

# ***ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК***

THE TRANSBAIKALIAN  
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

**4**  
**2023**



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_1

УДК : 005.7:65.011:614.2

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

**ОЦЕНКА ДОСТИЖЕНИЯ КРИТЕРИЯ «ОБЕСПЕЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА ПЛАНОВЫХ ПАЦИЕНТОВ ВРАЧАМИ СТРОГО ПО ВРЕМЕНИ И ПО ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЗАПИСИ» НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а*

**Цель:** оценка достижения критерия «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами-педиатрами участковыми строго по времени и по предварительной записи» и изучЕНИЕ причины невыполнения данного критерия в поликлинике г. Чита.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы». Число наблюдений составило 1 158 посещений пациентами врачей-педиатров участковых. Фиксация и изучение данных проводились с использованием созданного чек-листа на основании рекомендованного проверочного листа для оценки выполнения критерия. В дальнейшем полученные данные сопоставлялись с целевыми показателями критериев Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

**Результаты.** Большинство пациентов (78%), обратившихся к врачу-педиатру участковому, записывались на прием предварительно ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о достижении критерия по данному параметру. На прием по времени зарегистрировано прошли 52,2% пациентов от общего числа посещений по предварительной записи. При этом рекомендуемый показатель в 80% не достигнут ( $p < 0,0001$ ). Основными причинами несоблюдения приема врача-педиатра участкового строго по времени являются: опоздание пациента на прием, очередь перед кабинетом врача, более раннее начало приема, т. к. у врача нет пациентов.

**Выводы.** Критерий «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи» в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» достигнут только в рамках целевых значений предварительной записи на прием, что свидетельствует о снижении доступности ПМСП для населения детского возраста.

**Ключевые слова:** новая модель медицинской организации, первичная медико-санитарная помощь, поликлиника, критерии

Andreeva E.V., Bobrovich V.V., Evstafeva Y.V.

**EVALUATION OF THE ACHIEVEMENT OF THE CRITERION "ENSURING OUTPATIENT ADMISSION OF PLANNED PATIENTS BY DOCTORS STRICTLY ON TIME AND BY APPOINTMENT" ON THE EXAMPLE OF A CHILDREN'S POLYCLINIC***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

**The aim of the research:** assessment of achievement of the criterion "Provision of outpatient admission of planned patients by district pediatricians strictly on time and by appointment" and to study the reasons for non-fulfillment of this criterion in the Chita polyclinic.

**Materials and methods.** The study was carried out on the basis of the GUZ "Children's Clinical Medical Center of Chita". The number of observations was 1,158 visits by patients of district pediatricians. Data fixation and study were carried out using a created checklist based on the recommended checklist for evaluating the fulfillment of the criterion. In the future, the data obtained were compared with the target indicators of the criteria of a New model of a medical organization providing primary health care.

**Results.** The majority of patients (78%) who turned to the district pediatrician made an appointment beforehand ( $p < 0,0001$ ), which indicates that the criterion for this parameter has been reached. 52.2% of patients from the total number of visits by appointment were registered for an appointment by time. At the same time, the

*recommended figure of 80% has not been reached ( $p < 0,0001$ ). The main reasons for non-compliance with the reception of the district pediatrician strictly on time are: the patient's lateness to the appointment, the queue in front of the doctor's office, an earlier start of the appointment, because the doctor has no patients.*

**Conclusions.** *The criterion "Ensuring outpatient admission of planned patients by doctors strictly on time and by appointment" at the Children's Clinical Medical Center of Chita was achieved only within the target values of pre-appointment, which indicates a decrease in the availability of primary health care for the child population.*

**Key words:** *new model of medical organization, primary health care, polyclinic, criteria*

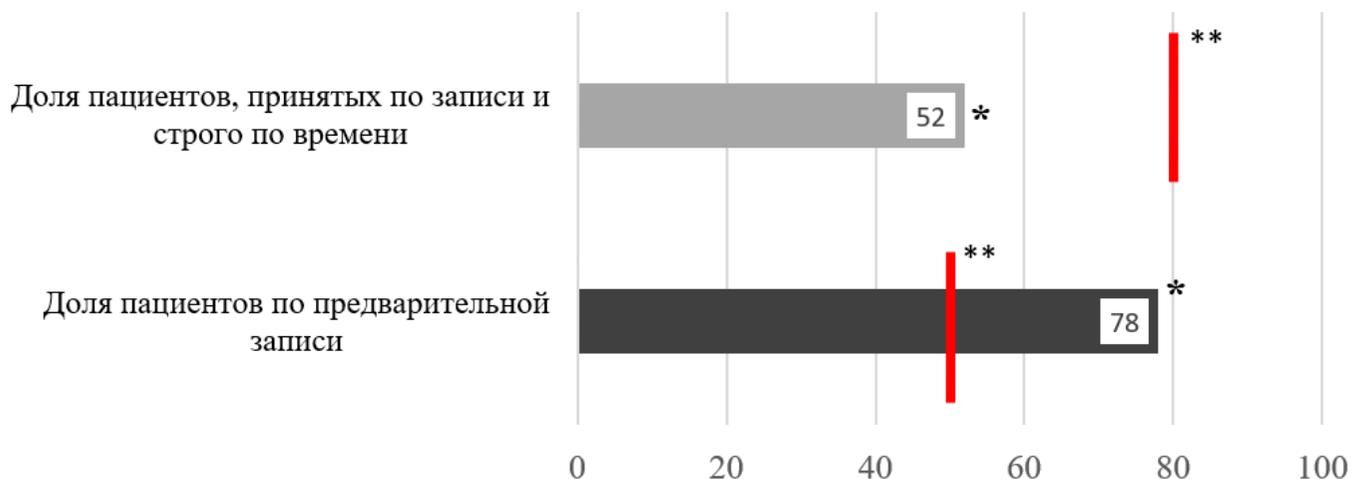
В настоящее время повышение доступности медицинской помощи является одним из приоритетных направлений в сфере здравоохранения [1]. С 2019 г. в Российской Федерации реализуется один из Национальных проектов – проект «Здравоохранение», где в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» одной из задач выступает оптимизация работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (далее – ПМСП), сокращение времени ожидания в очереди при обращении граждан в указанные медицинские организации, упрощение процедуры записи на прием к врачу [2]. Одно из мероприятий, направленное на решение данной задачи, представлено созданием Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (далее – НММО) [3]. Министерством здравоохранения Российской Федерации разработано 22 критерия в девяти различных областях деятельности медицинской организации, оказывающей ПМСП, которые необходимо соблюсти, чтобы получить статус НММО [4]. При выполнении определенных критериев медицинская организация может достичь одного из уровней – базового, прогрессивного и лидерского. Одним из критериев базового уровня, отражающего доступность медицинской помощи, выступает критерий «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи». Целевые значения для медицинской организации для достижения базового уровня – не менее 50% – доля посещений по предварительной записи, из которых не менее 80% пациентов принято по установленному времени. В исследованиях других авторов отмечена значимость достижения данного критерия, поскольку с его невыполнением связано наибольшее количество жалоб пациентов [5].

**Цель:** оценка достижения критерия «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами-педиатрами участковыми строго по времени и по предварительной записи» и изучение причины невыполнения данного критерия в поликлинике г. Чита.

**Материалы и методы.** В исследовании, проведенном в 2022 г., выполнено 1 158 наблюдений посещений пациентами врачей-педиатров участковых на базе четырех детских поликлинических подразделений ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» (далее – ДПО ДКМЦ) (ДПО № 1 – 407 наблюдений, ДПО № 2 – 128, ДПО № 3 – 407, ДПО № 4 – 216). Фиксация и изучение данных проводились с использованием созданного чек-листа на основании рекомендованного проверочного листа для оценки выполнения критерия [6, 7]. Наблюдение и опрос пациентов при обращении к врачам-педиатрам участковым выполнялись около кабинетов врачей с фиксацией времени посещения, учитывалось допустимое отклонение, равное продолжительности одного приема согласно расписанию, уточнялось время предварительной записи по произведенным записям из медицинской информационной системы ресурса «Электронная регистратура», а также исследовали цели визита, причины несвоевременного посещения кабинета. В дальнейшем сопоставляли полученные данные с целевыми показателями критериев НММО.

Анализ полученных данных проводился с использованием программных средств Statistics 10.0 и Microsoft Office Excel 2010. Для оценки статистической значимости различий количественные данные описывали с указанием абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) значений. Для сравнения номинальных данных двух групп исследования использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, если количество ожидаемых наблюдений было менее 10 – для сравнения использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, если менее 5 – точный критерий Фишера. Значимыми считались результаты с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В детских поликлинических отделениях ДКМЦ посетили педиатров 1 158 детей, предварительно записались 903 человека. Таким образом, пациенты записывались предварительно более, чем в 50% (78%) случаев ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о достижении критерия по данному параметру. На приеме по предварительной записи и по времени зарегистрировано 471 детей, что составило 52,2% от общего числа посещений по предварительной записи. При этом рекомендуемый показатель в 80% не достигнут ( $p < 0,0001$ ) (Рис.1).



*Примечание:* \* – критерий  $\chi^2$  Пирсона; \*\* – целевые значения

Рисунок 1. Достижение целевых значений критерия «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи» в ДПО ДКМЦ г. Читы, %

Предварительная запись в подразделениях ДКМЦ была осуществлена в диапазоне от 50 до 100%, все подразделения справлялись с поставленной задачей (Табл. 1).

Таблица 1.

### Результаты достижения критерия «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи» по ДПО ДКМЦ г. Чита

Параметры критерия	Детский клинический медицинский центр г. Чита			
	ДПО № 1	ДПО № 2	ДПО № 3	ДПО № 4
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Предварительная запись	224/55* ( $p = 0,4790$ )	128/100** ( $p < 0,0001$ )	348/85,5* ( $p < 0,0001$ )	203/93,9* ( $p < 0,0001$ )
Посещение по записи и по времени	111/49,5* ( $p < 0,0001$ )	33/25,7* ( $p < 0,0001$ )	173/49,7* ( $p < 0,0001$ )	154/75,8 $p = 0,3972$

*Примечание:* \* – критерий  $\chi^2$  Пирсона, \*\* – критерий F Фишера

На прием к врачу-педиатру участковому зашли строго по времени не все предварительно записавшиеся пациенты. Самый высокий показатель приема по времени отмечен в ДПО № 4 – 75,8%, при этом только 25,7% пациентов ДПО № 2 прошли к врачу по времени записи.

Для поиска решения данной проблемы были изучены причины несвоевременного посещения приема врача-педиатра участковыми пациентами (Табл. 2). Наиболее частыми причинами стали: опоздание на прием пациента – 34%, очередь перед кабинетом врача – 24%, врач вовремя не завершил прием предыдущего пациента – 8%, при этом 34% зашли раньше времени, т. к. врач был свободен.

**Структура причин несвоевременного посещения приема врача-педиатра участкового по детским поликлиническим отделениям ДКМЦ г. Чита**

Причины	Детский клинический медицинский центр г. Чита			
	ДПО № 1	ДПО № 2	ДПО № 3	ДПО № 4
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%
Записался, но зашёл не по времени	113/50,4	95/74,2	175/50,2	49/24,1
Опоздание пациента на прием	26/23	34/35,7	65/37,1	19/38,7
Очередь перед кабинетом врача	19/16,7	38/40	21-Dec	13/26,5
Врач не завершил прием предыдущего пациента вовремя	6/5,5	10/10,6	13/7,4	5/10,2
Зашел раньше времени, т. к. врач был свободен	62/54,8	13/13,7	76/43,4	12/24,4

Выявленные наиболее частые причины несвоевременного посещения приема врача-педиатра участкового пациентом (опоздание на прием, очередь, более раннее начало приема, т. к. у врача нет пациентов) требуют открытия и запуска проекта с определением существующих проблем и составления плана мероприятий, направленного на достижение критерия НММО «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи».

