гисслингер Н., Патроно С., Марилус Р., Вильегас А., Тоньони Г., Барбуи Т. Сосудистый и неопластический риск в большой когорте пациентов с полицитемией вера. J. Clin. Oncol. (2005) 23:2224-2232. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.062>
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009; 114(5): 937--951.
3. Калиберденко В.Б., Кузнецов Э.С., Захарова А.Н., Малев А.Л., Шпирина Т.А., Расулов Н.А., Ганиева Л.С., Огир Т.В., Чолах Б.Г. Повышенная вязкость крови – один из факторов развития кардиоваскулярных осложнений у больных с истинной полицитемией. Международный научно-исследовательский журнал. 2018. 2. 68. 23-26. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.68.007>.
4. Давыдкин И.Л., Ройтман Е.В., Козлова Н.С., Золотовская И.А., Колесникова И.М. Истинная полицитемия в сочетании с артериальной гипертензией: риск развития тромботических осложнений. Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. 2. 6. 70. 23-30.
5. Танащян М.М., Шабалина А.А., Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Кузнецова П.И. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020. 4. 49-55.
6. Демидова А.В., Хорошко Н.Д. Эритремия и эритроцитозы. В кн.: Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед. 2003. Т. 2. 21-27.
7. Могурова М.А., Столярова В.В., Лещанкина Н.Ю., Куркина Н.В. Клинико-диагностическое значение оценки показателей электрической нестабильности миокарда при эритремии. Дневник казанской медицинской школы. 2019. 4. 26. 16-19.
8. Могурова М.А., Столярова В.В., Куркина Н.В. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с эритремией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. 17. 5. 46a-46b.
9. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. 2011. Available from: <http://www.icmje.org>. 2. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25(3): 31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>
10. Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Виноградов К.А. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация. Врач и информационные технологии. 2013; (4): 40-49.

11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; (1):140-150.
12. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; (1): 151-163.
13. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии. М.: Медпрактика-М; 2015. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.3
14. Akasheva D.U., Shevchenko I.M., Smetnev A.S. et al. Use of domestic installation for registration of late ventricular potentials. Cardiology. 1991; 12: 71-74. Russian. (Акашева Д.У., Шевченко И.М., Сметнев А.С. и соавт. Использование отечественной установки для регистрации поздних потенциалов желудочков. Кардиология. 1991;12:71-74).
15. Есина Е.Ю., Лютов В.В., Цыган В.Н. Вариабельность ритма сердца и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019. 18. 2.15-19.

References:

1. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., Cutti J., Giessler N., Patrono S., Marilus R., Villegas A., Tognoni G., Barbui T. (2005) Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J ClinOncol 23:2224-2232. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.062>
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009; 114(5): 937--951.
3. Kaliberdenko V.B., Kuznecov E.S., Zaharova A.N., Malev A.L., SHpirina T.A., Rasulov N.A., Ganieva L.S., Ogir T.V., CHolah B.G. Increased blood viscosity is one of the factors in the development of cardiovascular complications in patients with polycythemia vera. International Research Journal. 2018. 2. 68. 23-26. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.68.007>. in Russian.
4. Davydkin I.L., Rojzman E.V., Kozlova N.S., Zolotovskaya I.A., Kolesnikova I.M. Polycythemia vera in combination with arterial hypertension: the risk of thrombotic complications. Tromboz, Gemostazi Reologia. 2019. 53. 70-72. in Russian.
5. Tanashyan M.M., SHabalina A.A., Rojzman E.V., Vavilova T.V., Kuznecova P.I. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke against the background of polycythemia vera. Bulletin of Russian State Medical University. 2020. 4. 49-55. in Russian.
6. Demidova A.V., Horoshko N.D. Erythremia and erythrocytosis. In the book: Vorobyov A.I. (ed.). Guide to hematology. M.: N'yudiamed; 2003. T. 2. 21-27.
7. Mogurova M.A., Stolyarova V.V., Leshchankina N.YU., Kurkina N.V. Clinical and diagnostic significance of assessing the indicators of myocardial electrical instability in erythremia. Diary of the Kazan Medical School. 2019. 4. 26. 16-19. in Russian.
8. Mogurova M.A., Stolyarova V.V., Kurkina N.V. Late ventricular potentials in patients with erythremia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018. 17. 5. 46a-46b. in Russian
9. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication: writing and editing for biomedical publication. 2011. Available from: <http://www.icmje.org>. 2. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25(3): 31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>
10. Narkevich A.N., Narkevich A.A., Vinogradov K.A. Interval estimation of the median and its automation. Physician and information technology. 2013; (4): 40-49.
11. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative traits in biomedical research using the SPSS software package. Transbaikal medical bulletin. 2020; (1): 140-150.
12. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. Transbaikal Medical Bulletin. 2020; (1): 151-163.

13. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Ardashev A.V., Kochovich D.Z. Ventricular arrhythmias. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian). DOI: 10.15275/annaritmol. 2015. 1. 3
14. Akasheva D.U., Shevchenko I.M., Smetnev A.S. et al. Use of domestic installation for registration of late ventricular potentials. Cardiology. 1991; 12: 71-74. in Russian.
15. Esina E.YU., Lyutov V.V., Cygan V.N. Heart rate variability and risk factors for cardiovascular disease. Systems analysis and control in biomedical systems. 2019. 18. 2.15-19. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_104

УДК: 616-001.19

Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ
ПРИ ОТМОРОЖЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Изучить морфологические особенности изменения тканей зоны демаркации при отморожениях конечностей.

Материалы и методы. Проводилось гистологическое исследование тканей у 84-х пациентов с отморожениями II-IV степени верхних и нижних конечностей в области кистей и стоп, на 30-е сутки с момента получения травмы, находившихся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Фрагменты ткани размером 1х1х0,5 см забирались скальпелем под местной анестезией при проведении хирургической обработки в зоне глубокого поражения на границе поврежденных и здоровых тканей в зоне демаркации. Для изучения материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин по стандартной методике. Приготовленные гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Применялся описательный метод исследования препаратов.

Результаты. При отморожениях конечностей наиболее подвержены изменениям кожа с подлежащими тканями, сосуды, костная, хрящевая ткани, в которых преобладают воспалительные, некротические процессы, склероз. Минимальные морфологические изменения наблюдаются в кожных дермиватах (сальные, потовые железы, эпителий волосяных влагалищ), сухожилиях, периферических нервах с преобладанием дистрофических изменений. Ведущим патоморфологическим процессом в сосудах при отморожениях конечностей является склероз сосудистой стенки, который обусловлен процессами эндартериита, эндофлебита и тромбофлебита. Важную роль в развитии деструктивных изменений в тканях при отморожениях играют распространенные тромбозы, результатом которых является тканевая гипоксия, вторичные морфологические изменения в тканях, обуславливающие тяжесть травмы.

Заключение. Выявлена неравномерность повреждения тканей зоны демаркации при отморожениях. Наиболее выражено поражаются кожа, мышечная, костная, хрящевая ткани, кровеносные сосуды. Менее подвержены изменениям сальные, потовые железы, волосяные фолликулы и нервы. Это связано с особенностями кровообращения в тканях и потребностью некоторых из них в интенсивном кровоснабжении. В связи с этим в тканях с обильным кровоснабжением развиваются тяжелые, необратимые воспалительные и некротические изменения, вплоть до гангрены. А в структурах со скудным кровоснабжением отмечаются очаговые, дистрофические, обратимые процессы.

Ключевые слова: отморожения, холодовая травма, морфология

Gruzdeva O.S., Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G.

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF TISSUE CHANGES IN FROSTBITE
OF THE EXTREMITIES****Chita State Medical Academy, 672000, Chita, 39A Gorky str.**

The purpose of the study. To study the morphological features of changes in the tissues of the demarcation zone during frostbite of the extremities.

Materials and methods. Histological examination of tissues was carried out in 84 patients with frostbite of the II-IV degree of the upper and lower extremities in the area of the hands and feet, on the 30th day from the moment of injury, who were treated at the State Medical Institution "City Clinical Hospital No. 1" in Chita. Fragments of tissue measuring 1x1x0.5 cm were taken with a scalpel under local anesthesia during surgical treatment in the deep lesion zone at the border of damaged and healthy tissues in the demarcation zone. For the study, the material was fixed in a 10% solution of neutral formalin, followed by pouring into paraffin according to the standard method. Prepared histological sections with a thickness of 4-5 microns were stained with hematoxylin and eosin. A descriptive method of drug research was used.

Results. With frostbite of the extremities, the skin with the underlying tissues, blood vessels, bone, cartilage tissues, in which inflammatory, necrotic processes, sclerosis predominate, are most susceptible to changes. Minimal morphological changes are observed in skin derivatives (sebaceous, sweat glands, epithelium of hair sheaths), tendons, peripheral nerves with a predominance of dystrophic changes. The leading pathomorphological process in the vessels with frostbite of the extremities is sclerosis of the vascular wall, which is caused by the processes of endarteritis, endophlebitis and thrombophlebitis. An important role in the development of destructive changes in tissues during frostbite is played by common thrombosis, which results in tissue hypoxia, secondary morphological changes in tissues that cause the severity of the injury.

Conclusion. The unevenness of tissue damage in the demarcation zone during frostbite was revealed. The most pronounced lesions are skin, muscle, bone, cartilage, blood vessels. The sebaceous, sweat glands, hair follicles and nerves are less susceptible to changes. This is due to the peculiarities of blood circulation in the tissues and the need for some of them for intensive blood supply. In this regard, severe, irreversible inflammatory and necrotic changes develop in tissues with an abundant blood supply, up to gangrene. And in structures with poor blood supply, focal, dystrophic, reversible processes are noted.

Key words: frostbite, cold injury, morphology

Холодовая травма в России является распространенной патологией, значимость которой обусловлена сложностью лечения, длительностью утраты трудоспособности и высоким уровнем инвалидизации населения [1, 2, 8, 9, 11, 13, 16]. На территории РФ проблема распространения локальных холодовых травм является весьма актуальной и имеет огромное социальное значение, так как большинство субъектов расположены в суровых климатических условиях с длительной продолжительностью холодного периода.

Подходы к оценке развивающихся изменений в тканях и выяснение механизмов гибели клеток и репарации при холодовых поражениях до сих пор остаются предметом для дискуссии. Несмотря на активное изучение холодовой травмы, многие аспекты понимания патогенеза, патологической анатомии отморожений остаются несовершенными и требуют углубленного исследования [5]. Количество работ, посвященных морфологии тканей при отморожениях, невелико и посвящено, в основном, экспериментальным исследованиям, которые проводят на животных [3, 10]. Основные данные получены Н.Г. Ушинским из лаборатории Ziegler'a (1893), М. Hodara из лаборатории Unna (1896), Н.К. Рудницким из клиники Zoge-Manteufel'a (1900), Ф. М. Халецкой (1935) из лаборатории Н.Н. Аничкова и др. [3].

Согласно исследованиям вышеуказанных авторов, при холодовом воздействии в тканях развиваются тяжелые дистрофические и некротические изменения. Это, в свою очередь, приводит к морфофункциональным сдвигам, от незначительных, обратимых нарушений в ранние сроки после травмы вплоть до развития гангрены [3, 9].

Поэтому исследование морфологических особенностей изменения тканей у пациентов при глубоких отморожениях является весьма актуальным и востребованным направлением в современной медицине.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности изменения тканей зоны демаркации при отморожениях конечностей.

Материалы и методы. В исследование включено 84 пациента с отморожениями II-IV степени дистальных отделов кистей и стоп. Средний возраст пострадавших составил 34 ± 5 лет. Гистологическое исследование тканей проводилось на 30-е сутки с момента криоповреждения. Все пострадавшие с местной холодовой травмой проходили лечение в краевом центре термической травмы на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита в период с 2018 по 2019 г. Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

В исследование включались пострадавшие с непреднамеренной острой местной холодовой травмой. Критериями исключения являлись: возраст менее 18 лет и более 50 лет, туберкулез, кахексия различной этиологии, сепсис, ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания сосудов и нервов конечностей, ревматизм, преморбидные нарушения сердечного ритма,

острые воспалительные заболевания, атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения.

Материал забирался на 30-е сутки с момента получения травмы. Фрагменты ткани размером 1×1×0,5 см забирались скальпелем под местной анестезией при проведении хирургической обработки в предполагаемой зоне глубокого поражения на границе поврежденных и здоровых тканей в зоне демаркации. Для изучения материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина в течение суток. Затем кусочки ткани промывались в проточной воде в течение 2-х часов с последующим обезвоживанием путем проведения их через спирты возрастающей крепости: 50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 96°, 100° в течение суток. Далее фрагменты заливались в парафин по стандартной методике и изготавливались парафиновые блоки с последующей микротомией. Приготовленные гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов проводилось на микроскопе Olympus CX21, микрофотосъемка на микроскопе Leica DM2500.

Результаты и обсуждение. При патоморфологическом изучении кожи отмечался выраженный гиперкератоз, паракератоз, акантоз многослойного плоского ороговевающего эпителия (роговая дистрофия) (рис. 1), который обусловлен длительным воспалением в зоне холодовой альтерации. Наблюдалось отслоение рогового слоя и наличие под ним слоя фибрина с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, эритроцитов (рис. 2). В клетках эпидермиса наблюдалась гибель ядер по типу кариопикноза и кариорексиса.

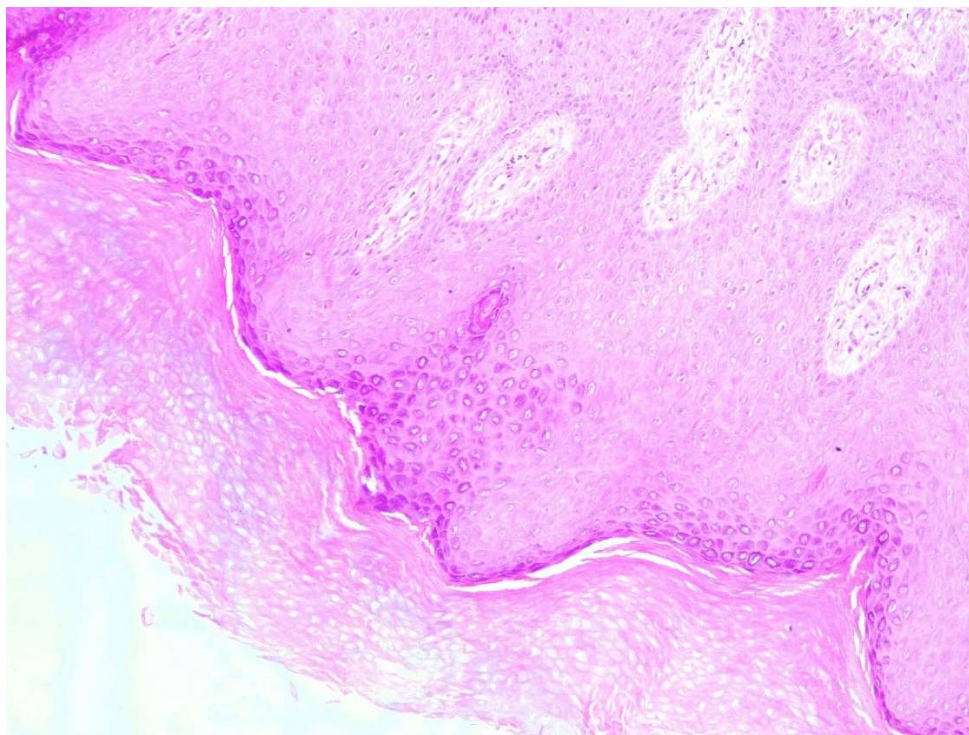


Рис. 1. Выраженный гиперкератоз, паракератоз, акантоз многослойного плоского ороговевающего эпителия. / **Fig. 1.** Pronounced hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis of the multilayer flat keratinizing epithelium.

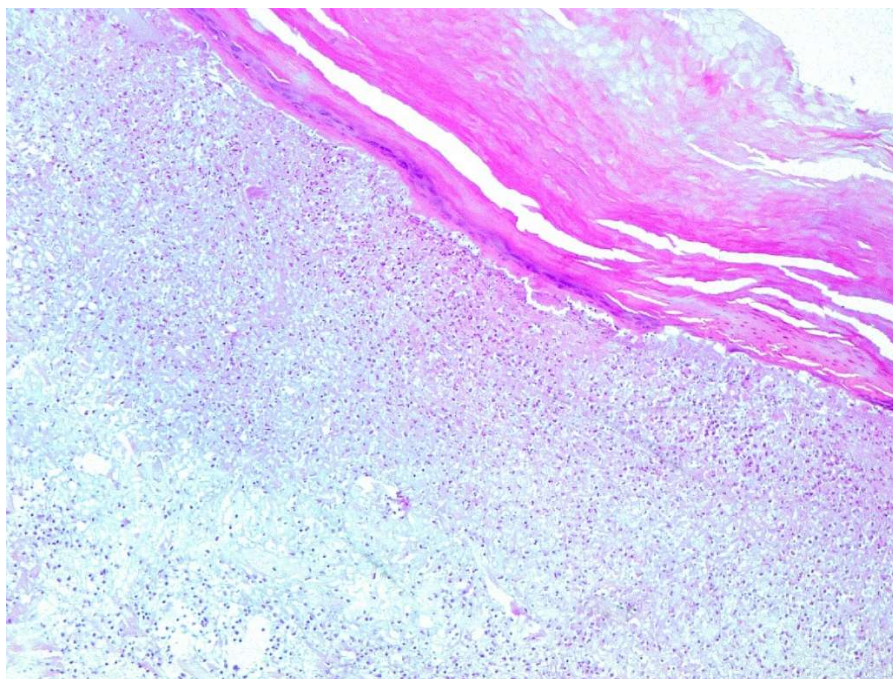


Рис. 2. Отслоение рогового слоя и наличие под ним слоя фибрина с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. / Fig. 2. The detachment of the stratum corneum and the presence of a fibrin layer under it with an admixture of polymorphonuclear leukocytes.

Дерма с тяжелыми циркуляторными нарушениями: отеком, полнокровными, тромбированными и паретически расширенными сосудами, обширными кровоизлияниями, гнойными флебитами, тромбофлебитами. Однако с сохраненным строением или умеренными дистрофическими изменениями кожных дериватов: сальных, потовых желез, эпителия волосяных влагалищ (рис. 3).

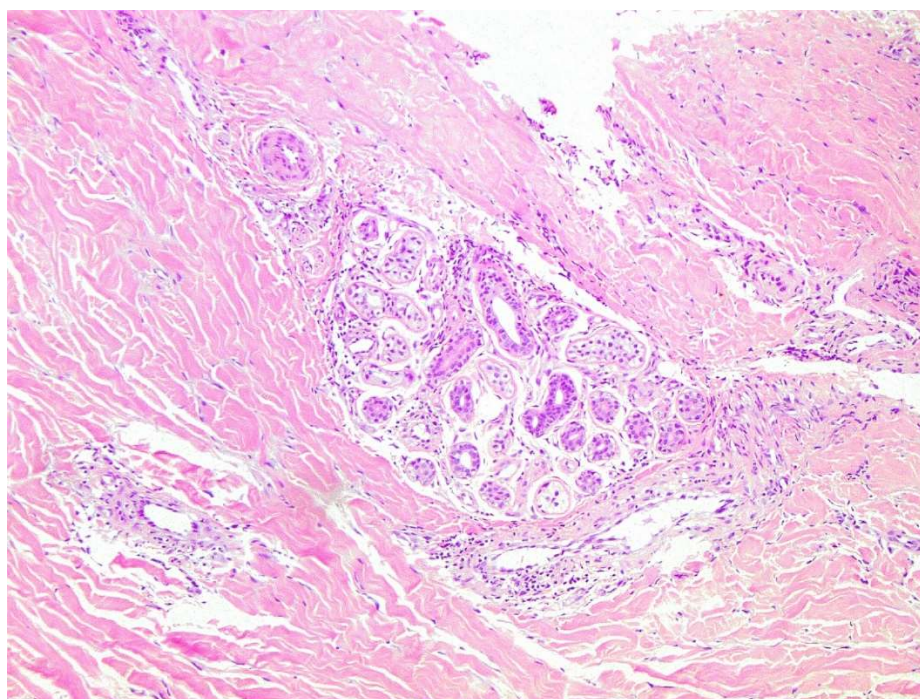


Рис. 3. Дерма с сохраненным строением и умеренными дистрофическими изменениями кожных дериватов: сальных, потовых желез. / Fig. 3. The dermis with a preserved structure and moderate dystrophic changes in the skin derivatives: sebaceous, sweat glands.