На основе анализа причин несвоевременного посещения приема врача-педиатра участкового пациентами в ДКМЦ г. Чита и специфических потребностей данной организации предложены следующие мероприятия:

1. Повышение доступности приема врачей:
  - обеспечить дополнительные часы приема врачей в удобное для пациентов время, включая вечерние и выходные часы (суббота);
  - определить группу причин для краткосрочных консультаций и разработать систему краткосрочных консультаций для простых медицинских вопросов и рецептов.
2. Оптимизация расписания приема врачей:
  - провести анализ загрузки врачей;
  - разработать четкие инструкции для врачей о соблюдении расписания и времени приема пациентов.
3. Предварительная запись и онлайн-системы:
  - активно использовать систему предварительной записи на прием, позволяющую пациентам выбирать удобное время;
  - создать возможность записываться на краткосрочные консультации с изменением времени продолжительности приёма.
4. Уведомления и подтверждения:
  - ввести практику отправки SMS-уведомлений с напоминанием о предстоящем приеме;
  - просить пациентов подтверждать свое посещение заранее.
5. Оптимизация приема пациентов:
  - обучить медицинский персонал улучшать качество и скорость обслуживания пациентов, используя технологии бережливого производства [8].
6. Мониторинг и анализ данных:
  - постоянно собирать и анализировать данные о процессе приема пациентов, включая информацию о времени приема, предварительной записи и ожиданиях;
  - применять для оценки достижения критерия новые методические рекомендации [6];
  - использовать полученные данные для выявления тенденций и планирования улучшений.
7. Обратная связь и участие пациентов:
  - внедрить систему обратной связи с пациентами для получения их мнений и предложений относительно процесса приема;
  - использовать обратную связь для коррекции и улучшения работы.

8. Обучение персонала:

- провести обучение врачей и медицинского персонала по соблюдению установленных временных рамок и эффективной организации приема с применением инструментов бережливого производства [9];
- внедрить систему обратной связи от пациентов для оценки производительности врачей.

9. Работа с очередями:

- внедрить систему управления очередью, которая позволит пациентам заранее узнать о времени приема;
- организовать информационное обслуживание и уведомление пациентов о статусе их очереди.

Реализация вышеперечисленных действий повысит эффективность работы медицинской организации и обеспечит более качественную и доступную медицинскую помощь пациентам.

**Выводы.** По результатам исследования выявлено, что показатель доли посещений по предварительной записи, в целом по ДПО ДКМЦ, достиг целевого значения и составил 78%. Доля посещений по установленному времени составила 52,2%, что ниже целевого значения. Таким образом критерий «Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи» в ДПО ДКМЦ достигнут только в рамках целевых значений предварительной записи на прием, что свидетельствует о снижении доступности ПМСП для населения детского возраста.

**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 – Андреева Е.В., Бобрович В.В.

Анализ литературы по теме исследования – Андреева Е.В., Евстафьева Ю.В.

Написание текста – Андреева Е.В., Бобрович В.В.,

Редактирование – Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В.

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

**Долевое участие каждого автора:**

Андреева Е.В. – 40%;

Бобрович В.В. – 40%;

Евстафьева Ю.В. – 20%.

**Список литературы:**

1. Чигрина В.П., Ходакова О.В., Тюфилин Д.С. и др. Анализ динамики заболеваемости населения Российской Федерации с учетом факторов, влияющих на доступность первичной медико-санитарной помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023. 67 (4). 275-283.
2. Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/pervichka> (Дата обращения: 1 ноября 2023).
3. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 26.07.2017 г. протокол № 8). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> (Дата обращения: 1 ноября 2023).
4. Методические рекомендации (2-е издание с дополнениями и уточнениями). Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (утв. Министерством здравоохранения РФ 30.07.2019 г.) URL: <https://base.garant.ru/72205018/> (Дата обращения: 1 ноября 2023).

5. Кочергина Е.А., Трефилов Р.Н., Шинкарик И.Г., Минаева Н.В. О применении "бережливых технологий" в детской поликлинике. Пермский медицинский журнал. Пермь. 2023. Т. 40. № 2. С. 100-107. DOI 10.17816/pmj402100-107. EDN DQDJBS.
6. Проект. Методика оценки достижения критериев базового уровня «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» URL: <http://bcgb05.ru/nmmo/metodicheskie-rekomendatsii/7.2.1-metodika-oczenki-dostizheniya-kriteriev-bazovogo-urovnya.pdf> (Дата обращения: 1 ноября 2023).
7. Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В. и др. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (3-е издание с дополнениями и уточнениями). Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023, – 146 с. doi: 10.15829/FPPMSP-NMMO2023. EDN WDYLXI» URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0\\_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8\\_11.05.2023.pdf?1688539270](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8_11.05.2023.pdf?1688539270) (Дата обращения: 1 ноября 2023).
8. Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В. Технологии бережливого производства в системе здравоохранения. Забайкальский медицинский вестник. Чита. 2022. 1. 27-34. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_27
9. Романова Е.Н., Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Андреева Е.В. Инструменты бережливого производства для устранения потерь в системе здравоохранения. Забайкальский медицинский вестник. Чита. 2022. 2. 53-63. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_2\_53

## References

1. Chigrina V.P., Khodakova O.V., Tyufilin D.S. i dr. Analysis of the dynamics of morbidity in the population of the Russian Federation, taking into account factors affecting the availability of primary health care. Healthcare of the Russian Federation. 2023. 67(4). 275-283. in Russian.
2. Passport of the federal project “Development of the primary health care system.”. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/pervichka> (date of the application: 1 Nov 2023). in Russian.
3. Passport of the priority project “Creation of a new model of a medical organization providing primary health care” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and Priority Projects dated July 26, 2017, protocol No. 8). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> (date of the application: 1 Nov 2023). in Russian.
4. Methodological recommendations (2nd edition with additions and clarifications). A new model of a medical organization providing primary health care (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on July 30, 2019) URL: <https://base.garant.ru/72205018/> (date of the application: 1 Nov 2023). in Russian.
5. Kochergina E.A., Trefilov R.N., SHinkarik I.G., Minaeva N.V. O primenenii "berezhlivykh tekhnologij" v detskoj poliklinike. Permskij medicinskij zhurnal. Perm'. 2023. T. 40. № 2. S. 100-107. DOI 10.17816/pmj402100-107. EDN DQDJBS.
6. Project. Methodology for assessing the achievement of the basic level criteria of the “New model of a medical organization providing primary health care” URL: <http://bcgb05.ru/nmmo/metodicheskie-rekomendatsii/7.2.1-metodika-oczenki-dostizheniya-kriteriev-bazovogo-urovnya.pdf> (date of the application: 1 Nov 2023). in Russian.
7. Karakulina E.V., Vvedenskiy G.G., Khodyreva I.N., Kroshka D.V. et al. A new model of a medical organization providing primary health care (3rd edition with additions and clarifications). Guidelines. M.: FGBU «NMITs TPM» Minzdrava Rossii, 2023. 146 p. doi: 10.15829/FPPMSP-NMMO2023. EDN WDYLXI» URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0\\_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8\\_11.05.2023.pdf?1688539270](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8_11.05.2023.pdf?1688539270) (date of the application: 1 Nov 2023). in Russian.

8. Bobrovich V.V., Evstaf'eva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V. Lean manufacturing technologies in the healthcare system. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2022. 1. 27-34. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_27. in Russian.
9. Romanova E.N., Bobrovich V.V., Evstaf'eva Yu.V., Andreeva E.V. Lean Tools for Eliminating Waste in Healthcare. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2022. 2. 53-63. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_2\_53. in Russian.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_8

УДК : 616.-053.2(571.54/55)

<sup>1</sup>Богомолова И.К., <sup>1</sup>Емельянова О.Н., <sup>1</sup>Левченко Н.В., <sup>2</sup>Нардина И.В.**ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ЗА ПЕРИОД С 2012 ПО 2021 ГГ.**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;*<sup>2</sup>*Государственное учреждение здравоохранения «Детский клинический медицинский центр г. Читы», 672038, г. Чита, ул. Шилова, 49*

**Цель исследования:** изучение распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди детей Забайкальского края за период с 2012 по 2021 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ отчетов работы Центра здоровья ДКМЦ. Изучены данные 69 137 детей и подростков, обращавшихся Центр здоровья в период с 2012 по 2021 гг.: до пандемии (2012-2019 гг.) и в пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 (2020-2021 гг.). Полученные данные обработаны с применением пакета программ «STATISTICA-10», Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Распространенность пассивного и активного курения, в среднем, за 10 лет составила 35,2%, употребление алкоголя – 2,75%, гиподинамии – 12,38%, нарушений питания – 35,9%. В пандемию отмечалось уменьшение распространенности курения ( $p < 0,0001$ ) и нарушений питания ( $p < 0,0001$ ). При этом выявлено увеличение распространенности гиподинамии ( $p < 0,0001$ ), употребления алкоголя ( $p < 0,0001$ ).

Употребление алкоголя подростками выросло с 1,9% в период 2012-2019 гг. до 6% в 2020-2021 гг. ( $p < 0,0001$ ). В 2020-2021гг. гиподинамия выявлена у 15,6% детей, превышая допандемийный показатель (11,6%,  $p < 0,0001$ ). В динамике зарегистрировано снижение нарушений питания с 38,1% до 26,4% ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** В период ограничительных мероприятий, связанных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, среди детей и подростков Забайкальского края выявлено снижение распространенности курения и нарушений питания. При этом отмечен рост распространенности гиподинамии и употребления алкоголя. Полученные данные обуславливают необходимость проведения мероприятий по пропаганде здорового образа жизни как в семьях, так и в образовательных учреждениях.

**Ключевые слова:** дети, факторы риска, курение, употребление алкоголя, гиподинамия, нарушение питания

<sup>1</sup>Bogomolova I.K., <sup>1</sup>Emelyanova O.N., <sup>1</sup>Levchenko N.V., <sup>2</sup>Nardina I.V.**DYNAMICS OF PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR NON-COMMUNICABLE DISEASES IN CHILDREN OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY FOR THE PERIOD FROM 2012 TO 2021**<sup>1</sup>*Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000;*<sup>2</sup>*Chita Children's Clinical Medical Center, 49 Shilova str., Chita, Russia, 672038*

**The objective:** was to study the prevalence of risk factors for non-communicable diseases (active and passive smoking, alcohol consumption, physical inactivity, eating disorders) in children of the Trans-Baikal Territory.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the reports of the Healthcare Center of Chita Children's Clinical Medical Center was carried out. The data of 69,137 children and adolescents who applied to the Healthcare Center in the period from 2012 to 2021: before the pandemic (2012-2019) and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 (2020-2021) were studied. The data obtained were processed using the software package "STATISTICA-10", Microsoft Excel 2010.

**Results.** The prevalence of passive and active smoking over 10 years was 35,2%, alcohol consumption – 2,75%, physical inactivity – 12,38%, eating disorders – 35,9%. During the pandemic, there was a decrease in the prevalence of smoking ( $p < 0,0001$ ) and eating disorders ( $p < 0,0001$ ). At the same time, an increase in the

prevalence of inactivity ( $p<0,0001$ ), alcohol consumption ( $p<0,0001$ ) was revealed.

Alcohol consumption by adolescents increased from 1,9% in the period 2012-2019 to 6% in 2020-2021 ( $p<0,0001$ ). In 2020-2021 inactivity was detected in 15,6% of children, exceeding the before pandemic index (11,6%,  $p<0,0001$ ). In dynamics a decrease in eating disorders was recorded from 38,1% to 26,4% ( $p<0,0001$ ).

**Conclusion.** During the period of restrictive measures related to the new coronavirus infection COVID-19, a decrease in the prevalence of smoking and eating disorders was noted among children and adolescents of the Trans-Baikal Territory. At the same time, an increase in the prevalence of physical inactivity and alcohol consumption was revealed. The data obtained make it necessary to carry out measures to promote a healthy lifestyle both in families and in educational institutions.

**Key words:** children, risk factors, smoking, alcohol consumption, physical inactivity, eating disorders

Потенциал здоровья человека во многом определяется его образом жизни. Курение, употребление алкоголя, нарушения питания, гиподинамия детей и подростков являются основными поведенческими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний взрослых [1-4].

В последние годы быстро развивается область инновационной медицины 5П: предиктивная, превентивная, партисипативная, персонализированная и прецизионная [5], что нашло отражение в стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 г. Одним из компонентов государственной системы формирования здорового образа жизни населения России являются центры здоровья, позволяющие охватить комплексными обследованиями людей, признанных здоровыми и имеющих факторы риска [6].

**Цель исследования** – изучение распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди детей Забайкальского края за период с 2012 по 2021 гг.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе Центра здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы». Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет г. Читы и Забайкальского края изучена с помощью ретроспективного анализа деятельности Центра здоровья (на основании формы № 68 «Сведения о деятельности центра здоровья») за 2012-2021 гг.: до пандемии (2012-2019 гг.) и в пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 (2020-2021 гг.).

Всего в период с 2012 по 2021 гг. в учреждении обследовано 69 137 детей и подростков Забайкальского края: 2012 г. – 7 285; 2013 г. – 7 457; 2014 г. – 6 721; 2015 г. – 8 063; 2016 г. – 8 327; 2017 г. – 7 886; 2018 г. – 7 587; 2019 г. – 7 576; 2020 г. – 3 259; 2021 г. – 4 976. В 2020 и 2021 гг. отмечалось снижение количества пациентов, что связано с ограничительными мерами вследствие пандемии. С помощью анкетирования оценивались следующие факторы риска: курение (активное и пассивное), употребление алкоголя, гиподинамия, нарушения питания. Пациенты старше 15 лет отвечали на вопросы анкеты самостоятельно, дети до 15 лет – с помощью родителей.

Статистический анализ данных включал в себя определение интенсивных показателей и расчет показателей динамики распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний: средний уровень ряда, цепные и базисные абсолютные приросты, цепные и базисные темпы роста, цепные и базисные темпы прироста, средний абсолютный прирост, средний темп роста, средний темп прироста. Обработка динамического ряда проводилась методом укрупнения интервалов и методом скользящей кривой. Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.**

Анализ динамики распространенности курения у детей и подростков представлен в таблице 1.

Таблица 1.

**Динамика показателя распространенности курения у детей и подростков  
за период 2012-2021 гг.**

Год	Распространенность курения у детей (%)	Абсолютный прирост		Темп роста (%)		Темп прироста (%)		Содержание 1% прироста (абс.)
		Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	
2012	37,8	-	-	100	100	-	-	-
2013	39,2	1,4	1,4	103,7	103,7	3,7	3,7	0,04
2014	37,1	-2,1	-0,7	94,64	98,15	-5,36	-1,85	0,39
2015	33,8	-3,3	-4	91,11	89,42	-8,89	-10,58	0,37
2016	34,3	0,5	-3,5	101,48	90,74	1,48	-9,76	0,34
2017	35,2	0,9	-2,6	102,62	93,12	2,62	-6,68	0,34
2018	30,8	-4,4	-7	87,5	81,48	-12,5	-18,52	0,35
2019	39,5	8,7	1,7	128,25	104,49	28,25	4,49	0,31
2020	31,9	-7,6	-5,9	80,76	84,39	-19,24	-15,61	0,39
2021	32,2	0,3	-5,6	100,94	85,19	0,94	-14,81	0,32

Согласно полученным данным, средний уровень распространенности курения (пассивное и активное) за 10 лет составил 35,2%. До пандемии (2012-2019 гг.) средний показатель определялся как 35,6%, а в пандемию (2020-2021 гг.) – 32,05%. Наибольший цепной темп прироста отмечался в 2019 году (28,25%), цепной темп роста определялся как 128,25%. Наименьший цепной темп прироста выявлен в 2020 г. (-19,24%), при этом цепной темп роста составил 80,76%. Средний цепной темп прироста до пандемии составил 1,33%, в пандемию – 9,15%. Наибольший базисный темп прироста отмечен в 2019 г. (4,49%), при этом базисный темп роста – 104,49%. Наименьший базисный темп прироста определялся в 2018 г. (-18,52%), а базисный темп роста – 81,48%.

По сравнению с данными 2012 г. базисный темп роста в 2019 г. (до пандемии) определялся 104,49%, а базисный темп прироста – 4,49%. В 2021г. за 2 года пандемии по сравнению с 2012 г. базисный темп роста уменьшился до 85,19%, а базисный темп прироста составил 14,81%.

При анализе динамического ряда методом укрупнения интервалов получены данные: 2012-2013 гг. – 38,6; 2014-2015 гг. – 35,5; 2016-2017 гг. – 34,8; 2018-2019 гг. – 35,1; 2020-2021 гг. – 32,0. Отмечается отчетливая тенденция к снижению распространенности курения в течение 2014-2017 гг., затем в 2018-2019 гг. определяется повышение показателя, а в 2020-2021 гг. вновь определяется тенденция к снижению распространенности курения.

Результаты обработки динамического ряда методом скользящей кривой представлены следующим образом: 2012 г. – 38,7; 2013 г. – 38,1; 2014 г. – 36,8; 2015 г. – 35,1; 2016 г. – 34,4; 2017 г. – 33,4; 2018 г. – 35,2; 2019 г. – 34,1; 2020 г. – 34,5; 2021 г. – 30,5. Определяется тенденция к снижению показателя в 2013-2017 гг., затем в 2018 г. выявлено повышение показателя, а 2020-2021 гг. вновь определяется снижение распространенности курения.

Таким образом, распространенность курения у детей и подростков в пандемию характеризовалась более низкими показателями, чем до пандемии. Возможно, такая ситуация связана не только с ограничительными мероприятиями, но и с появившимися данными научных исследований, активно распространяемыми СМИ, которые указывают на повышение уязвимости курящих людей перед COVID-19 [7].

Динамика показателя распространенности употребления алкоголя у детей и подростков за период 2012-2021 гг. представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Динамика показателя распространенности употребления алкоголя у детей и подростков  
за период 2012 – 2021 гг.**

Год	Распространенность употребления алкоголя у детей (%)	Абсолютный прирост		Темп роста (%)		Темп прироста (%)		Содержание 1% прироста (абс.)
		Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	
2012	2,4	-	-	100	100	-	-	-
2013	1,3	-1,1	-1,1	54,2	54,2	-45,8	-45,8	0,02
2014	1,6	0,3	-0,8	123,1	66,7	23,1	-33,3	0,01
2015	1,1	-0,5	-1,3	68,7	45,8	-31,3	-54,2	0,02
2016	1,5	0,4	-0,9	136,4	62,5	36,4	-37,5	0,01
2017	1,7	0,2	-0,7	113,3	70,8	13,3	-29,2	0,02
2018	1,9	0,2	-0,5	111,8	79,2	11,8	-20,8	0,02
2019	3,9	2	1,5	205,3	162,5	105,3	62,5	0,02
2020	6,5	2,6	4,1	166,7	270,8	66,7	170,8	0,04
2021	5,6	-0,9	3,2	86,2	233,3	-13,8	133,3	0,07

Средний показатель распространенности употребления алкоголя детьми подросткового возраста в течение 10 лет составил 2,75%. До пандемии данный показатель определялся как 1,93%, в пандемию – 6,05%. Наибольший цепной темп прироста распространенности употребления алкоголя наблюдался в 2020 г. (66,7%), цепной темп роста – 166,7%. Наименьший цепной темп прироста выявлен в 2013 г. (-45,8%), цепной темп роста – 54,2%. Наибольший базисный темп прироста отмечен также в 2020 г. (170,8%), базисный темп роста – 270,8%. Наименьший базисный темп прироста выявлен в 2015 г. (-54,2%), базисный темп роста – 45,8%.

По сравнению с данными 2012 г. базисный темп роста в 2019 г. определялся как 162,5%, а базисный темп прироста – 62,5%. В 2021 г. по сравнению с 2012 г. базисный темп роста составил 233,3%, а базисный темп прироста соответственно – 133,3%.

Обработка динамического ряда методом укрупнения интервалов показала результаты: 2012-2013 гг. – 1,9; 2014-2015 гг. – 1,4; 2016-2017 гг. – 1,6; 2018-2019 гг. – 2,9; 2020-2021 гг. – 6,0, т. е. отмечается тенденция к снижению показателей в течение 2014-2017 гг., затем с 2018 по 2021 гг. определяется тенденция к повышению распространенности употребления алкоголя. При обработке динамического ряда методом скользящей кривой выявлено: 2012 г. – 2,1; 2013 г. – 1,8; 2014 г. – 1,3; 2015 г. – 1,4; 2016 г. – 1,4; 2017 г. – 1,7; 2018 г. – 2,5; 2019 г. – 4,1; 2020 г. – 5,3; 2021 г. – 6,4, т. е. отмечается тенденция к снижению показателя употребления алкоголя в 2014-2016 гг., а с 2017 г. по 2021 г. – повышение.

Таким образом, более высокая распространенность употребления алкоголя у детей и подростков выявлена в пандемию. К сожалению, такая ситуация встречалась и среди взрослого населения [8, 9]. Не исключено, что это связано с возникшей социальной изоляцией, неопределенностью, страхом заразиться, информацией о возможной защите от COVID-19 при употреблении спиртных напитков [10]. Также, возможно, это обусловлено увеличением числа торговых точек по продаже алкогольной продукции.

Динамика показателя распространенности гиподинамии у детей и подростков за период 2012-2021 гг. представлена в таблице 3.

**Динамика показателя распространенности гиподинамии у детей и подростков  
за период 2012 – 2021 гг**

Год	Распространенность гиподинамии у детей (%)	Абсолютный прирост		Темп роста (%)		Темп прироста (%)		Содержание 1% прироста (абс.)
		Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	
2012	14,3	-	-	100	100	-	-	-
2013	12,7	-1,6	-1,6	88,8	88,8	-11,2	-11,2	1,43
2014	9,6	-3,1	-4,7	75,6	67,1	-24,4	-32,9	0,13
2015	4,3	-5,3	-10	44,8	30,1	-55,2	-69,9	0,1
2016	7,9	3,6	-6,4	183,7	55,2	83,7	-44,8	0,04
2017	6,3	-1,6	-8	79,7	44,1	-20,3	-55,9	0,08
2018	15,3	9	1	242,9	106,9	142,9	6,9	0,06
2019	23,1	7,8	8,8	150,9	161,5	50,9	61,5	0,15
2020	13,4	-9,7	-0,9	58	93,7	-42	-6,3	0,23
2021	16,9	3,5	2,6	126,1	118,2	26,1	18,2	0,13

Средний показатель распространенности гиподинамии у детей и подростков за 10 лет (с 2012 по 2021 гг.) определялся как 12,38%, что согласуется с данными других авторов [11]. До пандемии средний уровень этого параметра отмечался как 11,69%, в пандемию – 15,15%.

Наибольший цепной темп прироста распространенности гиподинамии наблюдался в 2016 г. (83,7%), цепной темп роста – 183,7%. Наименьший цепной темп прироста выявлен в 2015 г. (-55,2%), цепной темп роста – 44,8%. Наибольший базисный темп прироста отмечен в 2019 г. (61,8%), базисный темп роста – 161,5%. Наименьший базисный темп прироста выявлен в 2015 г. (-69,9%), базисный темп роста – 30,1%.

По сравнению с данными 2012 г. базисный темп роста в 2019 г. определялся как 161,5%, а базисный темп прироста – 61,5%. В 2021 г. по сравнению с 2012 г. базисный темп роста составил 118,2%, а базисный темп прироста соответственно – 18,2%.

При изучении динамического ряда методом укрупнения интервалов получены сведения: 2012-2013 гг. – 13,5; 2014-2015 гг. – 6,9; 2016-2017 гг. – 7,1; 2018-2019 гг. – 19,2; 2020-2021 гг. – 15,1, т. е. в течение 2014-2017 гг. показатели гиподинамии более низкие, чем в 2018-2019 гг., а в 2020-2021 гг. вновь выявлено снижение распространенности гиподинамии.

При обработке динамического ряда методом скользящей кривой выявлено: 2012 г. – 14,6; 2013 г. – 12,2; 2014 г. – 8,9; 2015 г. – 7,3; 2016 г. – 6,2; 2017 г. – 9,8; 2018 г. – 14,9; 2019 г. – 17,3; 2020 г. – 17,8; 2021 г. – 14,0, т. е. определена тенденция к снижению показателя в 2014-2017 гг., затем в 2019-2020 гг. показатели распространенности гиподинамии повысились, а в 2021 г. вновь снизились.