Волокна поперечнополосатой и гладкой мышечной ткани в виде гомогенных лент, построенных из клеток миоцитов с эозинофильной цитоплазмой, отсутствием в части из них ядер, исчезновением поперечной исчерченности волокон. В некоторых клетках имелось несколько ядер, что говорит о регенерации мышечной ткани. Отмечался межмышечный и межклеточный отек. На отдельных участках густая, расслаивающая, диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация, представленная скоплением большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов с примесью фибрина, эритроцитов (рис. 4). Наблюдались явления регенерации в виде скопления мышечных ядер, а также замещение мышечной ткани соединительной, с очагами дистрофического обызвествления, что также указывает на длительно текущие воспалительные процессы в тканях.

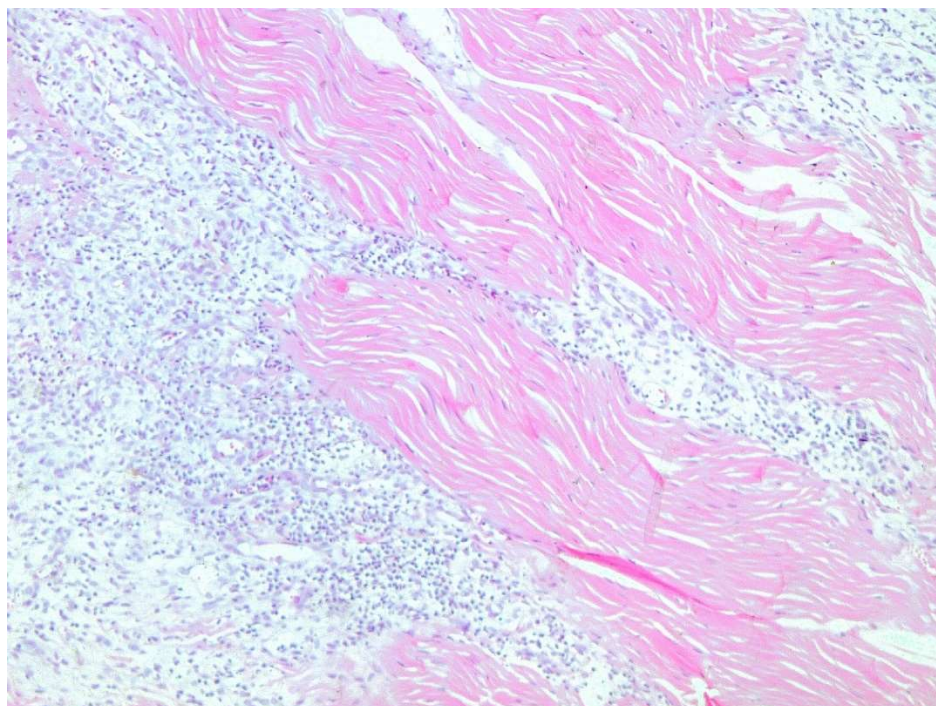


Рис. 4. Волокна поперечнополосатой мышечной ткани в виде гомогенных лент с исчезновением поперечной исчерченности волокон и расслаивающей, диффузно-очаговой воспалительной инфильтрацией. / Fig. 4. Fibers of striated muscle tissue in the form of homogeneous ribbons with the disappearance of transverse striation of fibers and delaminating, diffuse-focal inflammatory infiltration.

Выраженным изменениям при холодовой травме были подвержены кровеносные сосуды, что доказывает их высокую чувствительность к низким температурам. И именно сосудистые поражения являются причиной вторичных изменений в тканях зоны криодеструкции. Так, при изучении гистологических препаратов отмечалось утолщение стенок артерий за счет гипертрофии мышечной оболочки и эластических волокон, разрастание соединительной ткани, сужение просвета вплоть до полной облитерации его (рис. 5). Наряду с этим, наблюдалось резкое расширение сосудов, очаговая периваскулярная инфильтрация, представленная лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами. В просвете сосудов – распространенные тромбозы, представленные красными, гиалиновыми тромбами с явлениями организации, реканализации (рис. 6). Стенки вен также утолщены за счет разрастания эндотелия и врастания соединительной ткани в мышечную оболочку. Просвет выполнен красными тромбами.

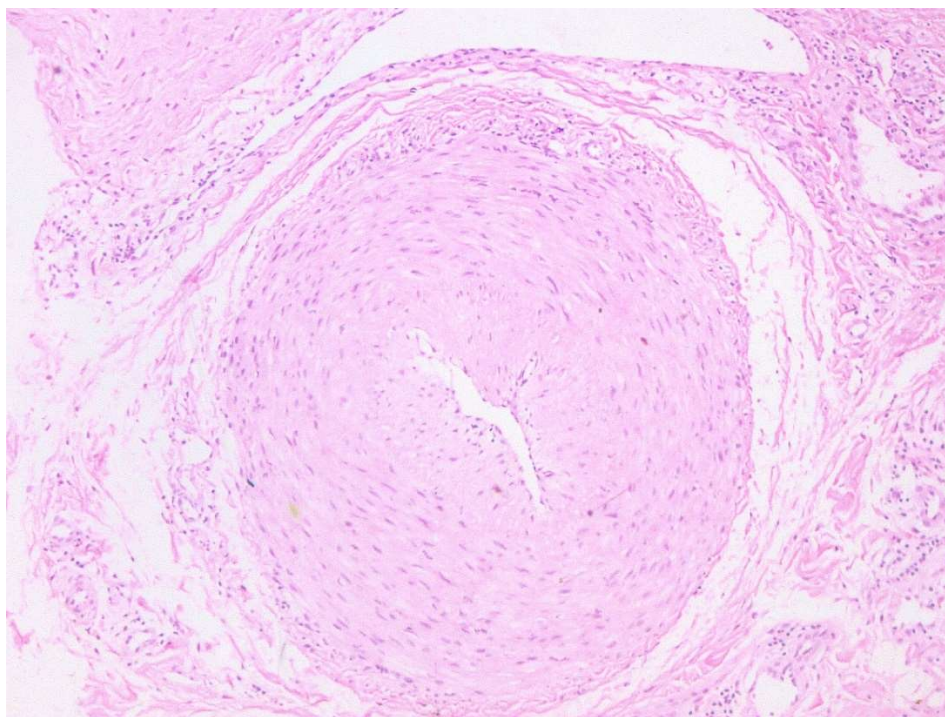


Рис. 5. Утолщение стенок артерий за счет гипертрофии мышечной оболочки и эластических волокон, разрастание соединительной ткани, резкое сужение просвета сосуда. / Fig. 5. Thickening of the artery walls due to hypertrophy of the muscle membrane and elastic fibers, growth of connective tissue, sharp narrowing of the vessel lumen.

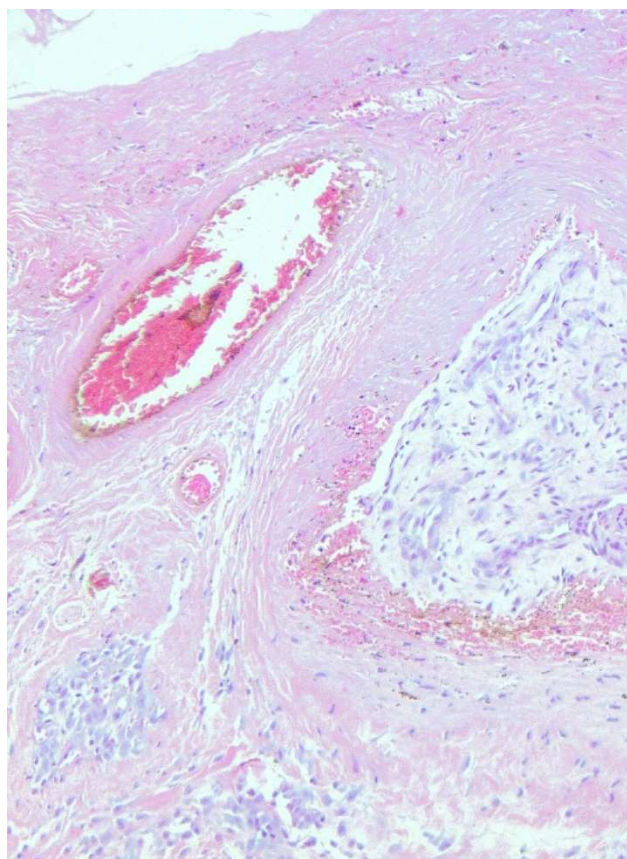


Рис. 6. В просвете сосудов – распространенные тромбозы, представленные красными, гиалиновыми тромбами. / Fig. 6. Common thrombosis in the lumen of the vessels, represented by red, hyaline thrombi.

При изучении периферических нервов кожи и мягких тканей отмечались минимальные дистрофические изменения, представленные скоплением лейкоцитов в эндоневрии, периневрии, а также в окружающей нервный ствол ткани (рис. 7).

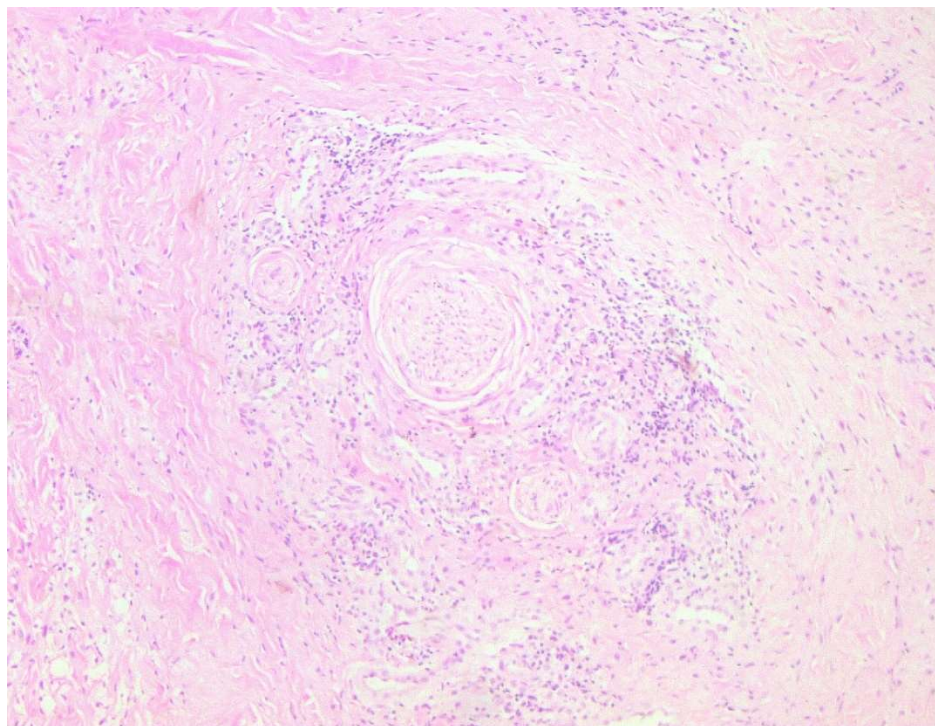


Рис. 7. Скопление лейкоцитов в эндо-, периневрии, а также в окружающей нервный ствол жировой ткани. / Fig. 7. Accumulation of white blood cells in the endo, perineurium, as well as in the adipose tissue surrounding the nerve trunk.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно судить о том, что наиболее чувствительными к действию холода являются кожа, мышечная, костная, хрящевая ткани, кровеносные сосуды. В этих структурах наблюдаются выраженные воспалительные, дистрофические, некротические изменения. Это связано с непосредственным действием низких температур на ткани, а также с поражением сосудов, сопровождающимся вторичным ишемическим повреждением вышеуказанных тканей, так как эндотелиальные клетки сосудов из-за высокой дифференцировки максимально чувствительны к любому повреждению [18]. Следовательно, описанные изменения являются необратимыми, так как сопровождаются некрозом тканей в связи с их потребностью в интенсивном кровоснабжении.

Менее чувствительны к действию холода оказались кожные дериваты и нервы, расположенные в дерме. Это связано с особенностями кровоснабжения кожи, которое осуществляется двумя артериальными и венозными сплетениями: поверхностными и глубокими. Поверхностный располагается в сосочках дермы, а глубокий – в гиподерме. В связи с этим, находящиеся между сплетениями сальные, потовые железы, волосяные фолликулы и нервы имеют скудное кровоснабжение и, следовательно, слабее подвергаются изменениям. В них наблюдаются очаговые дистрофические изменения, которые несут обратимый характер.

Особое место в развитии раневого процесса при отморожениях занимают сосудистые поражения. Среди механизмов развития деструкции при отморожениях важное место занимают процессы альтерации эндотелия с его дисфункцией [5]. Дисфункция эндотелия и, как следствие, нарушения гемостаза у пациентов с местной холодовой травмой сохраняются в течение длительного срока, что отражается в негативном течении раневого процесса и наличии трофических нарушений [4].

При отморожениях в стенках артерий в течение длительного времени поддерживается воспалительный процесс, вызванный повреждением эндотелия. И как следствие, развитие эндартериита, эндофлебита и тромбофлебита, что в свою очередь ведет к разрастанию соединительной ткани в стенках, сужению просвета сосудов, что еще больше усугубляет ишемию тканей зоны холодовой альтерации. Наличие распространенных тромбозов так же свидетельствует о повреждении эндотелия и нарушениях в системе гемостаза, что ведет к значительным сдвигам свертывающей системы крови, фибринолиза и нарушения тканевого обмена [6, 7].

Выводы.

1. Установлено, что при глубоких отморожениях конечностей наиболее подвержены изменениям кожа с подлежащими тканями, сосуды, костная, хрящевая ткани, в которых преобладают воспалительные, некротические процессы, склероз. Минимальные морфологические изменения наблюдаются в кожных дериватах (сальные, потовые железы, эпителий волосных влагалищ), сухожилиях, периферических нервах с преобладанием дистрофических изменений.
2. Выявлено, что ведущим патоморфологическим процессом в сосудах отмороженных конечностей является склероз сосудистой стенки, который обусловлен процессами эндартериита, эндофлебита и тромбофлебита.
3. Установлено, что важную роль в развитии деструктивных изменений в тканях при отморожениях играют распространенные тромбозы, результатом которых является тканевая гипоксия, вторичные морфологические изменения в тканях, обуславливающие тяжесть травмы.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

- 1) существенный вклад в научно-исследовательскую работу: забор материала, обработка, анализ микропрепаратов – Груздева О.С., Михайличенко М.И.
- 2) доработка или исправление рукописи – Шаповалов К.Г., Груздева О.С.
- 3) окончательное утверждение для публикации – Шаповалов К.Г.
- 4) ответственность за целостность всех частей рукописи – Груздева О.С.

Список литературы:

1. Алексеев А.А., Алексеев Р.З., Брегадзе А.А. Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации). (дата обращения 24.06.2021 г.). Режим доступа <http://combustiollog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-ilechenieotmorozhenij-2017.pdf>
2. Алексеев Р.З. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. 8 (1). 35–41.
3. Арьев Т.Я. Отморожение. Патологическая анатомия, патологическая физиология, патогенез, клиника, профилактика, лечение. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы. 1938.
4. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017. 23. (2). 88–102. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
5. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения. Московский хирургический журнал. 2011. 1. 42-48.

6. Винник Ю.С., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2014. 22. 31. 21–23.
7. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006. 8. 5-6. 745-753.
8. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. Медицина. 1991.
9. Груздева О.С. Патологическая анатомия отморожений. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 4. 137-144.
10. Котельников В.П. Отморожения / В.П. Котельников. – Москва: Медицина, 1988. ISBN 5-225-00163-7.
11. Мурадян Р.И., Смирнов С.В. Отморожения конечностей. М. Медицина, 1984.
12. Николаев В.М., Алексеев Р.З., Федорова С.А. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой. Якутский медицинский журнал 2018. 2. 62. 34-38.
13. Атлас термических поражений. В.А. Сизоненко, К.Г. Шаповалов, А.М. Мироманов, С.А. Сумин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
14. Сизоненко В.А. Холодовая травма. Чита: Экспресс-издательство. 2010.
15. Сизоненко В.А. Холодовая травма. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. 4. 98-101.
16. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. 16. 1. 63-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68.
17. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Бурдинский Е.Н. Изменения сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2008. 5. 67-68.
18. Эрдес Ш.Ф., Красненко С.О., Урумова М.М. Поражение суставов после отморожения (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (4). 515-518.

References:

1. Alekseev A.A., Alekseev R.Z., Bregadze A.A. Diagnosis and treatment of frostbite (clinical recommendations). (cited 2021 June 24). Available from: <http://combustiollog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-ilechenieotmorozenij-2017.pdf>. in Russian.
2. Alekseev R.Z. Prevention of the development of necrosis in frostbite with tissue glaciation. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015. 8 (1). 35–41. in Russian.
3. Aryev T.Ya. Frostbite. Pathological anatomy, pathological physiology, pathogenesis, clinic, prevention, treatment. Leningrad: State Publishing House of Medical Literature. 1938. in Russian.
4. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (review). Hypertension. 2017.23. (2). 88–102. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102. in Russian.
5. Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Yuryeva M.Yu., Teplyakova O.V. Local cold trauma: issues of pathogenesis, severity assessment and treatment. Moscow Surgical Journal. 2011. 1. 42-48. in Russian.
6. Vinnik Y.S., Yurieva M.Y., Teplyakova O.V., Salmina A.B., Tretyakova N.G. The value of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold injury. Russian medical journal. Medical review. 2014. 22. (31). 21–23. in Russian.
7. Vitkowsky Y.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion. Medical immunology. 2006. 8 (5-6). 745-753. in Russian.
8. Vikhriev B.S., Kichemasov S.H., Skvortsov Yu.R. Local cold lesions. Medicine. 1991. in Russian.
9. Gruzdeva O.S. Pathological anatomy of frostbite. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2020. 4. 137-144. in Russian.

10. Kotelnikov V.P. Frostbite / V.P. Kotelnikov. – Moscow: Medicine, 1988. ISBN 5-225-00163-7. in Russian.
11. Murazyan R.I., Smirnov S.V. Frostbite of the extremities. M. Meditsina, 1984. in Russian.
12. Nikolaev V.M., Alekseev R.Z., Fedorova S.A. Intensity of free radical oxidation of lipids in the body of patients with cold trauma. Yakut medical journal. 2018. 2 (62). 34–38. in Russian.
13. Atlas of thermal lesions. V.A. Sizonenko, K.G. Shapovalov, A.M. Miromanov, S.A. Sumin-Moscow: GEOTAR-Media, 2017. in Russian.
14. Sizonenko V.A. Cold trauma. Chita: Express Publishing House. 2010. in Russian.
15. Sizonenko V.A. Cold injury. Bulletin of the VSCC SB RAMS. 2007. 4. 98-101. in Russian.
16. Shapovalov K.G. Frostbite in the practice of an anesthesiologist-resuscitator. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2019. 16. 1. 63-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68. in Russian.
17. Shapovalov K.G., Sizonenko V.A., Burdinski E.N. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation in frostbite of the lower extremities. Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov. 2008. 5. 67–68. in Russian.
18. Erdes Sh.F., Krasnenko S.O., Urumova M.M. Joint damage after frostbite (case description). Scientific and practical rheumatology. 2018. 56 (4). 515-518. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_114
УДК 616.61-001-08-0 35-06:616-036.88

Дац А.В., Дац Л.С., Прокопчук С.В.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ
664079 г. микрорайон Юбилейный, 100, корп.4, г. Иркутск, Россия*

Цель исследования. Изучить структуру невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, выявить причины их возникновения и провести клиническую оценку качества обследования.

Материалы и методы. В статье представлен анализ качества обследования 55 пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, лабораторно подтвержденным (положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в районных и городских больницах.

Результаты. Всего выявили 306 невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в ОРИТ у 84% (46/55) пациентов. Установлены основные причины невыполнения рекомендаций по обследованию пациентов с COVID-19: недостатки организации, человеческий фактор, ограничение ресурсов и крайне-тяжелое течение коронавирусной инфекции. Недостатки организации заключались в отсутствии аппаратуры для проведения лучевой диагностики и лабораторного обследования. Ограничение ресурсов заключалось в отсутствии мест в ОРИТ при массовом поступлении пациентов. Крайне-тяжелое состояние пациентов не позволило провести компьютерную томографию легких с внутривенным контрастированием с целью своевременной диагностики и лечения ТЭЛА.

Выводы. Основные рекомендации по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 выполнены в 16% случаев, невыполнение рекомендаций не повлияло на исход заболевания в 13%, невыполнение рекомендаций могло привести к причинению предотвратимого вреда здоровью пациента в 71%.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, тяжелое течение, крайне-тяжелое течение коронавирусной инфекции, диагностика, оценка качества обследования

Dats A.V., Dats L.S., Prokopchuk S.V.