Таким образом, распространенность гиподинамии у детей и подростков в пандемию характеризовалась более высокими показателями, чем до пандемии, что согласуется с результатами всероссийских и международных исследований. Самоизоляция, снижение количества тренировок, увеличение экранного времени названы причинами уменьшения двигательной активности детей и подростков [12, 13].

Динамика показателя распространенности нарушений питания у детей и подростков за период 2012-2021 гг. представлена в таблице 4.

**Динамика показателя распространенности нарушений питания у детей и подростков  
за период 2012-2021 гг.**

Год	Распространенность нарушений питания у детей (%)	Абсолютный прирост		Темп роста (%)		Темп прироста (%)		Содержание 1% прироста (абс.)
		Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	Цепной	Базисный	
2012	35,4	-	-	100	100	-	-	-
2013	42	6,6	6,6	118,64	118,64	18,64	18,64	0,35
2014	38,5	-3,5	3,1	91,67	108,76	-8,33	8,76	0,42
2015	35,9	-2,6	0,5	93,25	101,41	-6,75	1,41	0,39
2016	39	3,1	3,6	108,64	110,17	8,64	10,17	0,36
2017	40,2	1,2	4,8	103,08	113,56	3,08	13,56	0,39
2018	35	-5,2	-0,4	87,06	98,87	-12,94	-1,13	0,4
2019	38,8	3,8	3,4	110,86	109,6	10,86	9,6	0,35
2020	31,5	-7,3	-3,9	81,86	88,98	-18,14	-11,02	0,4
2021	23	-8,5	-12,4	73,02	64,97	-26,98	-35,03	0,32

Средний показатель распространенности нарушений питания за 10 лет (с 2012 по 2021 гг.) составил 35,93%. До пандемии средний уровень этого фактора риска определялся как 38,1%, в пандемию – 27,25%.

Наибольший цепной темп прироста распространенности нарушений питания наблюдался в 2013 г. (18,64%), цепной темп роста – 118,64%. Наименьший цепной темп прироста выявлен в 2021 г. (-26,98%), цепной темп роста – 73,02%. Наибольший базисный темп прироста отмечен в 2013 г. (18,64%), базисный темп роста 118,64%. Наименьший базисный темп прироста выявлен в 2021 г. (-35,3%), базисный темп роста – 64,97%.

По сравнению с данными 2012 г. базисный темп роста в 2019 г. определялся как 109,6%, а базисный темп прироста – 9,6%. В 2021 г. по сравнению с 2012 г. базисный темп роста составил 64,97%, а базисный темп прироста соответственно –35,3%.

При анализе динамического ряда методом укрупнения интервалов получены данные: 2012-2013 гг. – 38,7; 2014-2015 гг. – 37,2; 2016-2017 гг. – 39,6; 2018-2019 гг. – 36,9; 2020-2021 гг. – 27,3. Отмечается отчетливая тенденция к повышению распространенности нарушений питания в течение 2016-2017 гг., снижаясь в 2020-2021 гг.

Результаты обработки динамического ряда методом скользящей кривой представлены следующим образом: 2012 г. – 37,6; 2013 г. – 38,6; 2014 г. – 38,8; 2015 г. – 37,8; 2016 г. – 38,4; 2017 г. – 38,1; 2018 г. – 38,0; 2019 г. – 35,1; 2020 г. – 31,1; 2021 г. – 23,3. Выявлена тенденция к повышению показателя в 2016 г., затем с 2019 по 2021 гг. – снижение.

Таким образом, распространенность нарушений питания у детей и подростков в пандемию характеризовалась более низкими показателями, чем до пандемии. Скорее всего, это связано с тем, что дети находились дома в связи с ограничительными мероприятиями и могли питаться регулярно.

Полученные данные по распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний у пациентов Центра здоровья в течение 10 лет также представлены в виде графика (рисунок 1). Наиболее часто среди детей и подростков выявлялись нарушения питания и курение, реже – гиподинамия и употребление алкоголя. В течение 2020-2021 гг. (в пандемию) отмечалась тенденция к снижению распространенности курения и нарушений питания, при этом выявлено увеличение частоты гиподинамии и употребления алкоголя.

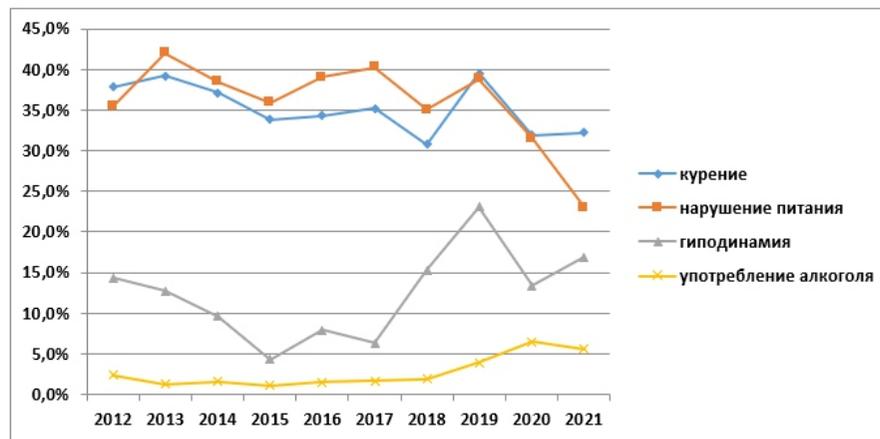


Рисунок 1. Распространенность факторов риска образа жизни среди детей и подростков Забайкальского края в период с 2012 по 2021 гг.

При сравнении распространенности факторов риска у детей и подростков до пандемии (2012-2019 гг.) и в пандемию (2020-2021 гг.) получены следующие данные (табл. 5).

Таблица 5.

**Динамика распространенности факторов риска у детей и подростков до пандемии (2012-2019 гг.) и в пандемию (2020-2021 гг.)**

Параметры исследования	Исследуемые периоды		Тестовая статистика
	до пандемии (2012-2019 гг.)	в пандемию (2020-2021 гг.)	
Курение	35,9% (21 859/60 902)	32,0% (2 638/8 235)	$\chi^2=47,2$ df=1 p<0,0001
Нарушения питания	38,1% (23 212/60 902)	26,4%(2 170/8 235)	$\chi^2=432,0$ df=1 p<0,0001
Гиподинамия	11,6% (70 46/60 902)	15,6% (1 283/8 235)	$\chi^2=110,1$ df=1 p<0,0001
Употребление алкоголя	1,9% (1 170/60 902)	6,0% (491/8 235)	$\chi^2=505,3$ df=1 p<0,0001

В пандемию отмечалось статистически достоверное уменьшение распространенности курения ( $\chi^2=47,2$ ; df=1; p<0,0001) и нарушения питания ( $\chi^2=432,0$ ; df=1; p<0,0001). При этом выявлено статистически достоверное увеличение распространенности гиподинамии ( $\chi^2=110,1$ ; df=1; p<0,0001), употребления алкоголя ( $\chi^2=505,3$ ; df=1; p<0,0001).

**Выводы.**

1. Среди детского населения Забайкальского края наибольшую распространенность в течение 10 лет с 2012 по 2021 гг. (как до пандемии, так и в пандемию) имели такие поведенческие факторы риска, как нарушения питания (35,9%), курение пассивное и активное (35,2%), гиподинамия (12,4%). Реже определялось употребление алкоголя (2,8%). Полученные данные согласуются с результатами других исследований в Российской Федерации.
2. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020-2021 гг. среди детей и подростков Забайкальского края, обращавшихся в Центр здоровья, выявлено повышение распространенности гиподинамии, употребления алкоголя. При этом отмечалось уменьшение распространенности курения и нарушений питания.

3. Идентификация факторов риска образа жизни у детей и подростков с последующей их коррекцией позволяет предотвратить хронические неинфекционные заболевания взрослого населения.
4. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости оптимизации подходов к проведению профилактических мероприятий по здоровому образу жизни среди детей, подростков, взрослого населения. К основным направлениям профилактики следует отнести профилактику курения, употребления алкоголя, нарушений питания, гиподинамии.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов.**

Емельянова О.Н. – 60 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование).

Богомолова И.К. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Левченко Н.В. – 10% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Нардина И.В. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование; техническое редактирование).

#### **Список литературы:**

1. Жданова Л.А., Шишова А.В., Бобошко И.Е. Поведенческие факторы риска нарушений здоровья подростков и современные подходы к их коррекции в образовательных организациях. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019. 24 (4). 29-35.
2. Зулкарнаев Т.Р., Зигитбаев Р.Н., Поварго Е.А. и соавт. Роль медико-социальных факторов в формировании здоровья младших школьников. Здоровье населения и среда обитания. 2020. 4 (325). 13-17. doi:10.35627/2219-5238/2020-325-4-13-17.
3. Калева Н.Г., Калев О.Ф., Евдаков В.А. и соавт. Теоретико-методологические основы управления здоровым образом жизни детей и подростков в психолого-педагогическом контексте. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. 3. 390-416. doi:10.24411/2312-2935-2019-10073.
4. Новоселова Е.Н. Роль семьи в формировании здорового образа жизни и смягчении факторов риска, угрожающих здоровью детей и подростков. Анализ риска здоровью. 2019. 4. 175-185. doi:10.21668/health.risk/2019.4.19.
5. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Персонализированная медицина. Том 3. Медицина 5П. Москва. Российский ун-т дружбы народов. 2022. 352 с.
6. Сененко А.Ш., Савченко Е.Д., Сон И.М. К 10-летию создания Центров здоровья. Менеджер здравоохранения. 2019. 7. 6-16.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. 382 (18). 1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
8. Немцов А.В., Гридин Р.В. Потребление алкоголя во время эпидемии коронавируса в России. Общественное здоровье. 2021. 1 (2). 7-11. doi:10.21045/2782 1676 2021 1 2 28 49.
9. Самонина С.С. Влияние пандемии COVID-19 на потребление алкоголя в России (территориальный аспект). Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Науки о Земле. 2022. 22 (2). 94-100. doi.org/10.18500/1819-7663-2022- 22-2-94-100.
10. Shirley Y. Hill, Brian J. Holmes, Jeannette Locke-Wellman. Factors influencing COVID-19 Infection in older individuals: History of Alcohol Use Disorder, Major Depressive illness, genetic variation and current use of alcohol. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.06.21267386>.

11. Симоненко Л.Н., Ушакова С.А., Зенкова Ю.М., Мальченко Л.А. Возрастные аспекты структуры основных факторов риска неинфекционных заболеваний у детей и подростков при обследовании в центре здоровья. Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2016. 4. 137.
12. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К. и соавт. Физическая активность детей школьного возраста в пандемию COVID-19: результаты российской части международного исследования с участием 9 стран Европы. Экология человека. 2022. 29 (10). 731-740. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109524>.
13. Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И. и соавт. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. 2. 4-23.

### References:

1. Zhdanova L.A., Shishova A.V., Boboshko I.E. Behavioral risk factors of adolescent health disorders and modern approaches to their correction in educational organizations. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2019. 24(4). 29-35. in Russian.
2. Zulkarnaev T.R., Zigitbaev R.N., Povargo E.A. et al. The role of medical and social factors in the formation of the health of younger schoolchildren. Public health and habitat. 2020. 4(325). 13-17. doi:10.35627/2219-5238/2020-325-4-13-17. in Russian.
3. Kaleva N.G., Kalev O.F., Evdakov V.A. et al. Theoretical and methodological foundations of healthy lifestyle management of children and adolescents in a psychological and pedagogical context. Modern problems of healthcare and medical statistics. 2019. 3. 390-416. doi:10.24411/2312-2935-2019-10073. in Russian.
4. Novoselova E.N. The role of the family in the formation of a healthy lifestyle and mitigation of risk factors threatening the health of children and adolescents. Health risk analysis. 2019. 4. 175-185. doi:10.21668/health.risk/2019.4.19. in Russian.
5. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. Personalized medicine. Volume 3. Medicine 5P. Moscow. The Russian University of Peoples' Friendship. 2022. 352 p. in Russian.
6. Senenko A.Sh., Savchenko E.D., Son I.M. On the 10th anniversary of the creation of Health Centers. Health care manager. 2019. 7. 6-16. in Russian.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. 382(18). 1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
8. Nemtsov A.V., Gridin R.B. Alcohol consumption during the coronavirus epidemic in Russia. Public health. 2021. 1(2). 7-11. doi:10.21045/2782 1676 2021 1 2 28 49. in Russian.
9. Samonina S.S. The impact of the COVID-19 pandemic on alcohol consumption in Russia (territorial aspect). News of Saratov University. A new series. Series: Earth Sciences. 2022. 22(2). 94-100. doi.org/10.18500/1819-7663-2022 - 22-2-94-100. in Russian.
10. Shirley Y. Hill, Brian J. Holmes, Jeannette Locke-Wellman. Factors influencing COVID-19 Infection in older individuals: History of Alcohol Use Disorder, Major Depressive illness, genetic variation and current use of alcohol. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.06.21267386>.
11. Simonenko L.N., Ushakova S.A., Zenkova Yu.M., Malchenko L.A. Age-related aspects of the structure of the main risk factors for non-communicable diseases in children and adolescents during examination at the health center. Ross. Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016. 4. 137. in Russian.
12. Kontsevaya A.V., Myrзаматова А.О., Mukaneeva D.K. et al. Physical activity of school-age children in the COVID-19 pandemic: results of the Russian part of an international study involving 9 European countries. Human ecology. 2022. 29(10). 731-740. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109524>. in Russian.
13. Kuchma V.R., Sedova A.S., Stepanova M.I. et al. Features of life and well-being of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19). Questions of school and university medicine and health. 2020. 2. 4-23. in Russian.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_17

УДК : 616-089.5

<sup>1</sup>Ермаков И.А., <sup>1,2</sup>Валетова В.В., <sup>1</sup>Савушкин А.В., <sup>1,2</sup>Гридчик И.Е., <sup>2</sup>Молчанов И.В.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОДЛЕННОЙ ВНУТРИРАНЕВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОПЕРАЦИЙ ЗАКРЫТИЯ ДВУСТВОЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ СТОМЫ ИЗ МЕСТНОГО ДОСТУПА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Колопроктологии Имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы д. 2;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Цель:** сравнить эффективность продленной инфильтрационной аналгезии с обезболиванием кетопрофеном в послеоперационном периоде операций закрытия двуствольной кишечной стомы из местного доступа.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 92 пациента в возрасте от 18 до 82 лет, которым проведена операция внутрибрюшного закрытия стомы из местного доступа. Пациенты случайным образом разделены на две группы. В основной группе (n=48) обезбоживание осуществлялось инъекцией Ропивакаина 0,2% – 20 мл – 3 раза в сутки в катетер для инфильтрации раны, кетопрофен и трамадол – по требованию, в зависимости от выраженности болевого синдрома. В контрольной группе (n=42) обезбоживание осуществлялась кетопрофеном – 100 мг – 2 раза в сутки, при неэффективности – трамадол 5 % – 100 мг, до 3 раз в сутки.

**Результаты.** В основной группе в первые, вторые и третьи сутки назначение максимальной дозировки кетопрофена происходило реже, чем в контрольной: 21(44%) против 29(69%),  $p=0,028$ ; 29(60%) против 38(90%),  $p=0,0025$ ; 22(46%) против 29(69%),  $p=0,045$ . На вторые сутки частота применения кетопрофена была ниже в основной группе: 41(85%) против 42 (100%),  $p=0,029$ . В первые сутки в основной группе трамадол применялся реже: 5 (10%) против 22 (52%),  $p<0,001$ . Также в первые сутки максимальная суточная дозировка трамадола применялась в основной группе реже, чем в контрольной: 2 (4%) пациентам против 10 (24%),  $p=0,015$ . Медиана продолжительности активности пациентов на второй день была выше в основной группе: 30(20-60) мин. против 15(10-30) мин.,  $p=0,016$ . Частота возникновения рвоты в первые сутки была меньше в основной группе: 4 (8%) против 12 (29%),  $p=0,026$ .

**Заключение.** Применение продленной внутрираневоинфильтрационной аналгезии позволило снизить расход анальгетических препаратов, уменьшить частоту рвоты в первые сутки, повысить среднюю продолжительность активности пациентов на вторые сутки.

**Ключевые слова:** продленная внутрираневоинфильтрационная аналгезия, инфильтрация раны растворами местных анестетиков, закрытие петлевой кишечной стомы, мультимодальная аналгезия

<sup>1</sup>Ermakov I.A., <sup>1,2</sup>Valetova V.V., <sup>1</sup>Savushkin A.V., <sup>1,2</sup>Gridchik I.E., <sup>2</sup>Molchanov I.V.

**COMPARISON OF CONTINUOUS WOUND INFILTRATION ANALGESIA WITH SYSTEMIC ANALGESIA IN STOMA CLOSURE**

<sup>1</sup>Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, 2 Salyama Adilya str., Moscow, Russia, 123423;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1c1 Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993

**Objective:** To compare the effectiveness of continuous wound infiltration analgesia with anesthesia using ketoprofen.

**Materials and methods.** The study included 92 patients aged from 18 to 82 who underwent stoma closure.

*Patients were randomly divided into two groups. The main group included 48 patients. The basic analgesia was the injection of Ropivacaine 0,2% – 20 ml through the intra-wound catheter 3 times a day. Ketoprofen and tramadol were added on demand depending on the severity of the pain syndrome. The control group included 42 patients. The basic analgesia was the intravenous injection of Ketoprofen – 100 mg 2 times a day, in case of ineffective tramadol 5% – 100 mg was added, up to 3 times a day.*

**Results.** *In the main group on the first, second and third days, the maximum dose of ketoprofen was used rarely than in the control group: 21(44%) versus 29(69%),  $p=0,028$ ; 29(60%) vs 38(90%),  $p=0,0025$ ; 22(46%) vs 29(69%),  $p=0,045$ . On the second day, the frequency of ketoprofen usage was lower in the main group than in control group: 41 (85%) versus 42 (100%),  $p=0,029$ . On the first day, tramadol was used less frequently in the main group: 5 (10%) versus 22 (52%),  $p<0,001$ . In addition, on the first day, the maximum daily dosage of tramadol was used less frequently in the main group than in control group: 2 patients (4%) versus 10 (24%) in the control group,  $p=0.0154$ . The time of activity on the second day was higher in the main group than in control group: 30(20-60) versus 15(10-30),  $p=0,016$ . The number of episodes of vomiting on the first day was less in the main group: 4 (8%) versus 12 (29%),  $p=0,026$ .*

**Conclusion.** *Continuous wound infiltration analgesia reduced the consumption of analgesic drugs, the frequency of vomiting on the first day and increased the time of patients' activity on the second day.*

**Key words:** *continuous wound infiltration analgesia, continuous wound infusion analgesia, loop intestinal stoma closure, ileostomy closure, loop intestinal stoma takedowns, ileostomy takedowns, postoperative pain relief, multimodal analgesia*

Обезболивание после крупных абдоминальных операций в большинстве случаев включает продленную эпидуральную аналгезию. Методика может использоваться интраоперационно и в послеоперационном периоде. Этот вид регионарной анестезии давно зарекомендовал себя, как золотой стандарт в данной области хирургии [1]. Однако при лапароскопической холецистэктомии или аппендэктомии, из-за небольшой продолжительности и малой травматичности вмешательств анестезиологическое пособие редко включает нейроаксиальные блокады. Еще одной причиной отказа от эпидуральной анестезии являются изменения гемостаза, вызванные приемом антитромботической терапии. По современным рекомендациям, когорта пациентов, получающих данные препараты, постоянно растет.

При реконструктивно-восстановительных операциях внутрибрюшного закрытия кишечной стомы, паховой герниопластики, кесарева сечения эпидуральная анестезия применяется как метод выбора. Вместе с тем её использование в послеоперационном периоде для аналгезии замедляет активизацию пациентов. Результаты изучения эффективности продленной блокады поперечного пространства живота с обезболиванием посредством кетопрофена и трамадола при ряде малотравматичных абдоминальных операций показывают, что использование указанных препаратов снижает расход анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, увеличивает продолжительность активности пациентов. Для продленной блокады поперечного пространства живота необходимо специфическое оборудование и особые навыки анестезиолога. Простой альтернативой может быть продленная внутриранеая инфильтрационная аналгезия, которая как метод обезбоживания является эффективным компонентом схем мультимодальной аналгезии [2-11]. В связи с этим очевидно актуально сравнение продленной инфильтрационной аналгезии с обезболиванием на основе НПВС и трамадола.

**Цель исследования.** Сравнить эффективность продленной инфильтрационной аналгезии с обезболиванием кетопрофеном.

**Материалы и методы.** Данное проспективное одноцентровое рандомизированное неослепленное клиническое исследование проводилось с января 2021 г. по май 2022 г. В него были включены 92 пациента в возрасте от 18 до 82 лет ( $Me=57,5$ ;  $Q1=45$  –  $Q3=67,5$ ), в том числе 43 (47%) женщины и 49 (53%) мужчин.

Пациенты ранее перенесли оперативные вмешательства по поводу рака прямой и ободочной кишки, дивертикулярной болезни, семейного аденоматоза толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона и включающие формирование превентивной кишечной стомы. Илеостома имела у 74 пациентов, двуствольная трансверзостома – у 7, двуствольная сигмостома – у 5, отдельная двуствольная илео-

асцендостомы – у 2, отдельная двухствольная илео-трансверзостомы – у 2. Отдельная двухствольная стома подразумевает выведение приводящей и отводящей кишки в одну рану на передней брюшной стенке, что позволяет проводить реконструктивно-восстановительные операции по ее ликвидации из местного доступа.

Критерии включения в исследование: предполагаемая операция закрытия двухствольной кишечной стомы из местного доступа. Критерии невключения: отказ от регионарных методов обезболивания, отказ от участия в исследовании, непереносимость местных анестетиков, тяжесть состояния пациента по шкале ASA > III кл. Критерии исключения: изменения объема анестезиологического пособия, изменение хирургической тактики, экстренные оперативные вмешательства в послеоперационном периоде, выраженный болевой синдром, требующий перехода на другой вид послеоперационного обезболивания.

Из исследования были исключены 2 пациента, у которых в ближайшем послеоперационном периоде развились послеоперационные осложнения и потребовали экстренного оперативного вмешательства.

Пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, в анализ были включены 90 пациентов, которые после ознакомления и подписания добровольного информированного согласия были рандомизированы в две группы методом конвертов.

В основную группу включили 48 пациентов, контрольную группу составили 42 пациента. Группы были сопоставимы по анализируемым параметрам, за исключением продолжительности анестезии (табл.1).

Таблица 1.

### Сравнение групп на однородность

Показатели	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)	p
Возраст, лет	55 (43-66)	61 (50-69)	p=0,10
Рост, см	168 (164-176)	174 (163-177)	p=0,91
Вес, кг	70 (61-81)	75 (65-85)	p=0,39
Класс по ASA, %	II-73,2% III-26,8%	II-78,8% III-21,2%	p=0,15 p=0,52
Продолжительность анестезии, мин	100 (85-105)	100 (85-110)	p=0,04
Продолжительность операции, мин	70 (55-75)	70 (65-80)	p=0,07
Дозировка Пропофола, мг	400 (400-500)	400 (300-400)	p=0,38
Дозировка Бупивакаина, мг	12,5 (12,5-15)	12,5 (12,5-15)	p=0,92

Анестезиологическое пособие включало спинномозговую анестезию с уровнем блока до ThVI (Бупивакаин Спинал Хэви® (Россия) в дозировке 12,5-15 мг) в сочетании с седацией Пропофолом (угнетение сознания до RASS – 2 балла).