EVALUATION OF THE QUALITY OF EXAMINATION OF PATIENTS WHO HAVE DIED FROM THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk, Russia, 664049

The aim of the research: To study the structure of the outstanding recommendations for the examination of patients with coronavirus infection COVID-19, to identify the causes of their occurrence and to conduct a clinical assessment of the quality of the examination.

Materials and methods. The article presents an analysis of the quality of examination of 55 patients with severe and extremely severe COVID-19 with laboratory-confirmed COVID-19 (the presence of SARS-CoV-2 RNA using nucleic acid amplification methods) who died from the novel coronavirus infection COVID-19 in intensive care units of district hospitals.

The results. A total of 306 outstanding recommendations were identified to screen patients with novel coronavirus infection COVID19 in the ICU in 84% (46/55) of patients. The main reasons for the failure to implement the recommendations for the examination of patients with COVID-19 have been identified: shortcomings of the organization, the human factor, resource limitations extremely severe course of

coronavirus infection. The disadvantages of the organization were the lack of equipment for radiation diagnostics and laboratory examination. The limitation of resources was the lack of places in the ICU with a mass influx of patients. The extremely serious condition of the patients did not allow for computed tomography of the lungs with intravenous contrast in order to timely diagnose and treat PE.

Conclusion. *The main recommendations for the examination of patients with the new coronavirus infection COVID19 were implemented in 16% of cases, non-compliance with the recommendations did not affect the outcome of the disease in 13%, non-compliance with the recommendations could lead to causing preventable harm to the patient's health in 71%.*

Key words: *coronavirus infection, severe course, extremely severe course of coronavirus infection, diagnosis, evaluation of the quality of the examination*

По данным центра ресурсов по коронавирусу Университета Джонса Хопкинса, общее число заразившихся коронавирусом в мире к 20.06.2021 г. составило более 178,26 млн человек и 3,86 млн человек умерли [1]. Первый случай COVID-19 в России был зарегистрирован 31.01.2020, с тех пор в стране к 20.06.2021 г. зарегистрировано более 5,23 млн случаев заболевания и 126 726 случаев смерти [1].

К факторам риска быстрого ухудшения состояния, тяжелых проявлений и повышенной летальности относятся пожилой возраст (> 60 лет), сопутствующие неинфекционные заболевания, такие как диабет, гипертония, болезни сердца, хронические заболевания легких, цереброваскулярные заболевания, хронические заболевания почек, иммуносупрессия и активный рак [2, 3, 4]. Повышение уровня воспалительных маркеров в сыворотке крови, таких как С-реактивный белок, ферритин, скорость оседания эритроцитов, D-димер, фибриноген и лактатдегидрогеназа, является прогностическим фактором последующего критического состояния и летальности пациентов с COVID-19 [5]. Летальность при новой коронавирусной инфекции также зависит от своевременной диагностики и лечения возникших осложнений, а также от других факторов, многие из которых остаются неизвестными. Анализ показателей летальности помогает установить факторы риска и оценить качество медицинской помощи.

По данным ВОЗ, к основным составляющим определения качества медицинской помощи относятся эффективность, безопасность, ориентированность на человека, своевременность, справедливость, комплексность, затратоэффективность [6]. Эффективность означает предоставление услуг здравоохранения, основанных на доказательной медицине, тем, кто нуждается в таких услугах. Безопасность предполагает недопущение причинения вреда людям, которым оказывается медицинская помощь. Всемирная организация здравоохранения определяет причинение вреда пациенту как нарушение структуры и/или функции тела, возникающие в результате оказания медицинской помощи, а не основного заболевания или травмы, и может быть физическим, социальным или психологическим (например, болезнь, травма, страдание, инвалидность и смерть) [6]. Неотложной и серьезной проблемой общественного здравоохранения является безопасность пациентов при оказании медицинской помощи. По данным ВОЗ, ежегодно недопустимое количество пациентов получают повреждения или умирают из-за небезопасной и некачественной медицинской помощи [7]. Согласно данным ВОЗ, одной из 10 ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире является причинение вреда пациенту при оказании медицинской помощи. Также сообщается, что у одного из 10 госпитализированных пациентов регистрируется причинение вреда при оказании медицинской помощи, причем по крайней мере в 50% случаев его можно предотвратить [7].

Своевременное обследование и применение эффективных и безопасных методов поддерживающей терапии, проводимой согласно рекомендациям, является главным в оказании медицинской помощи пациентам с тяжелым течением COVID-19. В ходе проверок Росздравнадзором выполнения Требований Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (03.06.2020)» выявлены нарушения алгоритмов обследования пациентов с подозрением на COVID-19 в 70 субъектах РФ. В период пандемии новой

коронавирусной инфекции COVID-19 увеличилось количество обращений граждан в Росздравнадзор по вопросам качества оказания медицинской помощи на 39% [8].

Цель исследования. Изучить структуру невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), выявить причины их возникновения и провести клиническую оценку качества обследования.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили карты стационарных больных и экспертизы качества медицинской помощи 55 пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, лабораторно подтвержденным (положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), умерших в районных и городских больницах Иркутской области в период с 1 октября по 31 декабря 2020.

Экспертизу качества оказания медицинской помощи проводили на основании статьи 64 Федерального закона РФ № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 17.03.18) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9]. Для оценки качества оказания медицинской помощи использованы Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 8 (03.09.2020) и 9 версии (26.10.2020) [10, 11]. Для оценки влияния невыполнения рекомендаций на исход заболевания использован Приказ ФФОМС от 28.02.2019 N 36 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» [12]. В приложении 8 к данному приказу определены коды нарушений обследования, которые не влияют на состояние здоровья пациента (3.2.1), приводят к ухудшению состояния здоровья (3.2.3) или к летальному исходу (3.2.5). Коды нарушений обследования 3.2.3 и 3.2.5 соответствуют определению ВОЗ «причинение вреда пациенту» [6].

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica» 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные – в виде абсолютных (количество больных) и относительных (процент от количества больных) величин. Относительную частоту каждой из невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов рассчитывали в зависимости от клинической ситуации.

Общая клиническая характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значения показателей
Общие	
Всего поступило в ОРИТ количество пациентов, n	55
Демографические характеристики	
Возраст, (годы), $M \pm SD$	62,5 $\pm$ 12,5
Мужчины, n (%)	33 (60,0)
Симптомы до поступления в ОРИТ, n (%)	
Кашель	48 (87,3)
Лихорадка	45 (81,8)
Одышка	42 (76,4)
Диарея	5 (9)
Тошнота или рвота	8 (14,5)
Миалгия или артралгия	11 (20)
Нарушение жизненно важных функций в день поступления в ОРИТ, n (%)	
Острое снижение сознания до 13 и менее баллов по шкале комы Глазго	11 (20)
Гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$)	55 (100)
Артериальная гипотония (Систолическое АД < 90 мм рт. ст.)	8 (14,5)
Сопутствующие заболевания n (%)	
Артериальная гипертензия	25 (45,5)

Ишемическая болезнь сердца	23 (41,8)
Хроническая сердечная недостаточность	18 (32,7)
Сахарный диабет, инсулинозависимый	13 (23,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (3,6)
Бронхиальная астма	3 (5,5)
Хроническая болезнь почек	5 (9,1)
Хроническая болезнь печени	2 (3,6)
Алкоголизм	4 (7,3)
ВИЧ / СПИД	2 (3,6)
Всего	47 (85,5)

Средний возраст (SD) составил 62,5 (12,5) лет, 60% из них – мужчины. Наиболее частые симптомы до поступления в ОРИТ: кашель (87,3%), лихорадка (81,8%) и одышка (76,4%). У всех пациентов при поступлении в ОРИТ отмечалась гипоксемия; артериальная гипотония наблюдалась у 14,5%, острое снижение сознания до 13 и менее баллов по шкале комы Глазго – у 20%. Всего 47 пациентов (85,5%) имели сопутствующие заболевания, включая гипертонию (45,5%), ишемическую болезнь сердца (41,8%), сахарный диабет (23,6%).

Результаты и обсуждение. Для клинической оценки качества обследования выявили структуру и частоту невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, установили причины невыполнения рекомендаций и провели клиническую оценку качества обследования. В таблице 2 представлена структура невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Таблица 2

Структура невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в ОРИТ

Невыполненные рекомендации	Всего, n
Мониторинг газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови при проведении ИВЛ	42
Мониторинг газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови	12
Оценка периферической микроциркуляции (температуры кожи, времени наполнения капилляров и уровня лактата)	35
При шоке оценка ответа на волевическую нагрузку показателей гемодинамики, сатурации артериальной крови и лактата*	18
Оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA	26
Мониторинг суточного гидробаланса	15
Выполнение клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы при тяжелом течении ежедневно и по показаниям	34
Кратность определения D-димера, при тяжелом течении – ежедневно.	34
Определение прокальцитонина, МВ-фракции креатинкиназы, тропонина	23
Проведение культурального исследования и/или ПЦР-диагностики на бактериальные респираторные инфекции нижних дыхательных путей	38
Выполнение компьютерной томографии и/или рентгенография органов грудной клетки (не реже одного раза в 7 дней)	7
Выполнение компьютерной томографии с внутривенным контрастированием при подозрении на ТЭЛА, (с учетом пользы/риска)	10
УЗИ сосудов нижних конечностей с целью диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей	10
Электрокардиография в стандартных отведениях	2
Всего	306

Примечание: *При шоке оценка ответа на волевическую нагрузку по динамике ЧСС, АД, температуре кожи, времени наполнения капилляров, ЧД, сатурации артериальной крови, диурезу, лактату, а также у пациентов на ИВЛ дополнительно – по изменчивости пульсового давления.

Всего выявили 306 невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в ОРИТ у 84% (46/55) пациентов. При проведении ИВЛ не исследованы газы артериальной крови в 76,4% (42/55) случаев, венозной крови – в 21,8% (12/55). У всех пациентов в период пребывания в ОРИТ не определялся показатель PaO_2/FiO_2 или SpO_2/FiO_2 . В исследовании Gupta S. et al. (2020) установлено, что показатели PaO_2/FiO_2 при поступлении в ОИТ отсутствовали у 273 из 1 494 пациентов (18,3%) [3].

Не учитывались неощутимые потери жидкости, постоянная оценка суточного баланса жидкости не проводилась в 27% (15/55) случаев. Не оценивался кумулятивный гидробаланс у пациентов с полиорганной недостаточностью. При шоке не определялся ответ на волевическую нагрузку по динамике ЧСС, АД, температуре кожи, времени наполнения капилляров, ЧД, сатурации артериальной крови, диурезу и лактату в 90% (18/20). Оценка органной недостаточности по шкале SOFA не проведена в 47% (26/55) случаев.

Электрокардиография в стандартных отведениях не проведена в 4% (2/55) случаев, при этом в 30% (16/53) случаев не проведена расшифровка и анализ электрокардиограммы, в 49% (26/53) случаев не проведено измерение интервала QTc. Лабораторная диагностика на бактериальные респираторные инфекции не выполнена в 69,1% (38/55) случаев, при этом ПЦР-диагностика на респираторные вирусы и туберкулез не проводилась.

В исследовании 85 летальных случаев COVID-19, проведенном в двух больницах Ухани в период с 9 января 2020 года по 15 февраля 2020 года, установлено, что КТ грудной клетки при поступлении была проведена 94% (80/85) пациентам, бактериологическое исследование мокроты проведено только в 17,6% (15/85) случаев, пациенты обследованы на грипп А в 25,9% (22/85), 19 пациентов – на грипп В – 22,4% (19/85), тестирование на микоплазму проведено у 34 (40%) пациентов, на хламидии – у 35 (41,2%) пациентов [13].

Проведенный анализ невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, указанных в таблице 2, позволил установить основные причины их возникновения, рис. 1.

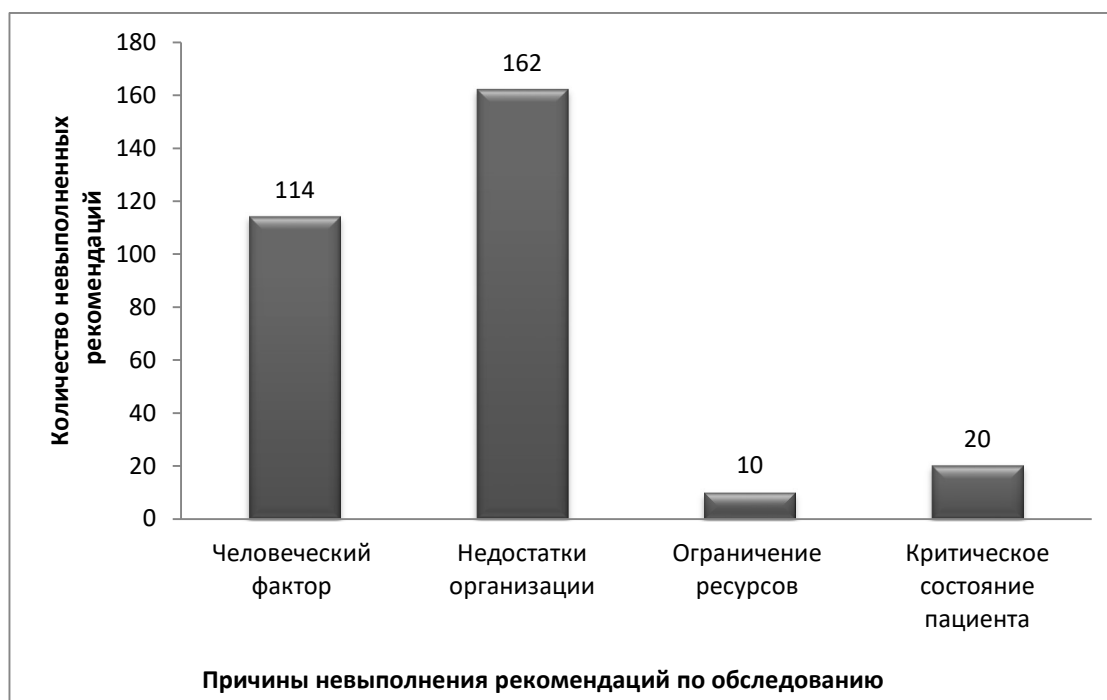


Рис. 1. Причины невыполнения рекомендаций по обследованию пациентов с COVID-19.

Причины невыполнения рекомендаций по обследованию пациентов с COVID-19 были обусловлены недостатками организации в 53% (162/306) случаев, человеческим фактором – в

37% (114/306), ограничением ресурсов – в 3% (10/306) и крайне-тяжелым течением болезни (с учетом пользы/риска) в - 7% (20/306).

Недостатки организации заключались в отсутствии аппаратуры для проведения КТ легких и определения газового состава артериальной и венозной крови у пациентов, а также в отсутствии возможности исследования на маркеры воспаления, бактериологического и вирусологического исследования.

Ограничение ресурсов заключалось в отсутствии мест в ОРИТ при массовом поступлении пациентов. Нестабильность гемодинамики пациентов с подозрением на ТЭЛА не позволило провести компьютерную томографию легких с внутривенным контрастированием и УЗИ сосудов нижних конечностей.

Клиническую оценку качества обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 проводили в зависимости от выполнения основных рекомендаций и влияния невыполнения рекомендаций на исход заболевания (Рис. 2).

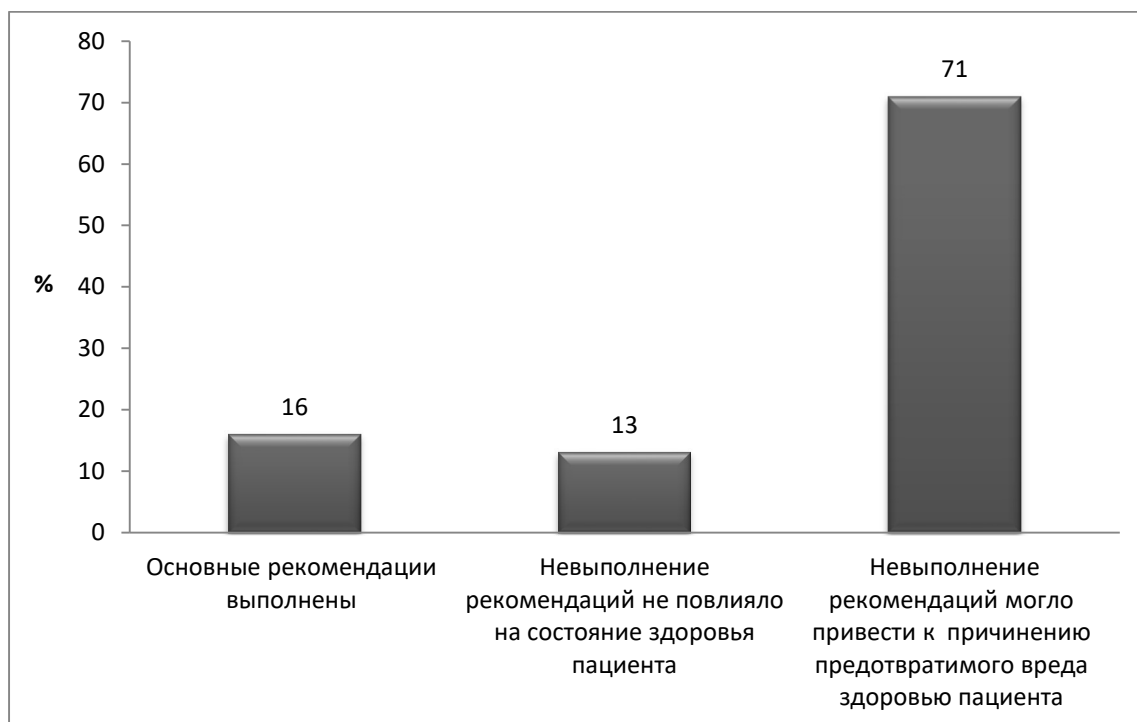


Рис. 2 Клиническая оценка качества обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Установлено, что основные рекомендации по обследованию пациентов с COVID-19 выполнены в 16% (9/55) случаев, невыполнение рекомендаций не повлияло на исход заболевания в 13% (7/55), невыполнение рекомендаций могло привести к причинению предотвратимого вреда здоровью пациента в 71% (39/55).

Изучение структуры невыполненных рекомендаций по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволило выявить причины их возникновения и провести клиническую оценку качества обследования. Установлены основные причины невыполнения рекомендаций: недостатки организации, человеческий фактор, ограничение ресурсов и крайне-тяжелое течение болезни. Недостатки организации заключались в отсутствии аппаратуры для проведения лучевой диагностики и лабораторного обследования. Ограничение ресурсов заключалось в отсутствии мест в ОРИТ при массовом поступлении пациентов. Крайне-тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 не позволило провести компьютерную томографию легких с внутривенным контрастированием с целью своевременной диагностики и лечения ТЭЛА.

Выводы. Причины невыполнения рекомендаций по обследованию пациентов с COVID-19 были обусловлены: недостатками организации – в 53% (162/306), человеческим

фактором – в 37% (114/306), ограничением ресурсов – в 3% (10/306) и крайне-тяжелым течением болезни (с учетом пользы/риска) – в 7% (20/306) случаев. Основные рекомендации по обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 выполнены в 16% случаев, невыполнение рекомендаций не повлияло на исход заболевания в 13%, невыполнение рекомендаций могло привести к причинению предотвратимого вреда здоровью пациента в 71%.

Сведения о вкладе в работу каждого автора:

Дац А.В. – 60% (сбор информации, написание, анализ результатов).

Дац Л.С. – 30% (сбор информации, оформление, перевод).

Прокопчук С.В. – 10% (участие в сборе информации).

1. Исследование никем не финансировалось.
2. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The Johns Hopkins 30-minute COVID-19 briefing. <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Gupta S., Hayek S.S., Wang W., et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-1446. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596
4. Zhou, F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1763–70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
6. Руководство по национальной политике и стратегии в области качества. ВОЗ. 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278964/9789244565568-rus.pdf?ua=1>.
7. WHO. Patient safety. Burden of patient harm. https://www.who.int/health-topics/patient-safety#tab=tab_2.
8. Самойлова А.В. Деятельность Росздравнадзора в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. – Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 4. – С. 23-31. DOI: <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-23-31>.
9. Федеральный закон РФ № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 17.03.18). «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 64 «Экспертиза качества медицинской помощи» (Электронный ресурс). URL: <https://fzakon.ru/laws/federalnyy-zakon-ot-21.11.2011-n-323-fz/statya-64>.
10. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 8 (03.09.2020)». http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v8.pdf.
11. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9 (26.10.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
12. Приказ ФФОМС от 28.02.2019 N 36 "Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию" (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327064/.