В основной группе после ушивания париетальной брюшины через контрапертуру, расположенную латерально, устанавливали катетер Perifix 20G для продленной инфльтрационной анальгезии, далее рана ушивалась и производилось первое введение ропивакаина 0,2% в объеме 20 мл (предбрюшинное расположение). При невозможности ушить брюшину, катетер располагался в мышечно-фасциальном слое. Затем каждые 8 часов в катетер производилась инъекция 20,0-0,2% раствора ропивакаина. При недостаточном обезболивании внутривенно по требованию пациента назначался кетопрофен 100 мг, согласно инструкции. При неэффективности кетопрофена, пациентам дополнительно назначалась инъекция 100 мг – 5% раствора трамадола внутримышечно, максимально возможная суточная дозировка – 300 мг/сут.

В контрольной группе послеоперационное обезболивание включало двукратное введение раствора кетопрофена по 100 мг каждые 12 часов. При недостаточной эффективности обезболивания пациентам дополнительно назначали инъекцию раствора трамадола 100 мг внутримышечно. При отсутствии выраженного болевого синдрома пациент имел право отказаться от инъекции кетопрофена, о чем оставлял пометку в анкете.

Пациентам обеих групп в послеоперационном периоде назначали стимуляторы моторики кишечника (Метоклопромид) и гастропротекторы (Фамотидин). В день операции пациентам назначали постельный режим.

В послеоперационном периоде все пациенты в течение четырех послеоперационных суток заполняли анкеты, в которых фиксировали максимальный уровень статической и динамической боли за сутки по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), уровень активности (описание ниже), продолжительность активности (минут за сутки), сроки восстановления полноценного приема пищи, диурез для контроля задержки мочеиспускания, сроки восстановления работы кишечника (на какие сутки произошло первое отхождение газов и стула), частоту случаев тошноты и рвоты. В обеих группах оценивали расход кетопрофена и трамадола.

Уровень активности пациента определяли следующим образом:

0 – полное отсутствие активности за день и нахождение в постели.

I – передвижение только до туалета.

II – передвижение до перевязочной.

III – свободное передвижение.

Протокол исследования утвержден на заседании ЛЭК ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России», протокол № 26В от 26 ноября 2020 года.

Все изучаемые параметры оценивали на первые (день операции), вторые, третьи, четвертые сутки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica v.13 (Stat SOFT). Все непрерывные данные были распределены ненормально, показатели представлены в виде медиана (первый квартиль-третий квартиль). Для сравнения количественных и порядковых признаков использовали критерий Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Обе группы статистически значимо не отличались друг от друга по показателям субъективной оценки по числовой рейтинговой шкале статической (ЧРШС) и динамической (ЧРШД) боли (рис. 1 и 2). При анализе максимального суточного значения болевого синдрома в покое и при движении самые высокие показатели были выявлены в первые сутки. В основной группе значение в покое составило 4,5 (3-6,5) балла против 5 (3-7) баллов в контрольной группе; в движении в основной группе – 6 (4,5-8) баллов против 6,5 (5-8) баллов в контрольной. В каждые последующие сутки интенсивность боли снижалась. На вторые сутки в основной группе значение в покое составило 4 (3-5) балла против 4 (2-5) баллов в контрольной группе; в движении в основной группе – 5 (4-7) баллов против 6 (4-6) баллов в контрольной. На третьи сутки в основной группе значение в покое составило 3 (2-4) балла против 3 (1-4) баллов в контрольной группе; в движении в основной группе – 4 (3-6) балла против 4 (2-5) баллов в контрольной. На четвертые сутки в основной группе значение в покое составило 2 (1-3,5) балла против 2 (1-3) баллов в контрольной группе; в движении в основной группе – 3 (2-5) баллов против 3 (2-4) баллов в контрольной.

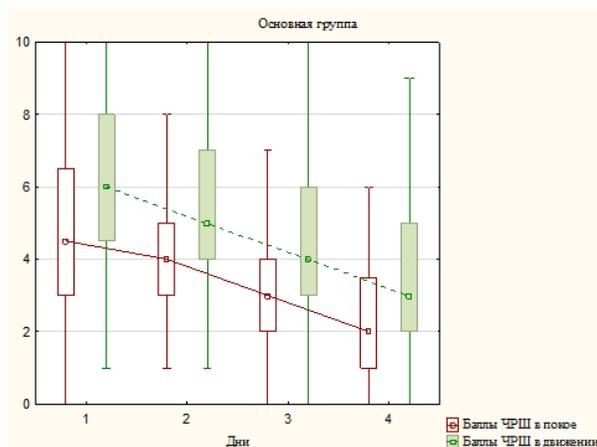


Рисунок 1. Суточное сравнение статической и динамической боли в основной группе. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

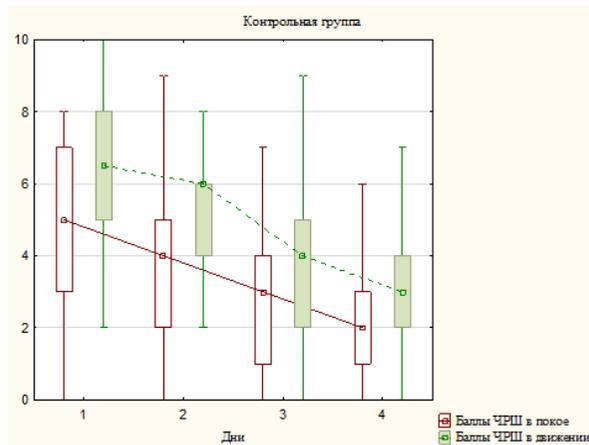


Рисунок 2. Суточное сравнение статической и динамической боли в контрольной группе. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

В день операции суточные дозировки кетопрофена значительно различались между группами. В основной группе чаще применялась дозировка 100 мг/сут (50% против 17%,  $p=0,002$ ) и реже дозировка 200 мг/сут (44% против 69%,  $p=0,028$ ). Статистических различий по частоте использования кетопрофена выявлено не было. На вторые послеоперационные сутки статистически значительно различалась частота применения кетопрофена. Так, в основной группе 15% пациентов были полностью удовлетворены регионарной методикой и отказались от системного обезболивания. Потребность в максимальной суточной дозировке кетопрофена также значительно различалась между группами: в основной группе она потребовалась 60% пациентов, а в контрольной – 90% пациентов ( $p=0,0025$ ). На третьи сутки также сохранялись различия по частоте применения максимальной суточной дозировки, в основной группе она назначалась 46% пациентов, во второй – 69% ( $p=0,0451$ ). На четвертые сутки по данному параметру группы между собой не отличались (таблица 2).

Таблица 2.

### Посуточный расход Кетопрофена и Трамадола в группах

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)	p
Кетопрофен на первые сутки			
Частота применения, n (%)	45 (94%)	36 (86%)	$p=0,36$
100 мг/сут, n (%)	24 (50%)	7 (17%)	$p<0,01$
200 мг/сут, n (%)	21 (44%)	29 (69%)	$p=0,03$
Трамадол на первые сутки			
Частота применения, n (%)	5 (10%)	22 (52%)	$p<0,01$
100 мг/сут, n (%)	0	3 (7%)	$p=0,2$
200 мг/сут, n (%)	3 (6%)	9 (21%)	$p=0,07$
300 мг/сут, n (%)	2 (4%)	10 (24%)	$p=0,02$
Кетопрофен на вторые сутки			
Частота применения, n (%)	41 (85%)	42 (100%)	$p=0,03$
100 мг/сут, n (%)	12 (25%)	4 (10%)	$p=0,10$
200 мг/сут, n (%)	29 (60%)	38 (90%)	$p<0,01$
Трамадол на вторые сутки			
Частота применения, n (%)	1 (2%)	1 (2%)	$p=0,54$
200 мг/сут, n (%)	1 (2%)	0	$p=0,95$
300 мг/сут, n (%)	0	1 (3%)	$p=0,95$
Кетопрофен на третьи сутки			
Частота применения, n (%)	34 (71%)	34 (81%)	$p=0,39$
100 мг/сут, n (%)	12 (25%)	5 (12%)	$p=0,19$
200 мг/сут, n (%)	22 (46%)	29 (69%)	$p=0,04$

Кетопрофен на четвертые сутки			
Частота применения, n (%)	24 (50%)	30 (71%)	p=0,06
100 мг/сут, n (%)	11 (23%)	11 (26%)	p=0,91
200 мг/сут, n (%)	13 (27%)	19 (45%)	p=0,12

Исследуемые группы различались между собой по частоте и режиму дозирования трамадола в первые сутки. Частота использования трамадола была ниже в основной группе у 10% против 52% ( $p < 0,0001$ ), а также реже назначалась его субмаксимальная суточная дозировка у 4% против 24% ( $p = 0,0154$ ). На вторые сутки препарат использовали значительно реже в основной группе.

При анализе двигательной активности пациентов статистически значимые различия были выявлены только в первые сутки и только по продолжительности суточной активности (в среднем, 30 минут за сутки в основной группе против 15 минут в контрольной группе,  $p = 0,016339$ ) (таблица 3).

Таблица 3.

### Продолжительность и степень активности пациентов

Степень и продолжительность двигательной активности	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)	p
Вторые сутки			
0 степень, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	p=0,95
I степень, n (%)	2 (4%)	4 (10%)	p=0,55
II степень, n (%)	12 (25%)	17 (40%)	p=0,18
III степень, n (%)	33 (69%)	21 (50%)	p=0,11
Продолжительность, Ме (Квартили)	30 (20-60)	15 (10-30)	p=0,02
Третьи сутки			
0 степень, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	p=0,95
I степень, n (%)	0 (0%)	1 (2%)	p=0,95
II степень, n (%)	3 (6%)	5 (12%)	p=0,57
III степень, n (%)	44 (92%)	36 (86%)	p=0,58
Продолжительность, Ме (Квартили)	60 (40-90)	45 (20-60)	p=0,21
Четвертые сутки			
0 степень, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	p=1
I степень, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	p=1
II степень, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	p=0,95
III степень, n (%)	47 (98%)	42 (100%)	p=0,95
Продолжительность, Ме (Квартили)	85 (60-120)	60 (40-90)	p=0,1

В первые сутки у пациентов контрольной группы чаще отмечены эпизоды рвоты (8% против 29%,  $p = 0,03$ ), что, вероятно, связано с большей частотой использования трамадола и назначения его в максимальной суточной дозировке. Восстановление нормальных функций ЖКТ происходило приблизительно сходным образом в обеих группах. На вторые сутки уже у более чем 70% пациентов произошло первое отхождение газов. На третьи сутки стул отмечен у 50% пациентов, на четвертые – у 79% пациентов (табл. 4).

**Восстановление функций ЖКТ и возникновение тошноты и рвоты**

Показатели	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)	p
Первые сутки			
Тошнота, n (%)	12 (25%)	18 (43%)	p=0,12
Рвота, n (%)	4 (8%)	12 (29%)	p=0,03
Вторые сутки			
Тошнота, n (%)	7 (15%)	5 (12%)	p=0,95
Рвота, n (%)	2 (4%)	1 (2%)	p=0,91
Отхождение газов, n (%)	36 (75%)	30 (71%)	p=0,89
Стул, n (%)	15 (31%)	8 (19%)	p=0,28
Третьи сутки			
Тошнота, n (%)	6 (13%)	4 (10%)	p=0,91
Рвота, n (%)	2 (4%)	0 (0%)	p=0,54
Отхождение газов, n (%)	45 (94%)	37 (88%)	p=0,57
Стул, n (%)	28 (58%)	24 (57%)	p=0,92
Четвертые сутки			
Тошнота, n (%)	3 (6%)	3 (7%)	p=0,8
Рвота, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	p=1
Отхождение газов, n (%)	47 (98%)	38 (91%)	p=0,28
Стул, n (%)	38 (79%)	34 (81%)	p=0,96

**Обсуждение.** Продленную инфльтрационную аналгезию широко применяют в абдоминальной и торакальной хирургии, акушерстве и гинекологии, травматологии [12]. В абдоминальной хирургии продленная инфльтрация послеоперационной раны позволяет обезболить только слои передней брюшной стенки, что может быть недостаточно, поскольку не затрагивается висцеральный листок брюшины.

В медицинской литературе представлено множество исследований, в которых продленная инфльтрационная аналгезия сравнивается с другими методами послеоперационного обезболивания. Их результаты не всегда однозначны, однако в большинстве случаев данная методика не уступает общепринятым.

В метаанализ, проведенный Sina Grape et al., были включены 10 РКИ, сравнивающих однократную блокаду поперечного пространства живота и инфльтрацию раны перед или после операции [8]. По его результатам блокада поперечного пространства живота превосходила инфльтрационную аналгезию по следующим параметрам: уровень послеоперационной боли в покое на 2, 12 и 24 час, в движении на 24 час, расход морфина на 12, 24 часа, частота послеоперационной тошноты и рвоты в первые 24 часа. Это обусловлено однократностью применения методики обезболивания. Результаты вполне прогнозируемы, так как эффективность и продолжительность блокады поперечного пространства живота значительно превосходит местную инфльтрационную аналгезию.

Другие результаты можно ожидать при продленном использовании методики. В сетевом метаанализе, включающем в себя 215 РКИ, произведено сравнение послеоперационного периода при абдоминальных операциях [5]. Основными исследуемыми параметрами являлась степень болевого синдрома, суммарный расход опиоидных анальгетиков, послеоперационная тошнота и рвота. Всего было образовано 13 групп методов аналгезии. При сравнении с плацебо группа продленной инфльтрационной аналгезии была лучше остальных методик по всем исследуемым параметрам. Аналогичные результаты были выявлены только в группе предоперационной паравертебральной блокады.

В исследовании Daniel Gathege et al. было проведено сравнение продленной инфльтрационной аналгезии с продленной эпидуральной аналгезией при срединной лапаротомии [4]. В данной работе

между группами не было выявлено различий по исследуемым параметрам.

В метаанализе Xuan-zhang Huang et al. производилось сравнение групп с продленной инфильтрацией раны и групп плацебо [3]. Данная работа включала в себя 121 РКИ во многих областях хирургии. В нем также было доказано превосходство исследуемой группы над группой сравнения по таким параметрам, как снижение статической и динамической боли, снижение потребления опиоидных анальгетиков, снижение тошноты, ускорение восстановления функций кишечника, повышение удовлетворенности пациента обезболиванием. По результатам нашего исследования в основной группе также было зарегистрировано снижение потребления трамадола и снижение частоты тошноты. Однако данная тематика требует дальнейших исследований.

**Заключение.** Продленная инфильтрационная аналгезия как компонент мультимодального обезбоживания при реконструктивно-восстановительных операциях закрытия кишечных стом из местного доступа позволила снизить суточные дозировки кетопрофена на первые, вторые и третьи послеоперационные сутки, уменьшить частоту использования трамадола и потребность в максимальной суточной дозировке в первые сутки, что в свою очередь снижает частоту развития рвоты в послеоперационном периоде. Также при продленной инфильтрационной аналгезии в комплексе послеоперационной терапии удастся добиться более быстрой активизации пациентов. Метод эффективен при послеоперационных ранах небольшого размера при надбрюшинном расположении катетера. [13]. Для более полной оценки предлагаемых вариантов обезбоживания требуется более масштабное исследование, с включением большего числа пациентов.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

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

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу.**

Ермаков И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи – 30%.

Валетова В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 20%.

Савушкин А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 20%.

Гридчик И.Е. – научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 15%.

Молчанов И.В. – техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 15%.

#### **Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Статья соответствует научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

#### **Список литературы:**

1. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и соавт. Послеоперационное обезбоживание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. 4. 9-33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
2. Thangavel A.R., Sethi S., Gupta V. Comparison of Continuous Wound Infusion versus Continuous Epidural Infusion in Upper Abdominal Surgery: Noninferiority Randomized Controlled Trial. Anesth Essays Res. 2019. 13. 4. 676-682. DOI: 10.4103/aer.AER\_133\_19
3. Huang X.Z., Zhao J.H., Gao P. и соавт. Continuous Wound Infiltration with Local Anesthetic Is an Effective and Safe Postoperative Analgesic Strategy: A Meta-Analysis. Pain Ther. 2021. 10. 1. 525-538. DOI: 10.1007/s40122-021-00241-4
4. Gathege D., Abdulkarim A., Odaba D., Mugambi S. Effectiveness of Pain Control of Local Anaesthetic Wound Infusion Following Elective Midline Laparotomy: A Randomized Trial. World J Surg. 2021. 45. 7. 2100-2107. DOI: 10.1007/s00268-021-06072-w
5. Xuan C., Yan W., Wang D. и соавт. Efficacy of different analgesia treatments for abdominal surgery: A

- network meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022. 26, 3. 567-577. DOI: 10.1002/ejp.1880
6. Gavriilidis P., Roberts K.J., Sutcliffe R.P. Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2019. 21. 8. 945-952. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.02.007
  7. Ventham N.T., Hughes M., O'Neill S. и соавт. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg*. 2013. 100. 10. 1280-9. DOI: 10.1002/bjs.9204
  8. Grape S., Kirkham K.R., Akiki L., Albrecht E. Transversus abdominis plane block versus local anesthetic wound infiltration for optimal analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2021. 75. 110450. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110450
  9. Lee N.H., Ryu K., Song T. Postoperative analgesic efficacy of continuous wound infusion with local anesthetics after laparoscopy (PAIN): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Surgical Endoscopy*. 2021. 35. 562-568. DOI: 10.1007/s00464-020-07416-8
  10. Salama E.R. Post-operative bilateral continuous ultrasound-guided transversus abdominis plane block versus continuous local anaesthetic wound infusion in patients undergoing abdominoplasty. *Indian J Anaesth*. 2018. 62. 6. 449-454. DOI: 10.4103/ija.IJA\_221\_18
  11. Chandon M., Bonnet A., Burg Y. и соавт. Ultrasound-guided Transversus Abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial. *PLoS One*. 2014. 9. 8. e103971. DOI: 10.1371/journal.pone.0103971
  12. Винокурова А., Руднов В., Дубровин С. Анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019. 16. 4. 47-55. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55
  13. Тимербулатов Ш., Тимербулатов М., Ягафаров А. Непрерывная местная инфузия анестетика в послеоперационном периоде. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019. 14. 2 (80). 80-87.

#### References:

1. Ovechkin A.M., Bayaliev A.Zh., Ezhevskaya A.A. et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019. 4. 9. 33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33. in Russian.
2. Thangavel A.R., Sethi S., Gupta V. Comparison of Continuous Wound Infusion versus Continuous Epidural Infusion in Upper Abdominal Surgery: Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Anesth Essays Res*. 2019. 13. 4. 676-682. DOI: 10.4103/aer.AER\_133\_19
3. Huang X.Z., Zhao J.H., Gao P. et al. Continuous Wound Infiltration with Local Anesthetic Is an Effective and Safe Postoperative Analgesic Strategy: A Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2021. 10. 1. 525-538. DOI: 10.1007/s40122-021-00241-4
4. Gathege D., Abdulkarim A., Odaba D., Mugambi S. Effectiveness of Pain Control of Local Anaesthetic Wound Infusion Following Elective Midline Laparotomy: A Randomized Trial. *World J Surg*. 2021. 45. 7. 2100-2107. DOI: 10.1007/s00268-021-06072-w
5. Xuan C., Yan W., Wang D. et al. Efficacy of different analgesia treatments for abdominal surgery: A network meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022. 26. 3. 567-577. DOI: 10.1002/ejp.1880
6. Gavriilidis P., Roberts K.J., Sutcliffe R.P. Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2019. 21. 8. 945-952. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.02.007
7. Ventham N.T., Hughes M., O'Neill S. et al. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg*. 2013. 100. 10. 1280-9. DOI: 10.1002/bjs.9204
8. Grape S., Kirkham K.R., Akiki L., Albrecht E. Transversus abdominis plane block versus local anesthetic wound infiltration for optimal analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2021. 75. 110450. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110450
9. Lee N.H., Ryu K., Song T. Postoperative analgesic efficacy of continuous wound infusion with local

- anesthetics after laparoscopy (PAIN): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Surgical Endoscopy*. 2021. 35. 562-568. DOI: 10.1007/s00464-020-07416-8
10. Salama E.R. Post-operative bilateral continuous ultrasound-guided transversus abdominis plane block versus continuous local anaesthetic wound infusion in patients undergoing abdominoplasty. *Indian J Anaesth*. 2018. 62. 6. 449-454. DOI: 10.4103/ija.IJA\_221\_18
  11. Chandon M., Bonnet A., Burg Y. et al. Ultrasound-guided Transversus Abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial. *PLoS One*. 2014. 9. 8. e103971. DOI: 10.1371/journal.pone.0103971
  12. Vinokurova A.A., Rudnov V.A., Dubrovin S.G. Analgesia of post-operative wound with local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019. 16. 4. 47-55. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55. in Russian.
  13. Timerbulatov S.V., Timerbulatov M.V., Yagafarov A.K. Continuous local anesthetic infusion in the postoperative period. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019. 14 (2). 80-87. in Russian.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_27

УДК : 575.174.015.3: 616-092.18

Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А.  
**ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ВАРИАНТА ГЕНА SCNN1G(RS4401050) У  
 ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

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

**Цель исследования.** Изучение частоты вариантов аллелей и генотипов SNV гена SCNN1G (rs4401050) эпителиального натриевого канала у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей на территории Забайкальского края.

**Материалы и методы.** В исследование методом сплошной выборки были включены пациенты с артериальной гипертензией (135 человек). Контрольную группу составили 106 практически здоровых доноров. Определение SNV гена SCNN1G (rs4401050) проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** При изучении распределения SNV гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля установлено, что носительство генотипа C/C в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (62% и 38,7% соответственно;  $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). Таким образом, носительство C/C генотипа гена SCNN1G повышало вероятность АГ у пациентов (ОШ = 2,70, 95 % ДИ 1,60 – 4,55,  $p = 0,0002$ ). Среди пациентов в 1,2 раза чаще выявлялась аллель С с частотой 0,79 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,68 ( $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). Установлено, что аллель Т гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,33 соответственно ( $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). Носительство аллели Т (генотипы T/T+ C/T) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,33, 95 % ДИ 0,20–0,57,  $p = 0,0002$ ). В обследованных нами выборках носительство аллели Т снижало вероятность АГ в 1,5 раза.

**Заключение.** В исследуемой выборке носительство аллели С гена SCNN1G(rs4401050) в гомозиготной форме предположительно увеличивает вероятность развития АГ.

**Ключевые слова:** эпителиальный натриевый канал (ENaC), артериальная гипертензия, SCNN1G, однонуклеотидный вариант (SNV)

Pokoeva Z.A., Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Vitkovskiy Yu.A.  
**FREQUENCY OF ALLELES AND GENOTYPES OF THE SCNN1G GENE VARIANT (RS4401050)  
 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*Chita State Medical Academy, 39 a, Gorky street, Chita, Russia, 672000*

**The aim of the research.** Was to study of the frequency of variant alleles and genotypes of SNV gene SCNN1G (rs4401050) of the epithelial sodium channel in patients with arterial hypertension and in healthy people in the Trans-Baikal region.

**Materials and methods.** The research included patients with arterial hypertension (135 people) using a continuous sampling method. The control group consisted of 106 practically healthy donors. Determination of SNV of the SCNN1G gene (rs4401050) was carried out using the real polymerase chain reaction method.

**Results.** The study of the distribution of SNVs of the SCNN1G gene (rs4401050) in a group of patients with arterial hypertension and in the control group was established that carriage of the C/C genotype in the group of patients with hypertension was more common than in the control group (62% and 38,7%, respectively;  $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). This way carriage of the C/C genotype of the SCNN1G gene increased the likelihood of hypertension in patients (OR = 2,70, 95% CI 1,60 – 4,55,  $p = 0,0002$ ). Among patients, allele C was detected 1,2 times more often, with a frequency of 0,79 compared to a group of healthy individuals – 0,68 ( $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). It was found that the T allele of the SCNN1G gene (rs4401050) in patients with hypertension was 1,5 times less common than in the control group, and its frequency was 0,22 versus 0,33, respectively ( $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ). Carriage of the T allele (genotypes T/T+ C/T) is associated with a lower incidence in patients with

*hypertension (OR = 0,33, 95% CI 0,20–0,57, p = 0,0002). On the samples we examined, carriage of the T allele reduced the likelihood of hypertension by 1,5 times.*

**Conclusion.** *In the studied sample, the carrying of the allele C of the gene SCNN1G (rs4401050) in homozygous form supposedly increases the probability of AG development.*

**Keywords:** *epithelial sodium channel (ENaC), hypertension, SCNN1G, single nucleotide variant (SNV)*

По имеющимся статистическим данным (1990-2019), число людей в возрасте 30–79 лет с диагнозом артериальная гипертензия (АГ) увеличилось вдвое. АГ является причиной 8,5 миллионов смертей от инсульта, ишемической болезни сердца, других сосудистых заболеваний во всем мире [1].