13. Du Yi., Tu L., Zhu P. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am. j. Resp and Crit care med.* 2020; 201; 11doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC. PubMed: 32242738.

References

1. The Johns Hopkins 30-minute COVID19 briefing. <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, et all. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Gupta S., Hayek S.S., Wang W., et all. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (11): 1436-1446. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.
4. Zhou, F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1763–70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
6. Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care. WHO. 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278964/9789244565568-rus.pdf?ua=1>.
7. WHO. Patient safety. Burden of patient harm. https://www.who.int/health-topics/patient-safety#tab=tab_2.
8. Samoilova A.V. Roszdravnadzor activities during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2020. Vol. 4. P. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-23-31>.
9. Federal Law No. 323-FZ dated 21.11.2011 (as amended on 17.03.18) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation", Article 64. [In Russ.] URL: <https://fzakon.ru/laws/federalnyy-zakon-ot-21.11.2011-n-323-fz/statya-64/>
10. Temporary Methodical Recommendations of the Russian Ministry of Health "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)" Version 8 (03.09.2020). [In Russ.] URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v8.pdf
11. Temporary Methodical Recommendations of the Russian Ministry of Health "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)" Version 9 (26.10.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
12. Order of the FFOMS dated 28.02.2019 No. 36 "On Approval of the Procedure for Organizing and Conducting Control of volumes, Terms, Quality and Conditions for the Provision of Medical Care for Compulsory Medical Insurance" [In Russ.] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327064/.
13. Du Yi., Tu L., Zhu P. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am. j. Resp and Crit care med.* 2020; 201; 11doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC. PubMed: 32242738.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_122

УДК 616.12-008

Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Емельянова О.Н., Серкин М.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования: оценить глобальную продольную деформацию левого желудочка и признаки нарушения функции эндотелия при нарушении диастолического расслабления левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Обследован 221 больной с гипертонической болезнью 1-2 стадии (103 женщины и 118 мужчин), средний возраст – $42 \pm 9,4$ года. Контрольную группу составили 86 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Материалом для генетического исследования послужили 307 образцов ДНК. Проводилась полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации. Изучали частоту генотипов синтазы окиси азота 3 типа в гене NOS3 C786E. Содержание эндотелина изучали с помощью набора для ИФА фирмы Eagle Biosciences. Inc. Определяли глобальную деформацию методом не-доплеровского режима серошкальной деформации.

Результаты. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением расслабления левого желудочка генотип СС синтазы оксида азота встречался в 2 раза чаще, чем у здоровых лиц и в 1,5 раза чаще, чем у пациентов с гипертонической болезнью без диастолической дисфункции ($p=0,0076$ и $p=0,0042$, соответственно). Количество нитритов и нитратов было меньше в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 52 % по сравнению с контролем и на 13% по сравнению с группой больных без ДД. Эти изменения взаимосвязаны со снижением глобальной продольной деформации левого желудочка. При проведении корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO3 ($r=0,64$, $p=0,004$), выявлено наличие умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между индексом ММЛЖ и концентрацией NO2 ($r=0,54$, $p=0,047$).

Вывод. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы выявлено нарушение функции эндотелия, взаимосвязанное со снижением глобальной деформации левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, диастолическая дисфункция, глобальная деформация левого желудочка, нитриты и нитраты, генетический полиморфизм синтазы азота

Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Emelyanova O.N., Serkin M.A.

RELATIONSHIP BETWEEN IMPAIRED GLOBAL LEFT VENTRICULAR DEFORMITY AND NITROXIDE-PRODUCING ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, 672000

Summary. One of the mechanisms of development of heart failure in patients with hypertension with impaired relaxation of the left ventricle is a change in the nitroxide-producing function of the endothelium.

Objective: to study the global longitudinal deformation of the left ventricle and signs of endothelial dysfunction in violation of diastolic relaxation of the left ventricle in patients with hypertension.

Materials and methods. 221 patients with stage 1-2 hypertension (103 women and 118 men) were examined, the average age was 42 ± 9.4 years. The control group consisted of 86 healthy individuals. The material for the genetic study was 221 DNA samples. A polymerase chain reaction was performed with the detection of the amplification product. The frequency of genotypes of nitric oxide synthase type 3 in the NOS3 C786E gene was studied. The endothelin content was studied using an ELISA kit from Eagle Biosciences. Inc. The global deformation was determined by the method of non-Doppler mode of gray-scale deformation.

Results. In patients with hypertension in combination with impaired relaxation of the left ventricle, the genotype of SS nitrogen synthase was 2 times more common than in healthy individuals and 1.5 times more common than in patients with hypertension without diastolic dysfunction ($p=0.0076$ and $p=0.0042$,

respectively). The amount of nitrites and nitrates was lower in the group of patients with hypertension in combination with diastolic dysfunction by 52% compared to the control and by 13% compared to the group of patients without DD. These changes are interrelated with a decrease in the global longitudinal deformation of the left ventricle. The correlation analysis revealed a moderate negative relationship between the global longitudinal deformation of the left ventricle and the content of NO₃ ($r=0.64$, $p=0.004$), the presence of a moderate negative correlation between the MMLF index and the concentration of NO₂ ($r=0.54$, $p=0.047$).

Conclusion. In patients with hypertension, in combination with a violation of diastole, a decrease in the function of the endothelium was revealed, which is interrelated with a decrease in the global deformation of the left ventricle.

Key words: essential hypertension, diastolic dysfunction, global deformity of the left ventricle, nitrites and nitrates, genetic polymorphism of nitrogen synthase

В настоящее время интерес исследователей вызывают изменения продольной деформации миокарда левого желудочка при гипертонической болезни [1]. Снижение глобального продольного стрейна является наиболее ранним признаком систолической дисфункции левого желудочка сердца, которая выявляется с помощью более чувствительной методики, чем определение фракции выброса левого желудочка. Это связано с тем, что глобальная систолическая функция левого желудочка сердца долгое время остается ненарушенной на фоне появления небольших участков миокарда, которые сокращаются хуже. Так происходит при формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Есть мнение, что увеличение постнагрузки при гипертонической болезни снижает продольную деформацию [2]. Однако механизмы деформации миокарда левого желудочка при формировании диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью до конца не изучены.

У большинства больных регистрируется нарушение функции эндотелия, в регуляции которой участвует эндотелиальная синтаза азота [2, 3]. Установлено, что генетический полиморфизм эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа в регуляторной области этого гена с заменой азотистого основания тимина (Т) на цитозин (С) существенно понижает экспрессию гена NOS3[3]. Эндотелий является регулятором всей сердечно-сосудистой системы, оказывая влияние на вазомоторную функцию. Данное нарушение играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии [4]. Многие исследователи отмечают значимое повышение артериального давления при снижении содержания оксида азота с дальнейшим развитием гипертонической болезни [5, 6].

В норме, при снижении способности сосудистой стенки к дилатации, происходит усиление констрикции различных участков сосудистого русла. Это приводит к увеличению напряжения сдвига, который стимулирует выработку NO и эндотелин-1 через эндотелиальный гликокаликс. Далее диаметр сосуда увеличивается, и напряжение сдвига уменьшается [7]. При гипертонической болезни этот механизм нарушается и напряжение сдвига нарастает, увеличивается нагрузка на левый желудочек сердца, вызывая его гипертрофию с последующим нарушением расслабления [8]. Кроме того, при дисфункции эндотелия активируется свертывающая система крови, возникает микротромбоз, что также способствует нарушению микроциркуляции и прогрессированию эндотелиального дисбаланса [7].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия взаимно усиливают и отягощают друг друга. Формируется «порочный круг», когда увеличение напряжения сосудистого сдвига приводит к вазоконстрикции. Последняя, в свою очередь, способствует увеличению уровня артериального давления, нарастанию гипертрофии левого желудочка и формированию атеросклеротической бляшки [9]. Этот процесс сопровождается выраженными нарушениями сигнальных функций клеток эндотелия [10]. Торможение экспрессии и активности eNOS при гипертонической болезни, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия, TNF, интерлейкин 1 β , ЛПНП, активные формы кислорода, эндогенные ингибиторы eNOS и

др. Может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS — гена у больных гипертонической болезнью еще до начальных проявлений болезни [7].

У больных гипертонической болезнью выявляется эндотелиальная дисфункция, в которой основную роль играет образующийся пероксинитрит, продолжает поддерживаться и другими патогенетическими взаимодействиями. В связи с этим, ранняя диагностика дисфункции эндотелия будет способствовать выявлению группы больных гипертонической болезнью, у которых есть вероятность нарушения деформации и расслабления левого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности.

Цель исследования: оценить глобальную продольную деформацию левого желудочка и признаки нарушения функции эндотелия при нарушении диастолического расслабления левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Обследованы 221 больной (103 женщины и 118 мужчин) с гипертонической болезнью 1-2 стадии, наблюдающиеся в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы станции Чита П. Средний возраст больных составил $42 \pm 9,4$ года. Диагноз верифицировали на основании тщательного анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ЭКГ по общепринятым методикам.

У всех пациентов взяты пробы крови с последующим выделением ДНК и проведением генетического обследования. Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (PCR-rt), либо электрофорезом в агарозном геле на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. В работе использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс». Изучали частоту генотипов синтазы окиси азота 3 в гене NOS3 -786 T>C; (C786T). Содержание нитритов и нитратов определяли по методу Голикова П. (2000 г.). Содержание эндотелина изучали с помощью набора для ИФА фирмы Eagle Biosciences. Inc. Концентрацию альдостерона определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание NP-proBNP в сыворотке крови изучали методом электрофореза в амидном геле в присутствии додецилсульфата натрия.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «VIVIDE 95», мультислотным (1,5-4,6 МГц) матричным датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли конечный диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР) левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле «Cube», индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ). Объемные показатели левого желудочка и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объема левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела [4]. ДФ ЛЖ также оценивали с помощью импульсволнового режима доплеровской визуализации тканей, проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость E_m , отношение E/E_m [11]. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным. У всех пациентов оценивали диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ в соответствии со старыми рекомендациями АОЭ/ЕАССВ-2016. В соответствии с этими рекомендациями, для суждения о наличии диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ оценивали критерии: отношение $E/E_m > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца МК $E_m < 7$ см/с, латерального $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия $> 34 \text{ мл/м}^2$, максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1

признака устанавливали нормальную ДФ ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат. Глобальную продольную деформацию и скорость деформации миокарда ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна.

Исследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ДД ЛЖ: с нормальной (группа 1; $n=125$, 59,3%) или нарушенной диастолической функцией (группа 2; $n=96$, 40,7%). В контрольную группу (группа 3) вошли 86 здоровых лиц (42 женщины и 44 мужчины, средний возраст – $38 \pm 5,4$ год) без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Критерии исключения из исследования: ИБС, сахарный диабет, симптоматические артериальные гипертензии. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА 31 января 2017 года № протокола – 83, у каждого пациента получено добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все количественные признаки в нашем исследовании были распределены ненормально, поэтому при сравнении показателей использовался критерий Манна-Уитни. При парном сравнении частот генотипов и аллелей в исследуемых группах и контроле использовался критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводился с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Для анализа взаимосвязи нарушений расслабления миокарда и нарушений функции эндотелия нами проанализированы мутации в гене NOS3 -786 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

Таблица 1

Распределения генотипов гена NOS 3-786 T>C у больных гипертонической болезнью, с диастолической дисфункцией и здоровых лиц.

Геноти- пы в гене NOS3 - 786 T>C	ГБ без ДД ЛЖ n=125				p= 0,54	ГБ с ДД ЛЖ n=96				p= 0,68	Контроль n=86				p= 0,89
	Наблюдае- мые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдае- мые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдае- мые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	23	18,4	25,1	20,1		12	12,5	9,3	9,8		69	80,2	68,6	79,7	
ТС	68	54,4	62,0	49,6		36	37,5	41,3	42,9		15	17,4	16,4	19,1	
СС	34	27,2	37,9	30,3		48	50	45,4	47,3		2	2,3	1,0	1,2	

При сравнении ожидаемых частот с полученными данными статистически значимых различий не выявлено в обеих группах (таб. 1).

Генотип СС синтазы оксида азота 3 типа, являющийся, как показали Shimbo D, Muntner P, Mann D. с соавт., наиболее неблагоприятным для нарушения функции эндотелия [7], выявлен у 26% пациентов с гипертонической болезнью без нарушений диастолы и у 50% пациентов с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ ($p=0,037$). Гетерозиготы (ТС) были определены у 56% пациентов 1 группы и у 40% больных 2 группы. При этом, в контрольной группе отмечалось преобладание благоприятной гомозиготы ТТ (83%). Этот

показатель был на 61,8% выше, чем у пациентов 1 группы, и на 67,7% выше, чем у больных 2 группы ($p=0,0076$ и $p=0,0042$ соответственно).

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов NO-синтазы у больных гипертонической болезнью

Полиморфизм	Генотип	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	ГБ с ДД ЛЖ (n=96)	Контроль (n=86)	χ^2	p
NOS3 -786 T>C	T/T	0,18 (n=23)	0,10 (n=12)	0,83 (n=69)	12,53	0,012
	T/C	0,56 (n=68)	0,40 (n=36)	0,12 (n=15)		
	C/C	0,26 (n=34)	0,50 (n=48)	0,05 (n=2)		

Таблица 3

Содержание в крови нитратов и нитритов у больных с гипертонической болезнью

Обследуемые группы	Содержание NOx, мкмоль/л	Содержание NO ₂ , мкмоль/л	Содержание NO ₃ , мкмоль/л
Контроль	19,2 [16,4-21,8]	13 [10,3-17,2]	6,2 [4,2-8,9]
ГБ без ДД ЛЖ	18,7 [15,4-19,2] * $p=0,002$, ** $p=0,001$	12,1 [9,7-16,3] * $p=0,001$, ** $p=0,005$	6,6 [6,0-7,1] * $p=0,001$, ** $p=0,002$
ГБ с ДД ЛЖ	5,7 [4,5-8,2] * $p=0,001$, ** $p=0,003$	3 [1,6-5,7] * $p=0,007$, ** $p=0,0021$	2 [0,3-4,9] * $p=0,002$, ** $p=0,003$

Примечание: * – по сравнению с контролем, ** по сравнению с больными ГБ без нарушения диастолы.

Как показано в таблице 3, количество нитратов и нитритов существенно отличалось в группах больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ. Так, содержание нитратов в группе пациентов, у которых выявлены нарушения диастолического наполнения, было на 52% ниже по сравнению с контролем ($p=0,007$) и на 13% ниже по сравнению с больными с сохраненной функцией диастолы ($p=0,0021$). Наши данные согласуются с результатами других исследований, где показано прогрессирующее нарушение нитроксидапродуцирующей функции эндотелия у больных гипертонической болезнью [7]. Содержание нитритов имело схожие отличия. Так, в группе с ГБ в сочетании с ДД данный показатель был на 69,1% ниже контрольной группы и на 67% ниже уровня данного показателя у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы.

Также нами исследованы некоторые эхокардиографические и биохимические показатели у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения диастолической функции левого желудочка (таб. 4).

Таблица 4.

Некоторые эхокардиографические и биохимические показатели у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения диастолической функции левого желудочка (Me [P25-P75])

Показатели,	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	Пациенты с ГБ в сочетании с ДД (n=96)
Толщина ЗСЛЖ, мм	7,74 [4,1-8]	9,73 [6,3-11,2] * $p=0,039$	11,06 [7,4-13,8] ** $p=0,048$
Индекс ММЛЖ, г/м ²	76,48 [64,4-80,9]	81,69 [66,2-87,8] * $p=0,008$	93,9 [79,3-98,7] * $p=0,034$
ФВ ЛЖ по Simpson, %	64,6 [56,2-75,6]	65,5 [57,6-77,9]	64,7 [57,6-68,3]
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	21,86 [18,4-23,1]	16,9 [14,2-18,7] * $p=0,001$	12,96 [11,5-15,4] * $p=0,032$, ** $p=0,047$
Альдостерон, пг/мл	31,65 [25,7-33,5]	32,56 [27,6-41,3] * $p=0,001$	69,12 [59,7-76,1] * $p=0,003$, ** $p=0,009$
Эндотелин, фмоль/мл	2,69 [1,5-3,4]	2,08 [2,1-4,5]	2,48 [1,7-3,2]
proBNP пг/мл	113,78 [105,7-123,7]	123,8 [106,4-143,8] * $p=0,001$	120,54 [117,2-153,4] * $p=0,001$

Примечание: ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – по сравнению с контролем, ** по сравнению с больными ГБ без нарушения диастолы.

В группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией толщина задней стенки левого желудочка была на 29,6% больше, чем в группе здоровых лиц ($p=0,039$) и на 12,1% больше, чем в группе больных без ДД ЛЖ ($p=0,048$).

Также наблюдалась статистически значимая разница при изучении индекса ММЛЖ. Данный показатель был выше в 1 группе – на 39% и 2 группе – на 13% по сравнению с контролем ($p=0,008$ и $p=0,034$, соответственно). При этом значения данного показателя не выходили за пределы нормы. Это связано с тщательным отбором пациентов для выявления наиболее ранних изменений ЛЖ. Для этого также определяли NT-proBNP (предшественник мозгового натрийуретического пептида). Значение этого лабораторного маркера сердечной недостаточности было в пределах нормальных величин во всех группах обследованных (таб. 3). Также в пределах референсных находился уровень альдостерона. Однако наблюдалась увеличение данного показателя у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ (на 52% и 46% по сравнению с контролем и больными 1 группы, $p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно). Значение уровня эндотелина не различалось во всех группах обследованных.

Было проведено исследование глобальной продольной деформации миокарда (Avg) у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции. У больных с нарушением диастолы ЛЖ показатель глобальной продольной деформации был ниже на 22,8%, чем у больных без нарушения диастолы ($p=0,047$). По сравнению с контролем, у пациентов с сохраненной и нарушенной диастолой ЛЖ наблюдалось снижение Avg на 23,3% и 40,7% соответственно ($p=0,032$). В настоящее время глобальная продольная деформация является ранним маркером нарушения систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных гипертонической болезнью [4]. Полученные данные согласуются с данными исследования тканевой доплерографии – наблюдалось снижение скорости движения кольца митрального клапана, а также задней стенки ЛЖ при наличии гипертонической болезни [12]. Однако взаимосвязи изученных показателей нитроксидпродуцирующей функции и глобального продольного стрейна остаются до конца не выясненными.

При проведении корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO3 ($r=-0,64$, $p=0,004$), что подтверждает мнение о роли нарушения функции эндотелия в развитии диастолического расслабления у пациентов с гипертонической болезнью. Также в пользу этой гипотезы говорит наличие умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между индексом ММЛЖ и концентрацией NO2 ($r=0,54$, $p=0,047$).

Обсуждение. В настоящее время показано, что эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия идут рука об руку в процессе формирования осложнений, таких как гипертрофия левого желудочка, нарастание проявлений сердечной недостаточности [9]. Мы получили увеличение частоты генотипа CC синтазы окиси азота 3 в гене NOS3 -786 ($p=0,012$, $\chi^2=12,83$) у больных гипертонической болезнью при наличии диастолической дисфункции. Эти данные согласуются с исследованием Bleakley C. [10]. Предрасположенность к эндотелиальной дисфункции во многом определяет течение гипертонической болезни.

В нашем исследовании содержание нитратов было ниже в группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ. Такие же данные получены в другом исследовании, где показано прогрессирующее нарушение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия у больных гипертонической болезнью [7].

Впервые эти показатели были проанализированы в свете нарушения глобальной продольной деформации у больных гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией. Удалось выявить корреляционные взаимосвязи между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO3, а также между индексом ММЛЖ и концентрацией NO2.

Заключение. У пациентов с гипертонической болезнью риск развития ДД ЛЖ увеличивается при носительстве генотипа CC NOS3 -786. Дисфункция эндотелия

проявляется снижением содержания нитратов и нитритов, при этом в группе больных с ДД этот показатель понижен в большей степени по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений диастолического наполнения. Данные изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью, особенно в сочетании с нарушением диастолы. Таким образом, с учетом вышеуказанных результатов, можно выделить группу больных гипертонической болезнью для профилактики развития сердечной недостаточности у данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Вклад авторов:

Калинкина Т.В. – 70% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ларёва Н.В. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чистякова М.В. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования).

Емельянова О.Н. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Серкин М.А. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 ESC. European Journal of Heart Failure. 2016. 18. 883–1084.
2. Зимницкая О.В., Петрова М.М. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни. Медицинский алфавит. 2019. 3 (1): 29-33.
3. Кох. Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. 2. 4-8.
4. Ватутин Н.Т., Склинная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2017. 32 (4): 23-7. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-4- 23-27.
5. Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. Arch Pharm Res. 2009. 32 (8): 1103-8. doi:10.1007/s12272-009-1801-1.
6. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br. J. Pharmacol. 2009. 157 (4): 527-36. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.
7. Shimbo D., Muntner P, Mann D. et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2010. 55 (5): 1210-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143123.
8. Lytsy P., Lind L., Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. Journal of Hypertension. 2013; 31 (5): 936-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ed5a0.
9. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? Pflugers Arch. 2010; 459 (6): 995-1004. doi: 10.1007/s00424-010-0786-4.
10. Bleakley C., Hamilton P.K., Pumb R. et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? J Clin Hypertens (Greenwich). 2015; 17 (8): 651-4. doi:10.1111/jch.12546.
11. Алёхин М.Н. Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца. Кардиология. 2017. 57 (1). 71-75.

12. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия в развитии диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020. 16 (2): 370-376 . DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-04

References:

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 ESC. European Journal of Heart Failure. 2016. 18. 883–1084.
2. Zimnitskaya O.V., Petrova M.M. Features of endothelial dysfunction in hypertension. Medical Alphabet. 2019. 3 (1): 29-33. in Russian.
3. Koch N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2015. 2. 4-8. in Russian.
4. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V. Endothelial dysfunction as a risk factor of arterial hypertension progression. The Siberian Medical J. 2017. 32 (4): 23-7. in Russian.
5. Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. Arch Pharm Res. 2009. 32 (8): 1103-8. doi:10.1007/s12272-009-1801-1.
6. Versari D., Daghini E., Virdis A., et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br J Pharmacol. 2009. 157 (4): 527-36. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.
7. Shimbo D., Muntner P., Mann D. et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2010. 55 (5): 1210-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143123.
8. Lytsy P., Lind L., Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. Journal of Hypertension. 2013. 31 (5): 936-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ed5a0.
9. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? Pflugers Arch. 2010. 459 (6): 995-1004. doi: 10.1007/s00424-010-0786-4.
10. Bleakley C., Hamilton P.K., Pumb R., et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? J Clin Hypertens (Greenwich). 2015. 17 (8): 651-4. doi:10.1111/jch.12546.
11. Alekhin M.N. Problems and prospects of echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function. Cardiology. 2017. 57 (1). 71-75. in Russian.
12. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M., Gorbunov V.V. The relationship of endothelial dysfunction with the development of diastolic heart failure in patients with hypertension patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020. 16 (3): 370-376. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-05-04/> in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_130

УДК: 616.711-007.55-085.825 : 616.1

^{1,2} Кузник Б.И., ^{1,2} Давыдов С.О., ^{1,2} Гусева Е.С., ^{1,2} Смоляков Ю.Н., ¹ Степанов А.В.**ВЛИЯНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ИРИСИНА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;²Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, г. Чита, ул. Коханского, 13**Цель исследования.** Уточнение роли ирисина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы.**Материалы и методы.** Исследованы 41 женщина в возрасте от 32 до 69 лет, разделенные на 2 группы. Первая группа – 16 женщин (49,8 лет (41,0; 59,0)), у которых отсутствовали выраженные нарушения в деятельности ССС (контроль). Вторая – 25 пациенток (средний возраст – 53,4 года (43,0; 62,0)) года с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса и артериальной гипертензией 2-3 степени.**Результаты.** У женщин с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), по сравнению с относительно здоровыми, содержание ирисина оказалось повышенным. При однократной кинезитерапевтической нагрузке у относительно здоровых женщин содержание ирисина возрастало, тогда как у женщин с поражением ССС не изменялось или снижалось. У относительно здоровых женщин как до, так и после нагрузки обнаружены отрицательные связи между содержанием ирисина, возрастом, ИМТ, средним артериальным давлением (САД) и прямыми – с концентрацией прогестерона и динамометрией (после нагрузки), а также с частотой пульса (после нагрузки). У больных с поражением ССС, в отличие от относительно здоровых, как до, так и после нагрузки, не выявляется взаимосвязи уровня ирисина с возрастом и САД, но дополнительно к здоровым проявляются положительные связи с уровнем глюкозы, динамометрией после нагрузки и отрицательные – с числом сердечных сокращений до нагрузки.**Заключение.** При физической нагрузке у относительно здоровых женщин концентрация ирисина повышается, тогда как у больных с сердечно-сосудистой патологией может как повышаться, так и понижаться. Обнаруженные корреляции укладываются в представление о назначении ирисина как гормона-сжигателя жира, обеспечивающего оптимальные условия для энергетического баланса при физической нагрузке.**Ключевые слова:** Ирисин, кинезитерапия, заболевания сердечно-сосудистой системы, возраст, ИМТ, САД, прогестерон, эстроген, динамометрия^{1,2}Kuznik B.I., ^{1,2}Davydov S.O., ^{1,2}Guseva E.S., ^{1,2}Smolyakov Y.N., ¹Stepanov A.V.**INFLUENCE OF KINESITHERAPY ON THE CONCENTRATION OF IRISIN IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES**¹ Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000;²Innovation Clinic "Academy of Health", 13 Kokhansky Chita, Russia, 672038**The aim of the research.** Clarification of the role of irisin in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system.**Materials and methods.** 41 women aged 32 to 69 years, divided into 2 groups, were studied. The first group consisted of 16 women (49.8 years old (41.0; 59.0)), who did not have pronounced disorders in the activity of the cardiovascular system (control). The second group consisted of 25 patients (mean age 53.4 years (43.0; 62.0)) with ischemic heart disease, stable angina pectoris I-II functional class and arterial hypertension grade 2-3.**Results.** Compared with relatively healthy women with a pathology of the cardiovascular system (CVS), the content of irisin was elevated. After a single kinesitherapeutic load in relatively healthy women, the irisin content increased, while in women with CVS damage, it did not change or decrease. In relatively healthy women, both before and after exercise, negative relationships were found between irisin concentration, age, BMI average arterial pressure (ABP) and positive ones with progesterone concentration and dynamometry

(after exercise), as well as with heart rate (after exercise). In patients with CVS damage, in contrast to relatively healthy ones, both before and after exercise, no correlation of irisin level with age and ABP is revealed, but in addition to healthy ones, positive correlations with glucose, dynamometry after exercise and negative with the heart rate before the load.

Conclusion. During exercise in relatively healthy women, the concentration of irisin increases, while in patients with cardiovascular pathology it can either increase or decrease. The correlations found are consistent with the idea of the appointment of irisin as a fat burner hormone that provides optimal conditions for energy balance during exercise.

Keywords: Irisin, Kinesitherapy, Diseases of the cardiovascular system, Age, BMI, SBP, Progesterone, Estrogen, Dynamometry

Не подлежит сомнению, что у лиц, занимающиеся умеренной физической нагрузкой, увеличивается продолжительность жизни, а в пожилом возрасте наблюдается улучшение ее качества [1-7]. В то же время механизм действия физических упражнений на продолжительность и качество жизни до последнего времени оставался малоисследованным.

Вместе с тем, в 2012 году в журнале «Nature» было опубликовано сенсационная работа, выполненная группой ученых из Италии, Дании и США, в которой сообщалось, что при физической работе выделяется особый гормон – «сжигатель жира», названный ирисинном. Вновь открытый гормон является регулятором термогенеза, ибо под его воздействием происходит переход белого жира в бурый, распад которого при физической нагрузке возмещает расход энергии [8]. Действие ирисина не ограничивается простым уничтожением жира и регуляцией липидного гомеостаза. Этот гормон стимулирует чувствительность клеток к инсулину и включает в реакцию гены, отвечающие за развитие мышечной ткани. Создается впечатление, что ирисин заменяет собой целый комплекс физических упражнений [8].

Вскоре после открытия ирисина другая группа ученых из Астонского университета (Великобритания) [9], доказала, что существует тесная связь между содержанием ирисина и длинной теломер – структурных элементов хромосом, от которых, как известно, зависит продолжительность жизни животных и человека. Полученные данные позволили прийти к заключению, что увеличение продолжительности жизни у людей, занимающихся спортом, связано с действием ирисина на теломеразу и длину теломер [10]. В дальнейшем с помощью метода масс-спектрометрии доказано, что ирисин в условиях нормы не только содержится в крови здоровых людей и животных, но и то, что его уровень значительно повышается после физической нагрузки [11].

Н. Askari et all. [12], обобщив результаты многочисленных исследований, приходят к выводу, что ирисин обладает мощными противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. Сказанное позволяет предполагать, что в дальнейшем этот гормон займет одно из ведущих мест в терапии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, патология почек и печени, рак, травмы легких, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, ожирение и диабет 2 типа [12].

Вместе с тем, роль ирисина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы еще окончательно не изучена, в связи с чем **целью** настоящего исследования стало изучение уровня ирисина в крови после физических тренировок у женщин, страдающих кардиоваскулярными заболеваниями, и без таковых.

Материалы и методы. Наши исследования проведены на 41 женщине в возрасте от 32 до 69 лет. Всех испытуемых мы разделили на 2 группы. В первую вошли 16 женщин (средний возраст 49,8 лет (41,0; 59,0)), страдающих в основном заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у которых отсутствовали выраженные нарушения в деятельности ССС (контроль), во вторую – 25 пациенток (средний возраст 53,4 года (43,0; 62,0)) года с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса и артериальной гипертензией 2-3 степени (при условии достижения целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии). У всех них определялись рост, вес, проводилась динамометрия и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Все обследуемые проходили курс кинезитерапии продолжительностью около 1 часа. Физическая нагрузка у всех пациентов была индивидуально дозированной и оптимальной для каждого пациента. В 1 группе максимальный расход энергии достигал 300 ккал за занятие. У больных второй группы с заболеваниями ССС нагрузка была более щадящей, а расход энергии не превышал 200 ккал. Физические процедуры осуществлялись на компьютеризированных линиях тренажеров (электронные блоки с питанием от сети) Technogym S.p.A., Италия.

Кровь для исследования биохимических показателей забиралась у всех женщин до и после кинезитерапии. Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Chem Well» (США) определяли содержание ирисина с применением тест-системы фирмы Cloud Clone Corp. (США). Кроме того, глюкозооксидазным методом («Chem Well-combi», США) до и после нагрузки было установлено содержание глюкозы. Однократно до начала занятия иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», Simens Германия) изучалось содержание эстрадиола и прогестерона. У всех обследуемых до и после нагрузки подсчитывали пульс и измеряли артериальное давление.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Для описания количественных признаков определялись медианы (Me) и процентиля. Для сравнения количественных показателей использовали критерий Вилкоксона. Для оценки связи между ирисинем и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наши наблюдения показали, что у больных 2 группы с заболеваниями ССС содержание ирисина повышено. Так, в первой группе его концентрация соответствовала 17,9 (9,2; 26,8) пг/мл, тогда как во второй равнялась 24,9 (16,4; 27,9) пг/мл ($p = 0,049$).

Как же могут быть интерпретированы наши данные? Данные литературы об изменениях уровня ирисина при заболеваниях сердца и сосудов весьма противоречивы. Так, ряд авторов сообщает, что при поражениях сердечно-сосудистой системы уровень ирисина снижается [13, 14, 15, 16]. В то же время, K.N. Aronis et al. [17] указывают, что у здоровых людей по уровню ирисина в крови невозможно предсказать возникновение острого коронарного синдрома. Более того, увеличение концентрации ирисина после чрескожного коронарного вмешательства у больных с ИБС, по данным K.N. Aronis et al. [17], связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. H. Askari et al. [12], обобщив сведения, имеющиеся в литературе, пришли к выводу, что до сих пор не существует единого мнения о роли ирисина в патологии сердечно-сосудистых заболеваний. Наконец, Q Yu et al. [18] установили, что у мышей с искусственно вызванной гипертрофией сердца экспрессия ирисина в сердце и сыворотке значительно увеличивается. Не исключено, что увеличение концентрации ирисина в крови женщин группы 2 вызвано имеющейся у них гипертрофией сердца.

Несмотря на полученные нами данные, мы не склонны уверять, что увеличение концентрации ирисина при поражениях сердечно-сосудистой системы является правилом. Тщательный анализ показал, что у больных этой группы содержание ирисина по отношению к группе относительно здоровых женщин было снижено у 7 и повышено у 18 пациентов. Невольно возникает предположение, что увеличение концентрации ирисина в группе больных с поражением ССС обусловлено повышенным ИМТ, который в первой группе составил 26,6 (24,0; 29,4) кг/м², во второй – 30,6 (29,1; 32,7) кг/м² ($p = 0,009$), так как жировая ткань способна довольно интенсивно продуцировать ирисин [19, 20, 21]. Однако дальнейшие наши исследования (см. табл.) это предположение опровергли. Окончательно вопрос о том, в каких ситуациях при заболеваниях сердечно-сосудистой системы наблюдается повышение, а в каких понижение концентрации ирисина требует дальнейшего изучения.

Наши наблюдения показали, что у женщин контрольной группы содержание ирисина после кинезитерапевтических воздействий значительно повышается – 17,9 (9,2; 26,8) пг/мл до нагрузки и 29,1 (18,5; 39,8) пг/мл после неё ($p = 0,004$), что соответствует данным

литературы [22, 23, 24]. В то же время у больных второй группы с поражением ССС после кинезитерапевтической процедуры концентрация ирисина практически не изменилась – 24,9 (16,4; 27,9) пг/мл до нагрузки и 21,6 (14,2; 24,9) пг/мл после ($p=0,073$).

Ранее мы указали, что во второй группе режим кинезитерапевтических процедур был щадящим и по расходу энергии значительно уступал испытуемым первой группы. Более того, в этой группе перерывы в работе на отдельных снарядах были более значительными, чем в первой группе. Все это не могло не сказаться на результатах исследования. Вполне возможно, что во второй группе интенсивность физической нагрузки у значительной части испытуемых была подпороговой, неспособной привести к увеличению концентрации ирисина.

Однако, полученные нами данные могут найти и иное объяснение. Так, в работе В. Czarkowska-Paczek et al. [25], установлено, что после однократной физической нагрузки содержание ирисина у людей или не изменялось, или даже незначительно снижалось. Вместе с тем, после острых упражнений уровень ирисина в красной мышце возрастал лишь через 3 часа после тренировки, но к этому сроку снижался в белых мышцах. Содержание ирисина в сыворотке после острых упражнений оставалось стабильным [26]. Не исключено, что концентрация ирисина после однократной физической нагрузки претерпевает двухфазные изменения: вначале в результате утилизации гормона, направленной на энергетическое обеспечение работающих мышц, его концентрация снижается и лишь по прошествии определенного срока, благодаря усиленному синтезу, его уровень повышается. Вполне возможно, что во второй группе испытуемых в большинстве случаев из-за недостаточной интенсивности нагрузки и срока исследования наблюдалась первая фаза – снижение концентрации ирисина.

В заключительной части исследования мы решили установить, какие взаимосвязи существуют в первой и второй группах испытуемых до и после принятия однократных кинезитерапевтических процедур между концентрацией ирисина и изучаемыми показателями: возрастом, ИМТ, артериальным давлением, числом сердечных сокращений, гормональным фоном и содержанием глюкозы. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Корреляционные отношения до и после физической нагрузки у всех пациентов

		Среднее давление		Пulse после нагрузки	Глюкоза	Прогестерон	Возраст	Динамометрия	ИМТ
		До нагрузки	После нагрузки						
1 группа	Ирисин до нагрузки	$r=-0,63$ $p<0,01$	$r=-0,65$ $p<0,01$			$r=0,46$ $p<0,1$	$r=-0,43$ $p<0,1$		$r=-0,48$ $p<0,1$
	Ирисин после нагрузки						$r=-0,56$ $p<0,05$		$r=-0,53$ $p<0,05$
2 группа	Ирисин до нагрузки	$r=-0,34$ $p<0,1$		$r=-0,34$ $p<0,1$		$r=0,35$ $p<0,1$		$r=0,42$ $p<0,05$	$r=-0,36$ $p<0,1$
	Ирисин после нагрузки			$r=-0,46$ $p<0,05$	$r=0,52$ $p<0,01$	$r=0,51$ $p<0,01$		$r=0,51$ $p<0,01$	

Оказалось, что между уровнем ирисина и возрастом (в 1 группе) предполагается наличие отрицательной взаимосвязи. Полученные сведения соответствуют данным, имеющимся в литературе [27, 28]. Вместе с тем, нами в 1 группе обнаружены отрицательные взаимосвязи между концентрацией ирисина и ИМТ (данные до нагрузки вероятные). В то же время большинство авторов указывает, что при метаболическом синдроме уровень ирисина возрастает, так как жировая ткань сама способна синтезировать ирисин [19, 20, 21]. И действительно, как свидетельствуют наши исследования, во второй группе, где показатель ИМТ по сравнению с 1 группой повышен, концентрация ирисина оказалась увеличенной. Мы считаем, что выявленная нами зависимость носит компенсаторный характер и направлена на снижение концентрации ирисина, ибо его значительное увеличение у тучных

людей носит неблагоприятный характер и нередко приводит к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Нами выявлены отрицательные взаимосвязи между содержанием ирисина и уровнем среднего АД (в первой группе – до и после нагрузки, во второй – данные до нагрузки вероятные), что соответствует сведениям, приводимым в обзорной статье M Maciorkowska et al. [30]. Кроме того, во второй группе выявлены отрицательные связи с частотой сердечных сокращений. Безусловно, эти сдвиги носят компенсаторный характер и способствует ограничению повышения АД при физической нагрузке. Наконец, предполагаются (в первой и второй группе до нагрузки) и проявляются положительные связи уровня ирисина – с концентрацией прогестерона и глюкозы (во 2 группе после нагрузки). Последнее может быть объяснено способностью ирисина уменьшать резистентность к инсулину [30, 31].

Следует особо обратить внимание, что корреляционные отношения, определяемые между изучаемыми показателями до и после физической нагрузки в 1 и 2 группах могут не совпадать. Так, у относительно здоровых женщин как до, так и после нагрузки обнаружены отрицательные связи между содержанием ирисина, возрастом, ИМТ, САД и прямыми – с концентрацией прогестерона. У больных с поражением ССС, в отличие от относительно здоровых, как до, так и после нагрузки не выявляется взаимосвязи уровня ирисина с возрастом и САД, (до нагрузки – связи предполагаемые, после – отсутствуют), но дополнительно к выявленным взаимосвязям у здоровых проявляются положительные связи с уровнем глюкозы и динамометрией (после нагрузки), и отрицательные – с числом сердечных сокращений до (связи вероятные) и после нагрузки. Данный факт требует дальнейшего тщательного изучения.

Выводы. Все представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин с заболеваниями ССС уровень ирисина может как повышаться, так и понижаться. Причина столь неоднородных сдвигов требует дальнейшего самого тщательного изучения. Вполне возможно, что обнаруженные нами сдвиги обусловлены повышенным ИМТ, отмечаемым у обследованных нами больных с заболеваниями ССС.

При физической нагрузке у относительно здоровых женщин концентрация ирисина повышается, тогда как у больных с сердечно-сосудистой патологией может как повышаться, так и понижаться. Не исключено, что изменения уровня ирисина при физической нагрузке носят двухфазный характер (сначала повышение, а затем снижение), что определяется ее интенсивностью и временем исследования.

Нами, как у относительно здоровых женщин, так и с наличием патологии сердечно-сосудистой системы, выявлены отрицательные связи между концентрацией ирисина, возрастом, ИМТ, средним давлением и числом сердечных сокращений и положительные – с динамометрией, уровнем прогестерона и глюкозы. Обнаруженные корреляции вполне укладываются в представление о назначении ирисина как гормона сжигателя жира, обеспечивающего оптимальные условия для энергетического баланса при физической нагрузке.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кузник Б.И. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования)

Давыдов С.О. – 20% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Гусева Е.С. – 20% (сбор данных, техническое редактирование)

Смоляков Ю.Н. – 20% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование)

Степанов А.В. – 10% (анализ и интерпретация данных)

Список литературы:

1. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *Journal of Aging Research*. 2012. 9. 243-58. doi: 10.1155/2012/243958.
2. Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality. systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2011. 40. 1382-400. doi: 10.1093/ije/dyr112.
3. Warburton D., Charlesworth S., Ivey A., Nettlefold L., Bredin S. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010. 7. 7-39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.
4. Gremaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas*. 2012. 73 (4). 312-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.09.012.
5. Miyakoshi N. Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome. *Clin Calcium*. 2017. 27 (7). 1013-20. doi: CliCa170710131020.
6. Kettunen J.A., Kujala U.M., Kaprio J., Bäckmand H., Peltonen M., Eriksson J.G., Sarna S. All-cause and disease-specific mortality among male, former elite athletes. an average 50-year follow-up. *Br J Sports Med*. 2015. 49 (13). 893-7. doi: 10.1136/bjsports-2013-093347.
7. Степанов А.В., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н. Влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию адгезивной молекулы JAM-A, эстрогена, прогестерона, пролактина и липидный обмен у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. (4). 122-127.
8. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Kajimura S. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. 481 (7382). 463-8. doi: 10.1038/nature10777.
9. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Aldred S., Nagel D.A., Nevill A., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014. 36 (2). 995-1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
10. Song H., Xu J., Lv N., Zhang Y., Wu F., Li H., Fang X. Irisin reverses platelet derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cells phenotype modulation through STAT3 signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. 479 (2). 139-145. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.052.
11. Jedrychowski M.P., Wrann C.D., Paulo J.A., Gerber K.K., Szpyt J., Robinson M.M., Spiegelman B.M. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell metabolism*. 2015. 22 (4). 734-40. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.001.
12. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H., Raeis-Abdollahi E., Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis. An introductory review. *Pharmacological research*. 2018. 129. 44-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.
13. Emanuele E., Minoretti P., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Garatachea N., Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*. 2014. 127 (9). 888-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.025.
14. Icli A., Cure E., Cumhur Cure M., Uslu A.U., Balta S., Arslan S., Sakiz D., Kucuk A. Novel myokine. Irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2016. 64 (4). 875-81. doi: 10.1136/jim-2015-000044.
15. Lee M.J., Lee S.A., Nam B.Y., Park S., Lee S.H., Ryu H.J., Park J.T. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients // *Atherosclerosis*. 2015. 242 (2). 476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002.
16. Wu H., Guo P., Jin Z., Li X., Yang X., Tang C., Wang Y., Ke J. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*. 2018. 122. 154303. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.017.
17. Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A., Moreno-Navarrete J.M., Ricart W., Delgado E., Spiro Iii A. Circulating irisin levels and coronary heart disease. association with future acute coronary

- syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*. 2015. 39 (1). 156-61. doi: 10.1038/ijo.2014.101.
18. Yu Q., Kou W., Xu X., Zhou S., Luan P., Xu X., Li H., Zhuang J., Wang J., Zhao Y., Xu Y., Peng W. FND5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*. 2019. 133 (5). 611-27. doi: 10.1042/CS20190016.
 19. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int. J. Endocrinol*. 2014. doi: 10.1155/2014/857270.
 20. Park K.H., Zaichenko L., Peter P., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014. 63 (2). 233-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.011.
 21. Fukushima Y., Kurose S., Shinno H., Thu T., Cao H., Takao N., Kimura Y. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. *Diabetes & metabolism journal*. 2016. 40 (5). 386-95. doi: 10.4093/dmj.2016.40.5.386.
 22. Daskalopoulou S.S., Cooke A.B., Yessica-Haydee Y.H., Mutter A.F., Filippaios A., Mesfum E.T., Mantzoros C.S. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur. J. Endocrinol*. 2014. 171 (3). 343-52. doi: 10.1530/EJE-14-0204.
 23. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Drevon C.A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014. 281 (3). 739-49. doi: 10.1111/febs.12619.
 24. Tsuchiya Y., Ando D., Takamatsu K., Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015. 64 (9). 1042-50. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.010.
 25. Czarkowska-Paczek B., Zendzian-Piotrowska M., Gala K., Sobol M., Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J. Physiol. Pharmacol*. 2014. 65 (3). 449-54.
 26. Hecksteden A, Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Meyer T. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013. 11 (1). 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235.
 27. Ateş İ., Altay M., Topçuoğlu C., Yılmaz F.M. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016. 60 (2). 95-100. doi: 10.1590/2359-3997000000077.
 28. Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X., Ito T., Cao Z.B., Sakamoto S., Higuchi M. Common single nucleotide polymorphisms in the FND5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels. *Metabolism*. 2014. 63 (4). 574-83. doi: 10.1016/j.metabol.2014.01.005.
 29. Panagiotou G., Mu L., Na B., Mukamal K.J., Mantzoros C.S. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014. 63 (10). 1265-71. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
 30. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2019. 28 (11). 1571-5. doi: 10.17219/acem/104551.
 31. Löffler D., Müller U., Scheuermann K., Friebe D., Gesing J., Bielitz J., Körner A. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 100 (4). 1289-99. doi: 10.1210/jc.2014-2932.

References:

1. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *Journal of Aging Research*. 2012. 9. 243-58. doi: 10.1155/2012/243958.

2. Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality. systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2011. 40. 1382-400. doi: 10.1093/ije/dyr112.
3. Warburton D., Charlesworth S., Ivey A., Nettlefold L., Bredin S. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010. 7. 7-39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.
4. Gremeaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas*. 2012. 73 (4). 312-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.09.012.
5. Miyakoshi N. Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome. *Clin Calcium*. 2017. 27 (7). 1013-20. doi: CliCa170710131020.
6. Kettunen J.A., Kujala U.M., Kaprio J., Bäckmand H., Peltonen M., Eriksson J.G., Sarna S. All-cause and disease-specific mortality among male, former elite athletes. an average 50-year follow-up. *Br J Sports Med*. 2015. 49 (13). 893-7. doi: 10.1136/bjsports-2013-093347.
7. Stepanov A.V., Davydov S.O., Kuznik B.I., Guseva E.S., Smolyakov Y.N. The influence of moderate physical exercise on concentration of junctional adhesion molecules jam-a, estrogen, progesterone, prolactin and lipid metabolism in women with essential hypertension. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2019. (4). 122-127.
8. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Kajimura S. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. 481 (7382). 463-8. doi: 10.1038/nature10777.
9. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Aldred S., Nagel D.A., Nevill A., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014. 36 (2). 995-1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
10. Song H., Xu J., Lv N., Zhang Y., Wu F., Li H., Fang X. Irisin reverses platelet derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cells phenotype modulation through STAT3 signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. 479 (2). 139-145. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.052.
11. Jedrychowski M.P., Wrann C.D., Paulo J.A., Gerber K.K., Szpyt J., Robinson M.M., Spiegelman B.M. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell metabolism*. 2015. 22 (4). 734-40. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.001.
12. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H., Raeis-Abdollahi E., Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis. An introductory review. *Pharmacological research*. 2018. 129. 44-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.
13. Emanuele E., Minorette P., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Garatachea N., Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*. 2014. 127 (9). 888-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.025.
14. Icli A., Cure E., Cumhur Cure M., Uslu A.U., Balta S., Arslan S., Sakiz D., Kucuk A. Novel myokine. Irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2016. 64 (4). 875-81. doi: 10.1136/jim-2015-000044.
15. Lee M.J., Lee S.A., Nam B.Y., Park S., Lee S.H., Ryu H.J., Park J.T. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients // *Atherosclerosis*. 2015. 242 (2). 476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002.
16. Wu H., Guo P., Jin Z., Li X., Yang X., Tang C., Wang Y., Ke J. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*. 2018. 122. 154303. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.017.
17. Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A., Moreno-Navarrete J.M., Ricart W., Delgado E., Spiro Iii A. Circulating irisin levels and coronary heart disease. association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*. 2015. 39 (1). 156-61. doi: 10.1038/ijo.2014.101.

18. Yu Q., Kou W., Xu X., Zhou S., Luan P., Xu X., Li H., Zhuang J., Wang J., Zhao Y., Xu Y., Peng W. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*. 2019. 133 (5). 611-27. doi: 10.1042/CS20190016.
19. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int. J. Endocrinol.* 2014. doi: 10.1155/2014/857270.
20. Park K.H., Zaichenko L., Peter P., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014. 63 (2). 233-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.011.
21. Fukushima Y., Kurose S., Shinno H., Thu T., Cao H., Takao N., Kimura Y. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. *Diabetes & metabolism journal*. 2016. 40 (5). 386-95. doi: 10.4093/dmj.2016.40.5.386.
22. Daskalopoulou S.S., Cooke A.B., Yessica-Haydee Y.H., Mutter A.F., Filippaios A., Mesfum E.T., Mantzoros C.S. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171 (3). 343-52. doi: 10.1530/EJE-14-0204.
23. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Drevon C.A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014. 281 (3). 739-49. doi: 10.1111/febs.12619.
24. Tsuchiya Y., Ando D., Takamatsu K., Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015. 64 (9). 1042-50. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.010.
25. Czarkowska-Paczek B., Zendzian-Piotrowska M., Gala K., Sobol M., Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. 65 (3). 449-54.
26. Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Meyer T. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013. 11 (1). 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235.
27. Ateş İ., Altay M., Topçuoğlu C., Yılmaz F.M. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016. 60 (2). 95-100. doi: 10.1590/2359-3997000000077.
28. Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X., Ito T., Cao Z.B., Sakamoto S., Higuchi M. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels. *Metabolism*. 2014. 63 (4). 574-83. doi: 10.1016/j.metabol.2014.01.005.
29. Panagiotou G., Mu L., Na B., Mukamal K.J., Mantzoros C.S. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014. 63 (10). 1265-71. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
30. Maciorkowska M., Musiałowska D., Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2019. 28 (11). 1571-5. doi: 10.17219/acem/104551.
31. Löffler D., Müller U., Scheuermann K., Friebe D., Gesing J., Bielitz J., Körner A.. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 100 (4). 1289-99. doi: 10.1210/jc.2014-2932.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_139

УДК 616-06

¹Малярчиков А.В., ¹Шаповалов К.Г., ¹Морозова Е.И., ¹Коннов Д.Ю., ²Казанцева Л.С.СИСТЕМНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;²Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница», Россия, 672042, г. Чита, ул. Труда, 21**Цель исследования.** Оценить показатели системной гемодинамики у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.**Материалы и методы.** Обследовано 85 пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, 30-ти из них проводилась инвазивная ИВЛ (1 группа), 55 – респираторная поддержка в виде О₂-терапии (поток 5-15 л/мин.) (2 группа). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (3 группа). Методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП ЦГ «Глобус» исследовано состояние центральной гемодинамики.**Результаты.** Установили, что у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1, находящихся на инвазивной вентиляции легких, увеличиваются показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового артериального давления. При исследовании показателей сердечной деятельности выявили, что у больных 1-ой группы возрастал сердечный выброс и сердечный индекс, увеличивался ударный объем крови и объемная скорость выброса, возрастала мощность сокращений левого желудочка и расход энергии на 1 л сердечного выброса. При исследовании сосудистых показателей у больных пневмонией, находящихся на инвазивной вентиляции легких, выявлено увеличение скорости пульсовой волны, уменьшение податливости сосудистой системы и снижение общего периферического сосудистого сопротивления.**Заключение.** У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, находящихся на инвазивной вентиляции легких, выявлены изменения системных гемодинамических показателей, что отражает степень влияния на кровообращение острой дыхательной недостаточности и ассоциировано с ее тяжестью.**Ключевые слова:** грипп А/Н1N1, пневмония, гемодинамика, системный воспалительный ответ¹Malyarchikov A.V., ¹Shapovalov K.G., ¹Morozova E.I., ¹Konnov D.Yu., ²Kazantseva L.S.SYSTEMIC HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS
WITH PNEUMONIA WITH A (H1N1) INFLUENZA¹Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;²Regional Clinical Infectious Diseases Hospital 21 Truda str., Chita, Russia, 672042**Aims.** To assess the indices of systemic hemodynamics in patients with severe pneumonia associated with influenza A(H1N1).**Materials and methods.** 85 patients with pneumonia associated with influenza A(H1N1) were examined, 30 of them underwent invasive mechanical ventilation (group 1), 55- respiratory support in the form of O₂ - therapy (flow 5-15 l/min) (group 2). The control group consisted of 15 healthy volunteers (group 3). The state of central hemodynamics was investigated by the method of volumetric compression oscillometry using the hardware-software complex "Globus".**Results.** It was found that in patients with severe pneumonia with influenza A(H1N1), who are on invasive lung ventilation, the indicators of systolic, diastolic, mean hemodynamic and pulse arterial pressure increase. In the study of cardiac activity indicators, it was found that in patients of the 1st group, cardiac output and cardiac index increased, stroke volume and volumetric ejection velocity increased, the power of contractions of the left ventricle and energy consumption per 1 liter of cardiac output increased. In the study of vascular parameters in patients with pneumonia who are on invasive lung ventilation, an increase in pulse wave velocity, a decrease in compliance of the vascular system and a decrease in total peripheral vascular resistance were revealed.

Conclusion. *Changes in systemic hemodynamic parameters were revealed in patients with severe pneumonia with influenza A(H1N1), who were on invasive lung ventilation, which reflects the degree of acute respiratory failure and is associated with the severity with her level.*

Key words: *influenza A(H1N1), pneumonia, hemodynamics, systemic inflammatory response*

По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, а грипп остается значимой актуальной медицинской и социально-экономической проблемой [1]. Его считают малоуправляемой респираторной инфекцией с трудно предсказуемым течением и быстро развивающимися жизнеугрожающими осложнениями, такими как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром [1, 2]. Дыхательная недостаточность при неблагоприятном течении заболевания сопровождается снижением оксигенации, что требует респираторной поддержки и может провоцировать срыв регулирующих тканевую перфузию механизмов с выраженными гемодинамическими нарушениями [3, 4]. Кроме того, тяжелые пневмонии при гриппе А/Н1N1 часто сопровождаются развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, критического состояния и органной дисфункции [5]. Известно, что системное воспаление – один из ведущих патофизиологических механизмов развития органной дисфункции у данной категории пациентов [5]. При этом одной из ключевых фаз патогенеза критических состояний является нарушение микро- и макрогемодинамики на фоне развития системного воспалительного ответа и ДВС-синдрома с нарушением перфузии и органной оксигенации [5, 6].

Цель исследования. Оценить показатели системной гемодинамики у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. Обследовано 85 пациентов с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. Все пациенты с тяжелыми пневмониями находились на лечении в отделении реанимации, 30-ти из них проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 1 группа, 55-ти пациентам проводилась респираторная поддержка в виде оксигенотерапии (O₂-терапии), поток 5-15 л/мин – 2 группа. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 84 от 1.03.2017). Возраст пациентов составил 46 [38; 62] года. Мужчины составляли 44%, а женщины – 56%. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Контрольную группу сформировали 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП ЦГ «Глобус» исследовано состояние центральной гемодинамики. Оценивались следующие показатели: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее гемодинамическое артериальное давление (СрАД), пульсовое артериальное давление (АДп), частота пульса, сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращений левого желудочка (МСЛЖ), расход энергии на 1 л сердечного выброса (РЭ), скорость кровотока линейная (СК лин), скорость пульсовой волны (СПВ), податливость сосудистой системы (ПСС), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между

исследуемыми группами использовали критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании показателей артериального давления установлено, что у пациентов 1-й группы систолическое артериальное давление (САД) увеличивалось на 16% ($p=0,002$) по сравнению с контрольной группой (табл.1), а у пациентов 2-й группы – на 9% ($p=0,030$). При этом, значение САД у 1-й группы было выше на 9%, чем у пациентов 2-й группы ($p=0,040$) (табл. 1). Выявлено, что диастолическое артериальное давление (ДАД) у пациентов, находящихся на ИВЛ, увеличивалось по сравнению с контролем в 1,3 раза ($p=0,008$), однако не выявлено статистически значимых различий в значениях ДАД между пациентами, получающими O_2 -терапию, и контролем ($p=0,080$) (табл. 1). ДАД у пациентов 1-й группы увеличивалось на 19,4% по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,010$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели артериального давления у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 (Ме (Q1; Q3))

Показатели	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=55)	Контроль (n=15)
САД (мм рт. ст.)	129,00 (118,75; 135,50) $p=0,002$ $p_1=0,040$	118,00 (111,75; 125,50) $p=0,030$	108,25 (101,25; 112,25)
ДАД (мм рт. ст.)	87,55 (82,00; 95,75) $p=0,008$ $p_1=0,010$	70,50 (66,00; 79,50) $p=0,080$	68,00 (62,25; 72,75)
СрАД (мм рт. ст.)	89,50 (84,25; 95,00) $p=0,030$ $p_1=0,060$	83,50 (78,25; 90,25) $p=0,070$	78,00 (73,50; 81,25)
АДп (мм рт. ст.)	47,00 (37,25; 52,00) $p=0,040$ $p_1=0,080$	45,00 (34,00; 48,50) $p=0,060$	40,00 (34,25; 43,75)

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; p_1 – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой

Установлено, что среднее гемодинамическое артериальное давление (СрАД) у пациентов 1-й группы увеличивалось на 12,8% по сравнению с контролем ($p=0,030$) (табл. 1). Статистически значимых различий данного показателя между пациентами 2-й группы и контролем выявлено не было ($p=0,070$) (табл. 1), равно как и между группами больных с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 в зависимости от вида респираторной поддержки ($p=0,060$) (табл. 1).

Выявлено, что пульсовое артериальное давление (АДп) у пациентов 1-й группы увеличивалось на 15% по сравнению с контрольной группой ($p=0,040$) (табл. 1). При этом не обнаружено статистически значимых различий показателя между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,08$), а также между 2-ой и контрольной группами ($p=0,060$) (табл. 1).

При исследовании показателей сердечной деятельности у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 установлено, что сердечный выброс (СВ) у пациентов, находящихся на ИВЛ, увеличивался в 1,2 раза по сравнению с контролем ($p=0,010$) (табл. 2). Не выявлено статистически значимых различий показателей СВ между пациентами, получающими кислородную поддержку и контрольной группой ($p=0,090$) (табл. 2), а также между пациентами, находящимися на ИВЛ и получающими кислородную поддержку ($p=0,070$) (табл. 2).

Сердечный индекс (СИ) у пациентов 1-й группы увеличивался на 28,2% по сравнению с контролем ($p=0,008$) (табл. 2). Не выявлено статистически значимых различий СИ между пациентами 2-й и контрольной группами ($p=0,140$) (табл. 2), а также между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,080$) (табл. 2). Установлено, что ударный объем крови (УО) у пациентов, находящихся на ИВЛ, увеличивался на 17,3% по сравнению с контролем ($p=0,007$), а у пациентов, получающих O_2 -терапию, – на 12,7% ($p=0,020$) (табл. 2). Не выявлено

статистически значимых различий показателей УО между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,120$) (табл. 2). Объемная скорость выброса (ОСВ) крови левым желудочком у пациентов 1-й группы увеличивалась на 13,4% в сравнении с контролем ($p=0,008$), а у пациентов 2-й группы – на 8,5% ($p=0,010$) (табл. 2). При этом не выявлено статистически значимых различий ОСВ между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,090$) (табл. 2). Нами установлено, что мощность сокращений левого желудочка (МСЛЖ) у больных на заместительной респираторной поддержке увеличивалась на 27% по сравнению с контролем ($p=0,020$), а у пациентов, получающих O_2 -терапию – на 20,8% ($p=0,030$) (табл. 2). Однако не выявлено статистически значимых различий данного показателя между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,250$) (табл. 2).

Расход энергии на 1 л сердечного выброса (РЭ) у пациентов 1-й группы увеличивался на 12,7% в сравнении с контрольной группой ($p=0,003$), а у пациентов 2-й группы – на 10,4% ($p=0,007$) (табл. 2). При этом не выявлено статистически значимой разницы значений РЭ между больными 1-й и 2-й групп ($p=0,160$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели работы сердца у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Ме (Q1; Q3)).

Показатели	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=55)	Контроль (n=15)
СВ (л/мин)	5,50 (4,75; 5,75) $p=0,010$ $p_1=0,070$	5,10 (4,25; 5,55) $p=0,090$	4,70 (4,10; 5,10)
СИ (л/(мин*м ²))	3,90 (3,12; 4,10) $p=0,008$ $p_1=0,080$	3,20 (2,70; 3,50) $p=0,140$	2,80 (2,50; 3,30)
УО (мл)	66,50 (55,00; 70,75) $p=0,007$ $p_1=0,120$	63,00 (51,00; 68,75) $p=0,020$	55,00 (46,00; 61,00)
ОСВ (мл/с)	205,00 (170,25; 220,00) $p=0,008$ $p_1=0,090$	194,00 (163,00; 203,25) $p=0,010$	177,50 (151,75; 193,25)
МСЛЖ (Вт)	2,60 (1,90; 2,90) $p=0,020$ $p_1=0,250$	2,40 (1,60; 2,70) $p=0,030$	1,90 (1,40; 2,30)
РЭ (Вт)	11,80 (10,80; 12,90) $p=0,003$ $p_1=0,160$	11,50 (10,30; 12,10) $p=0,007$	10,30 (9,50; 10,75)

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; p_1 – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой.

При исследовании сосудистых показателей у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 не выявлено статистически значимых различий линейной скорости кровотока (СК лин.) у пациентов 1-й и контрольной групп ($p=0,240$), а также у пациентов 2-й группы в сравнении с контролем ($p=0,270$) (табл. 3). Кроме того, не выявлено статистически значимых различий значений СК лин. среди пациентов 1-й и 2-й групп ($p=0,320$) (табл. 3).

Нами установлено, что скорость пульсовой волны (СПВ) увеличивалась на 9,4% у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем ($p=0,020$), а у пациентов 2-й группы – на 6,7% ($p=0,030$) (табл. 3). При этом не выявлено статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами ($p=0,150$) (табл. 3).

Выявлено, что податливость сосудистой системы (ПСС) у пациентов 1-й группы уменьшалась в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p=0,003$), а у 2-й группы – на 14,3% ($p=0,003$) (табл. 3). При этом не выявлено статистически значимых различий значений ПСС среди пациентов 1-й и 2-й групп ($p=0,180$) (табл. 3).

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) у пациентов, находящихся на ИВЛ, уменьшалось на 8,4% по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$), при этом не

выявлено статистически значимых различий данного показателя у пациентов, получающих О₂-терапию в сравнении с контролем ($p=0,150$) (табл. 3). Также установлено, что ОПСС у пациентов 1-й группы уменьшалась на 6,7% по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,008$) (табл. 3).

Таблица 3

Сосудистые показатели у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Ме (Q1; Q3))

Показатели	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=55)	Контроль (n=15)
СК лин. (см/с)	34,00 (28,00; 37,50) $p=0,240$ $p_1=0,320$	33,00 (30,00; 36,00) $p=0,270$	34,00 (31,75; 37,00)
СПВ (см/с)	985,00 (870,50; 1089,50) $p=0,020$ $p_1=0,150$	957,0 (845,50; 1053,50) $p=0,030$	892,50 (833,75; 945,00)
ПСС (мл/мм.рт.ст.)	1,10 (1,00; 1,32) $p=0,003$ $p_1=0,180$	1,20 (1,02; 1,36) $p=0,003$	1,40 (1,12; 1,85)
ОПСС (дин*см/с)	1250,50 (1173,75; 1325,25) $p=0,007$ $p_1=0,008$	1340,50 (1213,75; 1525,25) $p=0,150$	1364,50 (1265,5; 1461,25)

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; p_1 – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой.

Обсуждение полученных результатов. Одним из ведущих патофизиологических механизмов развития критических состояний является развитие системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию или травматическое повреждение [6]. При этом органная дисфункция остается ведущей причиной высокой летальности среди пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии в критическом состоянии [7]. Тяжелые пневмонии при гриппе А/Н1N1 часто сопровождаются развитием органной дисфункции и критического состояния, ведущим механизмом развития которого является нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, что приводит к микро- и макрогемодинамической недостаточности [5]. Кроме того, обладая эндотелиотропностью, вирусы гриппа А и В повышают уровень С-реактивного белка, общего холестерина, триглицеридов и молекул адгезии к эндотелию. Вирусемия вызывает иммунный ответ за счет выработки интерлейкинов (IL): IL-1, IL-6, IL-8, TNF α и иммуноглобулинов. Таким образом, происходит опосредованное повреждение эндотелия путем активации молекул адгезии (VCAM-1) и запуском воспалительного процесса на системном уровне [8]. Белки вируса гриппа способны непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, о чем свидетельствует повышение уровня тканевого активатора плазминогена: при воздействии белков PB1-F2 в 2,5 раза, гемагглютинирина (HA) – в 3, нейраминидазы (NA) – почти в 7 раз [8]. Доказаны сведения о том, что РНК и HA и NP -белков вирусов гриппа (H1N1 и H3N3) обнаруживаются в атеросклеротических бляшках, где способны долгое время сохраняться, вызывая персистирующую инфекцию, с одной стороны, и способствуя прогрессированию атеросклероза путем активации аутоиммунных механизмов, с другой [9].

При исследовании показателей артериального давления у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 нами зафиксировано увеличение этой группы показателей по сравнению с контрольной группой, ассоциированное с тяжестью состояния и степенью дыхательной недостаточности, что, вероятно, связано с компенсаторной мобилизацией жизненно важных функций организма на фоне прогрессирования острой дыхательной недостаточности и развитием гипоксической вазоконстрикции [3]. При этом выявленные нами изменения показателей сердечной деятельности, хоть и укладываются в референсный диапазон, но также, вероятно, могут быть связаны с компенсаторной реакцией в ответ на

прогрессирование острой дыхательной недостаточности. Проводимая на этом этапе прогрессирования острой дыхательной недостаточности респираторная терапия может приводить к повышению давления в альвеолах, улучшая диффузионную способность легких для кислорода, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления [10]. Выявленные нами изменения сосудистых показателей, с одной стороны, можно рассматривать как положительный эффект от проводимой респираторной терапии, связанный с улучшением оксигенации тканей и повышением парциального давления кислорода, с другой стороны, вазодилатация и снижение ОПСС могут отражать течение системного воспалительного процесса в фазу, когда компенсаторные механизмы еще функционируют, однако есть тенденция к генерализованной сосудистой недостаточности воспалительного генеза.

Заключение. У больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1, находящихся на инвазивной вентиляции легких, выявлены статистически значимые изменения системных гемодинамических показателей, что отражает степень влияния острой дыхательной недостаточности на кровообращение и ассоциировано с тяжестью состояния.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Малярчиков А.В. – 25% (концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста)

Шаповалов К.Г. – 25% (концепция и дизайн исследования, научное редактирование утверждение окончательного текста статьи)

Морозова Е.И. – 20% (написание текста, техническое редактирование)

Конов Д.Ю. – 15% (статистическая обработка данных, анализ литературы по теме исследования)

Казанцева Л.С. – 15% (сбор и обработка материала, анализ литературы по теме исследования)

Список литературы:

1. Ларина В.Н., Захарова М.И., Беневская В.Ф. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. 3 (9). 18-23.
2. Jester B., Uyeki T.M., Jernigan D.B., Tumpey T.M. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. Virology. 2019. Jan. 15. 527:32-37. doi: 10.1016/j.virol.2018.10.019. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30453209.
3. Шилин Д.С., Шаповалов К.Г. Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19. Общая реаниматология. 2021. 17 (3). 32-41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41>
4. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2017. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_1
5. Романова Е.Н, Серебрякова О.М, Говорин А.В, Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2017. 1. 107-116.
6. Черешнев В.А, Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012. 14 (1). 9-20.
7. Полушин Ю.С., Соколов Д.В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. 15 (5). 54-64.
8. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. Вопросы вирусологии. 2012. 2. 20-23.

9. Боброва Е.Е., Щупакова А.Н., Семенов В.М. Особенности клинической манифестации ИБС при гриппе и ОРВИ. Роль молекул клеточной адгезии. Литературный обзор. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. 14 (1). 12-17.
10. Евлахов В.И., Поясов И.З. Венозный возврат и легочная гемодинамика при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха. Медицинский академический журнал. 2019. 19 (3). 11-20.

References.

1. Larina V.N., Zakharova M.I., Benevskaya V.F. et all. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. RMJ. Medical Review. 2019. 9 (1). 18-23. in Russian.
2. Jester B, Uyeki T.M., Jernigan D.B., Tumpey T.M. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. Virology. 2019 Jan 15. 527:32-37. doi: 10.1016/j.virol.2018.10.019. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30453209.
3. Shilin D.S., Shapovalov K.G. Hemodynamic Parameters After Prone Positioning of COVID-19 Patients. General Reanimatology. 2021. 17 (3). 32-41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41>. in Russian.
4. Guidelines of the Ministry of Health of Russia «Influenza in adults» https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_1 (date of access: 04/12/2021). in Russian.
5. Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with H1N1 / 09 influenza complicated by pneumonia. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2017. 1. 107-116. in Russian.
6. Chereshev V.A., Gusev E.Y. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. Medical immunology. 2012. 14 (1). 9-20. in Russian.
7. Polushin Y.S., Sokolov D.V. Renal dysfunction in critically ill patients. Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2018. 15 (5). 54-64. in Russian.
8. Zhilinskaya I.N., Azarenok A.A., Ilyinskaya E.V., Prochukhanova A.R., Vorobyev S.L., Sokorin E.V., Tsareva T.R. Reproduction of the influenza virus in the endothelial cells of human blood vessels. Questions of virology. 2012. 2. 20-23. in Russian.
9. Bobrova E.E., Schupakova A.N., Semenov V.M. Features of clinical manifestation of coronary artery disease in influenza and ARI. The role of cell adhesion molecules. Literary review. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2015. 14 (1). 12-17. in Russian.
10. Evlakhov V.I., Poyasov I.Z. Venous return and pulmonary hemodynamics in mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. Medical Academic Journal. 2019. 19. (3). 11-20. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_1_146

УДК 616.98:578.828.6]-06:616.24-002-06:615.874.2

¹Николенко В.В., ¹Прелоус И.Н., ¹Бубнов А.М., ¹Миникеева М.Р., ²Микова О.Е.

НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26;*

²*Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Свйазева, д. 21*

Цель исследования. Изучение изменений нутритивного статуса у ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями и оценка эффективности традиционных методов нутритивной поддержки.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2014-2018 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование с изучением нутритивного статуса у 92 пациентов с ВИЧ-инфекцией, стадией вторичных заболеваний, 4А, Б и В, фазе прогрессирования при отсутствии АРТ, с проявлениями пневмоний. Из них первая группа – пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, вторая группа находилась на лечении в специализированном отделении. На 1, 10 и 21 день проводилась оценка нутритивного статуса пациентов с расчетом индекса массы тела, определения уровней общего белка, альбумина, трансферрина в сыворотке крови, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, основного обмена (формула Харриса-Бенедикта), показателей железа.

Результаты. У ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями в обеих группах наблюдалось развитие дефицита маркеров висцерального пула белка: сывороточный альбумин и трансферрин снижены, их уровни при поступлении соответствовали средней степени белковой недостаточности. В дальнейшем, выявлена отрицательная динамика нутритивного статуса и взаимосвязь расстройств висцерального пула белка с метаболизмом железа.

Заключение. Необходимо внедрение методик нутритивной поддержки в рутинную практику у ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пневмония, нутритивный статус, дефицит массы тела

¹Nikolenko V.V., ¹Prelous I.N., ¹Bubnov A.M., ¹Minikeeva M.R., ²Mikova O.E.

NUTRITIONAL DISORDERS IN HIV-INFECTION COMPLICATED BY PNEUMONIA

¹*Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614990;*

²*Perm Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, 614088, Sviyazeva 21*

The aim of the research is to study the changes of nutritional status in HIV-positive patients with bacterial pneumonia and the estimation of the traditional nutritional support methods effectiveness.

Methods. The research was made on the basis of Perm State Clinical Infectious Diseases Hospital in 2014 – 2018. It included clinical and laboratory data as well as the study of nutritional status in 92 HIV-positive patients with the stage of secondary diseases (4A, 4B, 4C), progression phase in the absence of ART, with manifestations of pneumonia. Among them the first group were patients hospitalized in the intensive care unit, the second group was treated in a specialized department. On the 1st, 10th and 21st days an evaluation of the trophological status and BMI calculation, determination of the levels of total protein, albumin, transferrin in the blood serum, the absolute number of lymphocytes in the peripheral blood, basal metabolism (Harris-Benedict formula), and iron indices were made.

Results. In HIV-positive patients with bacterial pneumonia in both groups, the development of the visceral protein pool deficiency was observed: serum albumin and transferrin were reduced, their levels on

admission corresponded to a moderate degree of protein deficiency. Subsequently, negative dynamics of the nutritional status and the correlation.

Conclusion. It is necessary to introduce methods of nutritional support into routine practice in HIV-positive patients with bacterial pneumonia.

Keywords: HIV-infection, pneumonia, nutritional status, underweight

С конца прошлого столетия инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) отнесена не только к актуальным медицинским, но и к социальным проблемам [1]. Территория Западного Урала, в том числе Пермский край, в течение последних пятнадцати лет является регионом риска по росту показателя заболеваемости указанной нозологии. В 2020 году данный показатель составил 95,5 на 100 000 населения, в 1,9 раза превысив аналогичные критерий Российской Федерации – 49,1 на 100 000. Совершенствование существующих методов лечения позволило увеличить продолжительность жизни пациентов, но проблемы качества жизни остаются нерешенными [2, 3]. В последние годы ВИЧ-инфекция характеризуется поражением дыхательной системы и тяжелым течением, связанным не только с микобактериями туберкулеза, но и с другими бактериальными агентами – *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и т. д., что на порядок увеличивает число летальных исходов, а лечение данных пациентов вызывает серьезные трудности у медицинских специалистов [1, 2, 4].

При ВИЧ-инфекции одной из основных проблем, с которой сопряжен высокий риск осложнений и смерти, является белково-энергетическая недостаточность [2, 5, 6]. Появление антиретровирусной терапии (АРТ) изменило подход к питанию, однако на фоне ее проведения у ряда пациентов сохраняется и прогрессирует нутритивный дефицит [7, 8, 9, 10]. Проведение АРТ не всегда способствует его устранению и у больных ВИЧ-инфекцией регистрируется частая патология в виде прогрессирующего снижения массы тела (МТ) в течение 90 дней потеря составляет 5%, в течение 180 дней – 10% и более. Необходимо отметить, что эти изменения МТ сопровождаются формированием астенического синдрома и нарастающей саркопенией, чаще у лиц мужского пола [11, 12].

В настоящий момент имеется значимое число работ, детализирующих клиническое течение ВИЧ-инфекции, а также ряд исследований, указывающих на необходимость использования нутритивного питания у ВИЧ-позитивных пациентов нуждающихся в палиативной терапии и у инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*. [1, 13, 14]. Однако отсутствует информация о нарушениях нутритивного статуса у указанной категории пациентов с бактериальными пневмониями и влиянии данных нарушений на течение и прогноз заболевания.

В связи с этим **целью исследования** было изучение изменений нутритивного статуса у ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями и оценка эффективности традиционных методов нутритивной поддержки.

Материалы и методы. Было проведено клиническое исследование на базе краевой клинической инфекционной больницы в г. Перми в 2014-2018 гг. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (2013 г.), перед его началом все пациенты подписывали информированное согласие.

Исследование включало изучение нутритивного статуса у 280 пациентов с ВИЧ-инфекцией, стадией вторичных заболеваний, 4А, Б и В, фазе прогрессирования при отсутствии АРТ, осложненной развитием пневмоний. Критериями включения явились: возраст от 18 до 50 лет, лабораторное заключение о наличии серологических или генетических маркеров ВИЧ-инфекции; установление развернутого клинического диагноза, половой путь инфицирования в анамнезе, наличие бактериальной пневмонии, подтвержденной рентгенографией или компьютерной томографией легких, отсутствие антиретровирусной терапии в анамнезе, количество CD4⁺-Т-лимфоцитов у пациентов более 50 в 1 мкл⁻¹, отсутствие обострений хронических заболеваний печени. Критерии исключения:

беременность, пневмония, вызванная двумя и более патогенными возбудителями, прием психоактивных веществ в анамнезе, прогрессирование вторичных заболеваний на фоне бактериальной пневмонии, наличие сахарного диабета, гематологического или онкологического заболевания. Из обследованных 119 чел. (первая группа) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), 161 чел. (вторая группа) не нуждались в осуществлении интенсивной терапии и находились на лечении в специализированном отделении. Методом механического отбора (каждая 3 история болезни) из 119 пациентов ОИТ отобрано 39 чел., из 161 пациента стационара – 53 чел. Средний возраст пациентов первой группы составил 31,0 (28;35) лет, из них 25 мужчин ($64,1 \pm 7,7\%$) и 14 женщин ($35,9 \pm 7,7\%$), во второй группе – 31,0 (28;35) лет, 33 мужчины ($62,3 \pm 6,7\%$) и 20 женщин ($37,7 \pm 6,7\%$). Всем проводилась рентгенография органов грудной клетки, микробиологическое исследование мокроты, оценивались иммунологические показатели: количественное содержание ВИЧ в крови (вирусная нагрузка), CD4-Т-лимфоцитов. Обе группы получали традиционную диету по Певзнеру № 13. Базовая диета включала получение 2 200-2 300 ккал, где легкоусвояемые белки составляли 75-80 г/сутки (60-70% от общего объема суточной нормы).

Оценка нутритивного статуса пациентов включала: определение индекса массы тела (ИМТ), расчет основного обмена (формула Харриса-Бенедикта), также проводилась импедансометрия (соматометрия – измерение окружностей плеча, тела, измерение кожно-жировых складок и др.). На 1, 10, 21 день выполнялись исследования абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, а также общего белка, альбумина, трансферрина, железа в сыворотке при взятии биохимического анализа крови в лицензированной лаборатории краевого стационара.

Степень выраженности полиорганной недостаточности оценивалась по шкале SOFA. Из 39 пациентов 1 группы у 9 чел. ($23,0 \pm 6,7\%$) наблюдались летальные исходы. Во 2 группе летальных исходов не зафиксировано.

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения показателей для качественных признаков выражали в виде $\% \pm m$, количественных – в виде Me (Q1;Q3). Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Хи-квадрат, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь величин изучалась с помощью коэффициента парной корреляции r . Для оценки динамики величин для каждого пациента вычислялся показатель суточного прироста в процентах по формуле $I_{pr} = (I_{21} - I_1)^{0,5} \cdot 100 - 100$, который затем усреднялся для каждой группы.

Результаты и их обсуждение. Пневмония, как осложнение ВИЧ-инфекции, выявленная у 43 пациентов ($46,7 \pm 5,2\%$), была вызвана *Staphylococcus aureus*, у 35 ($38,0 \pm 5,1\%$) – *Streptococcus pneumoniae*, у 5 ($5,4 \pm 2,4\%$) – *Mycoplasma pneumoniae*, у 3 ($3,3 \pm 1,9\%$) – *Streptococcus pyogenes*, у 2 ($2,2 \pm 1,5\%$) – *Klebsiella pneumoniae*, у 2 ($2,2 \pm 1,5\%$) – *Moraxella catarrhalis*, у 2 ($2,2 \pm 1,5\%$) – *Pseudomonas aeruginosa*. У 52 чел. ($56,5 \pm 5,2\%$) определялось наличие сопутствующей микрофлоры: *S. viridians*, *S. salivarius*, *S. milleri*, *S. epidermidis*, *S. oralis*, *Enterococcus* spp., *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. albicans*.

Количество CD4⁺-Т-лимфоцитов у пациентов с пневмониями, находящихся в ОИТ, варьировало от 80 до 500 клеток в 1 мкл, РНК ВИЧ – от 150 000 до 1 100 000 копий/мл (табл. 1). Во второй группе CD4⁺-Т-лимфоциты выявлялись в количестве 160-520 клеток в 1 мкл в сравнении с группой наблюдения ($p = 0,227$), показатели вирусной нагрузки были достоверно ниже от 50 000 до 1 500 000 ($p = 0,005$).

Таблица 1

Показатели активности ВИЧ-инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов, Ме (Q1; Q3)

	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 53)	p
Количество CD4 ⁺ -Т-лимфоцитов в 1 мкл ⁻¹	350,0 (260;385)	360,0 (340;380)	0,227
Количество РНК ВИЧ	500 000 (345 000;625 000)	350 000 (250 000;450 000)	0,005

Кроме того, быстрая и прогрессирующая потеря массы тела на фоне основного заболевания, составляющая 5% и более за 90 дней, была зарегистрирована в 1 группе у 23 чел. ($58,9 \pm 7,9\%$), а потеря 10% и более за 180 дней у 19 чел. ($41,1 \pm 7,9\%$), против 27 чел. ($51,0 \pm 6,9\%$) и 26 чел. ($49,0 \pm 6,9\%$) во второй группе ($p=0,045$, $p=0,445$ соответственно). ИМТ на момент госпитализации в первой группе составил 18,4 (17,6; 19,3) во второй 19,0 (18,7; 20,2) ($p=0,001$), показатели основного обмена (Харрисон-Бенедикт) не имели статистически значимых отличий ($p=0,197$): 1 657 (1 603; 1 760) в группе пациентов ОИТ и 1 719 (1 589; 1 789) во второй группе.

При объективной оценке трофологического статуса больного современные исследователи указывают на необходимость обязательного включения в обследование таких критериев, как показатели альбумина и лимфоцитов, так как значения общего белка, индекса массы тела могут быть недостаточно информативны [5, 9, 13]. Следуя данным рекомендациям, мы зафиксировали трофологические нарушения у ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальным поражением легочной ткани в обеих группах. Степень выраженности недостаточности у пациентов первой группы по показателям общего белка, дефицита массы тела и ИМТ варьировала от $74,4 \pm 7,0\%$ до $87,1 \pm 5,4\%$ и соответствовала легкой степени. Более информативными явились показатели альбумина и лимфоцитов, которые более чем у двух третей больных позволили зарегистрировать среднюю и более чем у одной шестой пациентов – тяжелую степень недостаточности (табл. 2).

Таблица 2

Степени выраженности нутритивной недостаточности, абс (% $\pm m$)

Критерии нутритивной недостаточности	Группа 1 (n = 39)			Группа 2 (n = 53)		
	Легкая	Средняя	Тяжелая	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин	3 (7,6 $\pm$ 4,2)	29 (74,4 $\pm$ 7,0)	7 (18,0 $\pm$ 6,2)	22 (41,5 $\pm$ 6,8)*	31 (58,5 $\pm$ 6,8)	-
Общий белок	34 (87,1 $\pm$ 5,4)	4 (10,2 $\pm$ 4,8)	1 (2,5 $\pm$ 2,5)	51 (96,2 $\pm$ 2,6)	2 (3,8 $\pm$ 2,6)	-
Лимфоциты	3 (7,6 $\pm$ 4,2)	30 (77,0 $\pm$ 6,7)	6 (15,4 $\pm$ 5,8)	8 (15,0 $\pm$ 4,9)	42 (79,2 $\pm$ 5,6)	3 (5,8 $\pm$ 3,2)
Дефицит массы тела	32 (82,1 $\pm$ 6,2)	6 (15,4 $\pm$ 5,8)	1 (2,5 $\pm$ 2,5)	51 (96,2 $\pm$ 2,6)*	2 (3,8 $\pm$ 2,6)	-
Индекс массы тела	29 (74,4 $\pm$ 7,0)	7 (18,0 $\pm$ 6,1)	3 (7,6 $\pm$ 4,2)	50 (94,2 $\pm$ 3,2)*	3 (5,8 $\pm$ 3,2)	-

Примечание: * $p < 0,05$

Во второй группе обследованных чаще регистрировалась легкая степень нарушений трофического статуса, однако значения альбуминов и лимфоцитов более чем у половины пациентов соответствовали средней степени тяжести, причем абсолютное количество лимфоцитов составило 1 302 (1 200; 1 420) против 1 100 (995; 1 210) в первой группе ($p=0,0002$), тяжелая степень нутритивной недостаточности в $5,8 \pm 3,2\%$ наблюдений.

Следует отметить, что в первой группе зарегистрирована связь между тяжелой степенью нутритивного дефицита и прогрессированием полиорганной недостаточности и

летальными исходами на 2-3 сутки от момента госпитализации: ($r=0,782$, $p=0,000$), что сопоставимо с данными отечественных исследований, указывающих на то, что недостаточность питания у пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к большей частоте преждевременных неблагоприятных исходов [1, 2, 13].

Согласно данным литературы, кишечный микробиом значительно изменяется при поражении организма ВИЧ, и тяжелое течение ВИЧ-инфекции может приводить к потере до 1 кг живой массы тела в течение суток, так как уже в первые часы болезни происходит истощение запасов макронутриентов в организме, что приводит к запуску катаболического каскада потребления белковой и жировой субстанции [6, 15, 16].

В данном исследовании были оценены параметры нутритивного статуса в динамике: общий белок, альбумин, трансферрин и сывороточное железо (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровней общего белка, альбумина, трансферрина и железа, Ме (Q1; Q3)

Маркеры белкового обмена	Группа 1	Группа 2	p
Общий белок (г/л)	Норма 65-85 г/л		
1 сутки	61,9 (59,1;63,5)	63 (60,3;64,5)	0,046
10 сутки	54,2 (52,2; 55,2)	56,7 (55,1;59,1)	0,001
21 сутки	57,9 (56,1;59,6)	60,3 (58,2;62)	0,003
Среднемесячный прирост, %	-3,7	-1,2	
Альбумин г/л	Норма 30-45 г/л		
1 сутки	27,2 (25,8;28,5)	28,1 (27,4;28,5)	0,036
10 сутки	21 (19,6;21,2)	24,1 (23,3;24,6)	0,001
21 сутки	24,8 (23,8;25,2)	26,2 (25,3;27,1)	0,001
Среднемесячный прирост, %	-4,8	-3,6	
Трансферрин (г/л)	Норма 2,0-3,6 г/л		
1 сутки	1,6 (4,6;1,7)	1,7 (1,6;1,7)	0,148
10 сутки	0,8 (0,6;0,8)	0,9 (0,9;1,0)	0,001
21 сутки	1,2 (1,2;1,3)	1,2 (1,2;1,3)	0,555
Среднемесячный прирост, %	-12,8	-13,7	
Железо Fe (мкмоль/л)	Норма 9-31 мкмоль/л		
1 сутки	7,89 (7,59;8,11)	8,01 (7,97;8,19)	0,001
10 сутки	6,8 (6,31;7,13)	7,64 (7,16;7,96)	0,001
21 сутки	7,32 (7,11;7,68)	7,99 (7,94;8,61)	0,001
Среднемесячный прирост, %	-2,6	-0,3	

На момент госпитализации во второй группе показатели общего белка и альбумина были ниже к нормальным показателям и достоверно превосходили первую группу (табл. 3), а значения трансферрина в обеих группах были статистически сопоставимы, что указывало на идентичные изменения белкового статуса у всех обследованных лиц.

Снижение основных показателей трофологического статуса в первой и второй группах выявлялось на 10 сутки, в среднем в 1,1–1,3 раза. Лишь к 21 суткам в обеих группах отмечается положительная динамика по восстановлению сывороточных уровней общего белка, альбумина и трансферрина, причем в группе пациентов, находившихся на лечении в отделении терапевтического профиля положительная динамика формировалась достоверно быстрее. Однако показатели макронутриентов, на фоне традиционной диеты не достигали нижних границ нормы в обеих группах, а показатели среднемесячного прироста имели отрицательные значения (табл. 3).

На момент госпитализации концентрация сывороточного железа у всех обследованных пациентов зафиксирована ниже нормальных значений (табл. 3), причем в первой группе статистически значимо ниже, чем во второй. К 10 суткам концентрация данного микроэлемента также сохранялась низкой, и только к третьей неделе, на фоне проводимой терапии, отмечено повышение значений сывороточного железа, но нормальные значения

данного параметра достигнуты не были. В первой группе сывороточное железо оставалось в 1,2 раза ниже нормальных показателей и статистически значимо отличалось от показателей второй группы ($p = 0,001$).

Следует отметить, что в данном исследовании на 1, 10, 21 сутки была зарегистрирована связь между трансферрином и сывороточной концентрацией железа в плазме крови ($r = 0,813$, $p=0,008$; $r=0,577$, $p=0,005$; $r=0,580$; $p=0,001$). Трансферрин, как высокомолекулярное органическое вещество, может являться надежным маркером оценки расстройств белкового обмена [17, 18, 19]. При возникновении патологического процесса различной этиологии, развитии полиорганной недостаточности, происходит «сбой» его синтеза.

В настоящий момент, по данным литературы, бактериальные пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных в специализированные стационары, не находятся под пристальным вниманием нутрициологов, исключение составляют пациенты ОИТ, где наличие нарушений трофологического статуса воспринимается как очевидный факт [20]. Однако результаты нашей работы соотносятся с ранее проводимыми исследованиями, которые отмечают изменения нутритивного статуса в виде снижения уровня транстиретина и альбумина не только у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, но и у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом [14]. При этом выраженность белково-энергетической недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, зависит от тяжести течения туберкулезного процесса и от прогрессирования ВИЧ-инфекции. Согласно данным исследования, без разработки новых подходов к нутритивной терапии у ВИЧ-позитивных пациентов инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* трофологический статус не восстанавливается и через 6 месяцев после лечения [14, 21].

В нашем исследовании тяжелое состояние ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями в обеих группах сопровождалось ранним формированием белкового дефицита. На момент госпитализации больных выявлялась средняя степень белковой недостаточности, так как в обеих группах сывороточный альбумин и трансферрин были снижены. В процессе терапии бактериальных пневмоний в стационаре у данных пациентов без нутритивной поддержки сохраняются гиперкатаболизм и белково-энергетическая недостаточность. Кроме того, отчетливо прослеживается взаимосвязь расстройств висцерального пула белка с метаболизмом железа.

Выявленные особенности указывают на необходимость постоянного мониторинга параметров белково-энергетической недостаточности у ВИЧ-позитивных пациентов, с поражением дыхательной системы. Данные нарушения требуют разработки комплекса мер по коррекции последствий воздействия на организм вируса иммунодефицита человека в совокупности с бактериальными агентами, повреждающими легочную ткань.

Выводы:

1. На момент госпитализации, у всех ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями выявляются разные степени нарушений трофологического статуса.
2. При изучении изменений нутритивного статуса на 1, 10, 21 дни госпитализации на фоне традиционных методов питания у всех пациентов наблюдается его отрицательная динамика, что показывает необходимость разработки и внедрения методики нутритивной поддержки для пациентов, госпитализированных не только в ОИТ, согласно действующим рекомендациям, но и в специализированный стационар инфекционного профиля.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование никем не финансировалось, конфликт интересов отсутствует.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Николенко Вера Валентиновна (30%) – существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Прелоус Ирина Николаевна (30%) – существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Бубнов Александр Михайлович (10%) – доработка рукописи.

Миникеева Маргарита Равилевна (20%) – существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Микова Оксана Евстигнеевна (10%) – окончательное утверждение для публикации.

Список литературы:

1. [ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство: 2 издание] под ред. Покровского В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 686.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Буравцова Е. В., Ермак Т. Н., Кравченко А. В., Воронин Е. Е., Афонина Л. Ю., Фомин Ю. А. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. М., 2003. 96.
3. Cohen J., West A.B., Bini E.J. Infectious diarrhea in HIV. Gastroenterol Clin North Am. 2001. 30. 637–664. DOI:10.1016/S0889- 8553(05)70203-X.
4. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Солодникова Е.А., Бондаренко В.В., Абросимова О.В., Нагаенко А.В., Голикова Е. В., Миникеева М.Р. Поражение дыхательной и нервной систем *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. 4. 23-27. DOI: 10.17816/EID40724
5. Perlenicek J.P., Graham N.M. He Y.D. Weight loss prior to clinical AIDS as predictor of survival. Multicenter AIDS cohort Study Investigators. Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome. 2011. 10. 579–585.
6. Allers K., Stahl-Hennig C., Fiedler T., Wibberg D., Hofmann J., Kunkel D., Moos V., Kreikemeyer B., Kalinowski J., Schneider T. The colonic mucosa-associated microbiome in SIV infection: shift towards Bacteroidetes coincides with mucosal CD4⁺ T cell depletion and enterocyte damage. Scientific Reports. 2020. 1. 10887. DOI: 10.1038 / s41598-020-67843-4
7. Venegas A.A.G., Castaño L.A.M., Chaparro J.A.R. Approach to diarrhea in HIV patients. Rev Colomb Gastroenterol. 2018. 33 (2).148-158. DOI: 10.22516/25007440.192
8. Shabert J.K., Wilmore D.W. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. Med. Hypotheses. 1996. 46. 252-256. DOI:10.1016/s0306-9877(96) 90251-0
9. Емероле К.Ч., Покровская А.В., Пилипенко В.И., Кожевникова Г.М., Исаков В.А., Покровский В.В. Оценка фактического питания и состава тела у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2017. (15). 1. 5-9. DOI:10.20953/1729-9225-2017-1-5-9
10. Николенко В.В., Николенко А.В., Миникеева М.Р. Изучение изменений нутритивного статуса у ВИЧ-позитивных пациентов с пневмониями, вызванными *Streptococcus pneumoniae*. Пермский медицинский журнал. 2018. 4. 14-19. DOI: 10.17816/pmj35414-19
11. Semba R.D., Tang A.M. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. The British Journal of Nutrition. 1999. 81 (3). 181-189. DOI: 10.1017/s0007114599000379
12. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Деулина М.О. Антитретровирусная терапия и ее влияние на показатели липидного обмена. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. 1. 44-48. DOI:10.17816/EID40578
13. Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., Ерпулева Е.В., Лапицкий А.В., Лекманов А.У., Луфт А.В., Назаров В.И., Попова Т.С., Расновская Н.Ф., Сергеева А.М., Тропская Н.С., Трофимов П.А., Шестопалов А.Е. Руководство по клиническому питанию. М.: «Арт-Экспресс». 3-е изд. 2016. 492.
14. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Герасимов Л.Н. Маркеры белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в процессе лечения. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018. 7. 39-45. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-39-45
15. Koethe J.R., Heimbürger D.C. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. Am J Clin. Nutr. 2010. 91 (4). 1138 S-1142S. DOI:10.3945 / ajcn.2010.28608D
16. Tang A.M., Forrester J. Weight Loss and Survival in HIV-Positive Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2002. 10. 366-373. DOI: 10.1097 / 00126334-200210010-00014

17. Kalantar-Zadeh K., Kleiner, M., Dunne, E., Ahern, K., Nelson, M., Koslowe, R., Luft, F.C. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in haemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998. 31. 263–272.
18. Николенко А.В., Лейдерман И.Н., Николенко В.В. Скрининг ключевых маркеров обмена белка и микронутриентов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с острой патологией органов брюшной полости. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019. 4.81-87. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-81-87
19. Jain S., Gautam V., Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2011. 1. 118–127.
20. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018. 3. 5–21. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21
21. Емероле К.Ч., Покровская А.В., Пилипенко В.И. Синдром истощения у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив.* 2016. 88 (5). 125-129. DOI 10.17116/terarkh 2016885125-129

References:

1. [HIV infection and AIDS: national guidelines: 2nd edition] ed. Pokrovsky V.V. M.: GEOTAR-Media, 2020. 686. in Russian.
2. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Belyaeva V.V. Buravtsova E. V., Ermak T. N., Kravchenko A. V., Voronin E. E., Afonina L. Yu., Fomin Yu. A. Clinical diagnosis and treatment of HIV infection. M., 2003. 96. in Russian.
3. Cohen J., West A. B., Bini E. J. Infectious diarrhea in HIV. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001. 30. 637–664. DOI:10.1016/S0889- 8553(05)70203-X.
4. Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., Naumova L.M., Solodnikova E.A., Bondarenko V.V., Abrosimova O.V., Nagaenko A.V., Golikova E. V., Minikeeva M.R. Damage of the respiratory and nervous systems of *Streptococcus pneumoniae* in HIV-positive patients. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2013. 4. 23-27. DOI: 10.17816/EID40724. in Russian.
5. Perlenicek J.P., Graham N.M. He Y.D. Weight loss prior to clinical AIDS as predictor of survival. Multicenter AIDS cohort Study Investigators. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 2011. 10. 579–585.
6. Allers K, Stahl-Hennig C, Fiedler T, Wibberg D, Hofmann J, Kunkel D, Moos V, Kreikemeyer B, Kalinowski J, Schneider T. The colonic mucosa-associated microbiome in SIV infection: shift towards *Bacteroidetes* coincides with mucosal CD4 + T cell depletion and enterocyte damage. *Scientific Reports.* 2020. 1. 10887. DOI: 10.1038 / s41598-020-67843-4.
7. Venegas A A.G., Castaño L.A.M., Chaparro J.A.R. Approach to diarrhea in HIV patients. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018. 33 (2). 148-158. DOI: 10.22516/25007440.192
8. Shabert J.K., Wilmore D.W. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. *Med. Hypotheses.* 1996. 46. 252-256. DOI:10.1016/s0306-9877(96) 90251-0.
9. Emerole K.Ch., Pokrovskaya A.V., Pilipenko V.I., Kozhevnikova G.M., Isakov V.A., Pokrovskiy V.V. Assessment of actual nutrition and body composition in patients with HIV infection. *Infektsionnye bolezni.* 2017. (15). 1. 5-9. DOI:10.20953/1729-92225-2017-1-5-9. in Russian.
10. Nikolenko V.V., Nikolenko A.V., Minikeeva M.R. Study of changes in nutritional status in HIV-positive patients with pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2018. 4. 14-19. DOI: 10.17816/pmj35414-19. in Russian.
11. Semba R.D., Tang A.M. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The British Journal of Nutrition.* 1999. 81 (3). 181-189. DOI: 10.1017/s0007114599000379

12. Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Deulina M.O. Antiretroviral therapy and its impact on lipid metabolism. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2011. 1. 44-48. DOI:10.17816/EID40578. in Russian.
13. Luft V.M., Afonchikov V.S., Dmitriev A.V., Erpuleva E.V., Lapitskiy A.V., Lekmanov A.U., Luft A.V., Nazarov V.I., Popova T.S., Rasnovskaya N.F., Sergeeva A.M., Tropskaya N.S., Trofimov P.A., Shestopalov A.E. *Clinical Nutrition Guide*. M.: <<Art-Ekspress>>. 3-e izd. 2016. 492. in Russian.
14. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Markers of protein-energy malnutrition in patients with tuberculosis combined with HIV infection during treatment. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018. 7. 39-45. DOI: 10.21292 / 2075-1230-2018-96-7-39-45 in Russian.
15. Koethe J.R., Heimbürger D.C. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *Am J Clin. Nutr.* 2010. 91 (4). 1138-1142 S. DOI:10.3945 / ajcn.2010.28608D
16. Tang A.M., Forrester J. Weight Loss and Survival in HIV-Positive Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002. 10. 366-373. DOI: 10.1097 / 00126334-200210010-00014
17. Kalantar-Zadeh K., Kleiner, M., Dunne, E., Ahern, K., Nelson, M., Koslowe, R., Luft, F.C. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in haemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis*. 1998. 31. 263–272.
18. Nikolenko A.V., Leyderman I.N., Nikolenko V.V. Screening of Key Markers of Protein and Micronutrient Metabolism in ICU Patients with Acute Pathology of the Abdominal Organs. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019. 4. 81-87. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-81-87. in Russian.
19. Jain S.; Gautam V.; Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2011. 1. 118–127.
20. Leiderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Polyakov I.V., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative nutritional support. Clinical guidelines. A.I. Saltanov. 2018. 3. 5-21. DOI: 10.21320 / 1818-474X-2018-3-5-21. in Russian.
21. Emerole K.Ch., Pokrovskaya A.V., Pilipenko V.I. Waste syndrome in patients with HIV infection. *Therapeutic archive*. 2016. 88 (5). 125-129. DOI 10.17116 / terarkh2016885125-129 in Russian.

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,**ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

Жилина А.А., Бусалаева Е.И.

ВОЗМОЖНОСТИ СУТОЧНОЙ ВНУТРИПИЩЕВОДНОЙ рН-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ.....1

Сущенко Р.А., Панченко А.С.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЕФАЛОГЕМАТОМ

У НОВОРОЖДЕННЫХ.....11

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Болотова Э.Г., Шпрах В.В.

ПРОГНОЗ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ

С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ.....20

Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В.

ТЕХНОЛОГИИ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....27

Бурдинская А.А., Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Беломестнова К.Э.

ДЕБЮТ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ:

ПРЕДИКТОРЫ И ПАТОМОРФОЗ БОЛЕЗНИ.....35

Гарашенко Н.Е., Семинский И.Ж.

ЛИМФОТОКСИН АЛЬФА: БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.....44

Копылова Л.И., Николаева Т.Я., Таппахов А.А., Попова Т.Е.

ВЛИЯНИЕ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ.....56

Мироманова Н.А., Загалаев Б.Т., Мироманов А.М.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ

И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19.....62

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА У ДЕТЕЙ

С ПРЕДИКТОРАМИ ТЯЖЕСТИ.....71

Братышева Н.И., Шаповалов К.Г., Серебрякова О.В., Лукьянов С.А.,

Максименко Д.Ю., Коннов В.А., Шаповалов А.Г., Сенижук А.И.

СОЦИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

НА УРОВНЕ СУБЪЕКТА В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....81

Власова А.Н., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.....87

Горский П.О., Гончарова Е.В.

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА

У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ.....94

Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ

ПРИ ОТМОРОЖЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....104

Дац А.В., Дац Л.С., Прокопчук С.В.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ,

УМЕРШИХ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19).....114

Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Емельянова О.Н., Серкин М.А. ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	122
Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н., Степанов А.В. ВЛИЯНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ИРИСИНА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	130
Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Морозова Е.И., Коннов Д.Ю., Казанцева Л.С. СИСТЕМНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1.....	139
Николенко В.В., Прелоус И.Н., Бубнов А.М., Миникеева М.Р., Микова О.Е. НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	146