Сегодня нет сомнений в том, что наследственность оказывает существенное влияние на величину артериального давления (АД). Ученые уверены, что не менее половины вариабельности уровня АД определяется генетическими факторами, другая половина – влиянием среды проживания человека. Отметим, что лишь относительно небольшая часть генов несет ответственность за формирование болезни, причём у разных людей могут встречаться различные комбинации генов, что обуславливает генетическую гетерогенность АГ. В проявлении повышенного АД отмечается взаимодействие генов между собой, которое может быть аддитивным, когда эффекты генов объединяются, и неаддитивным, когда происходит взаимное усиление (или ослабление) действия генов. Но все перечисленное выше не влияет на попытки учёных разобраться в сущности генетических причин АГ и количество исследований в данной области постоянно увеличивается. Практическая необходимость подобных исследований диктуется чрезвычайной распространённостью АГ, от которой страдают более 1 миллиарда человек во всем мире [2].

Современные представления о генетике АГ не исключают наличия более редких мутаций генов, когда повышение АД имеет моногенную природу. Они составляют малые доли процента от общего числа больных АГ, но рассмотрение причин их формирования весьма показательно в плане выяснения разнообразных генетических механизмов регуляции АД [3]. Итак, развитие эссенциальной артериальной гипертензии – это многофакторный сложный процесс, из чего следует, что не существует единой основной причины. Таким образом, большая часть всей гипертензии является эссенциальной. Несмотря на то, что повышенное АД является наследуемым признаком, исследование генетической архитектуры гипертензии у людей является сложной задачей [4].

Изучение наследуемых форм АГ, начиная с анализа генетического сцепления и заканчивая исследованиями полногеномной ассоциации, расширило знания о физиологических механизмах регуляции АД [5]. Однако моногенные формы АГ встречаются редко и не объясняют генетический компонент у больных эссенциальной АГ. Из-за сложной природы АГ отдельные гены, влияющие на изменение АД, по-прежнему трудно выделить и идентифицировать, что затрудняет разработку таргетной терапии. Роль других причинных факторов в модулировании АД, таких как взаимодействие генов и окружающей среды и эпигенетические факторы, все чаще выдвигается на первый план [6]. Небезынтересным является изучение однонуклеотидных вариантов (SNV) генов, связанных с повышением АД, например, эпителиальных натриевых каналов.

Чувствительный к амилориду эпителиальный натриевый канал (ENaC) принадлежит к катион-селективному, лиганд-зависимому суперсемейству дегенеринов/ENaC (DEG/ENaC), расположен в эпителии дистального отдела нефрона и участвует в регуляции баланса ионов натрия [7, 8]. Функционально каналы ENaC образуют гетеромерный тример, состоящий из трехсубъединиц ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ), кодируемых генами SCNN1A, SCNN1B и SCNN1G [7]. По данным литературы, четвертая субъединица,  $\delta$ -субъединица, функционально аналогична  $\alpha$ -субъединице и обнаруживается в различных эпителиальных и неэпителиальных тканях человека, таких как поджелудочная железа, легкие и клетки головного мозга [9]. Зависимая от ENaC реабсорбция  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах регулирует объем внеклеточной жидкости и кровяное давление путем модулирования осмолярности. Важная роль канала ENaC состоит в поддержании баланса ионов  $\text{Na}^+$  во внеклеточной жидкости, а также в регулировании АД. Известно, что избыточная реабсорбция натрия почками увеличивает риск развития АГ [10].

Таким образом, значимым в решении задач по предупреждению и снижению заболеваемости АГ, а

также смертности от сердечно-сосудистых катастроф является проведение научных исследований генетической предрасположенности к развитию АГ, для разработки персонализированных программ первичной профилактики АГ.

**Цель исследования.** Изучение частоты вариантов аллелей и генотипов SNV гена SCNN1G (rs4401050) эпителиального натриевого канала у пациентов с АГ и у здоровых людей на территории Забайкальского края.

**Методы исследования.** Дизайн исследования построен по принципу «случай-контроль». В исследование включены представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Материалом для исследования послужила выборка 135 пациентов (из них 61% мужчин) с подтвержденным диагнозом АГ в возрасте  $45 \pm 6,7$  лет. Группой сравнения послужили 106 относительно здоровых жителей Забайкальского края (из них 47% мужчин) в возрасте  $42,5 \pm 5,8$  лет.

Верификация диагноза АГ проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ, ESH), 2018 г., где АГ 1 степени соответствует АД 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст. Таким образом, АГ диагностировалась при повышении цифр АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. измеренных на нескольких приемах у врача и подтвержденных при суточном мониторинге АД.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), одобрена ЛЭК при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 92 от 29 октября 2018 года). Перед проведением исследования всеми участниками было подписано информированное согласие, подтверждающее возможность проведения генетического анализа. Из исследования были исключены пациенты с вторичными формами АГ (феохромочитома, синдром Лидлла, псевдогипоальдостеронизм I типа, гиперкортицизм, образования надпочечников), пороками сердца, хроническими болезнями почек, сахарным диабетом, муковисцидозом, онкологическими и другими заболеваниями. Нами были исключены лица, злоупотребляющие алкоголем, и лица, находящиеся на диете с низким содержанием натрия, а также беременные.

Взятие крови осуществляли в стерильных условиях из локтевой вены обследуемых больных натощак. Цельную кровь (4 мл) собирали в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой для генетического анализа. Образцы ДНК хранили при  $-40^\circ\text{C}$  до анализа. Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «Проба Рапид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва). Определение генетического однонуклеотидного полиморфизма проводили при помощи набора реагента: SCNN1A (rs11064153), методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени производства компании ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Суммарный объем ПЦР 10 мкл реакционного образца содержал: 3 мкл деионизированной воды, 4 мкл смеси для ПЦР SCNN1A, 2 мкл Tag-полимеразы и 1 мкл исследуемого очищенного образца ДНК, в формате 96-луночного планшета. На основании этих данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала для каждого образца. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2. Амплификацию и детекцию участков гена SCNN1G выполняли на амплификаторе ДТ-96 (Москва, Россия).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 10.0 и online-калькулятора [http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95% ДИ по формуле  $\text{ОШ} = ad/bc$ , где  $a$  и  $b$  – количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно;  $c$  и  $d$  – количество лиц контрольной группы. Показатели считали значимыми при  $p < 0,05$ . Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вайнберга. Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа.

**Результаты.** При изучении распределения SNV гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля установлено, что носительство генотипа C/C в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (62% и 38,7% соответственно;  $\chi^2 = 7,49$ ,  $p = 0,006$ ) (табл. 1).

**Распределение варианта гена SCNN1G (RS4401050) у пациентов с артериальной гипертензией и в контроле**

Аллели	АГ	Контроль	$\chi^2$	р-значение р=0,006	ОШ	
	n=135	n=106			значение	ДИ (95%)
Аллель С	0,76	0,68	7,49		1,76	1,17 – 2,65
Аллель Т	0,22	0,33			0,57	0,38 – 0,85
С/С	0,63	0,39	16,96	р=0,0002	2,27	1,29 – 4,01
С/Т	0,31	0,58			0,52	0,30 – 0,92
Т/Т	0,06	0,04			0,4	0,10 – 1,60

Примечание: тест  $\chi^2$ ; р-значение – показатель статистической значимости различий между группами; АГ – группа пациентов с артериальной гипертензией; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, носительство С/С генотипа гена SCNN1G повышало вероятность АГ у пациентов (ОШ = 2,70, 95 % ДИ 1,60 – 4,55, р = 0,0002). В обследованных нами выборках все пациенты с АГ являлись носителями одной или двух копий аллели С (генотипы С/Т и Т/Т соответственно). Среди пациентов в 1,2 раза чаще выявлялась аллель С с частотой 0,79 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,68 ( $\chi^2 = 7,49$ , р = 0,006). В группе АГ генотип Т/Т был выявлен в 5,9% случаев и в 3,8% обследованных из группы контроля. Установлено, что аллель Т гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,33 соответственно ( $\chi^2 = 7,49$ , р = 0,006). Носительство аллели Т (генотипы Т/Т+ С/Т) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,33, 95% ДИ 0,20–0,57, р = 0,0002). В обследованных нами выборках носительство аллели Т снижало вероятность АГ в 1,5 раза.

Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа (рис. 1). Получено AUC = 0,609 (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности фактора (ОШ = 0,37, 95% ДИ 0,53–0,69, р = 0,002).

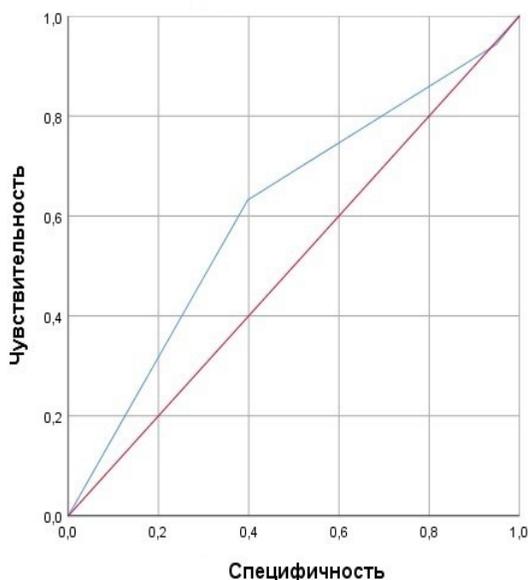


Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая прогностическую силу модели

**Обсуждение.** В своем исследовании Kleuman T.R. и соавторы идентифицировали растущее число редких однонуклеотидных вариантов во внеклеточных доменах, где мутации влияют на активность шлюзования ENaC каналов, и предположили, что незначительное нарушение регуляции ENaC способствует развитию эссенциальной гипертензии [11].

В 2003 году Hummler E. [12] пишет, что эпителиальный натриевый канал (ENaC) представляет собой мембранный белок, присутствующий в апикальной мембране эпителиальных клеток. Этот канал отвечает за реабсорбцию ионов натрия в почках и может вызвать повышение АД за счет увеличения функции канала или за счет снижения функции канала. В данном исследовании кратко обсуждаются первые достижения понимания роли ENaC при синдромах Лиддла и псевдогипоальдостеронизме I типа, вызванных мутациями в генах, кодирующих  $\alpha$ -субъединицу SCNN1G (ENaC). Более того, до сих пор остается открытым вопрос, в какой степени гены SCNN1G, кодирующие ENaC, могут быть вовлечены в эссенциальную гипертензию [13].

В 2011 году Morris B.J. и соавторы в своей научной работе обнаружили, что экспрессия гена SCNN1G в почечной ткани была в 1,7 раза выше у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД. В этом исследовании связи АД с генетическими факторами в общей сложности было включено 43 SNV гена SCNN1G, но внимание исследователей было сосредоточено на SNV rs13331086 (расположенный в интронной области), который они отметили как наиболее значимый вариант, основываясь на своих предыдущих результатах ассоциации однонуклеотидных вариантов. Последнее исследование позволило получить подтверждающие доказательства связи между SNVrs13331086 гена SCNN1G и повышением систолического артериального давления (САД) на 1,01 мм рт. ст. ( $p=0,002$ ) и диастолического артериального давления (ДАД) на 0,52 мм рт. ст. ( $p=0,01$ ) [14].

В семейном генетическом исследовании Gen Salt, которое проводилось среди 3 142 участников сельской местности на севере Китая, три гена ENaC (SCNN1A, SCNN1G и SCNN1B) были выбраны на основании их потенциального биологического влияния на регуляцию АД. SNV rs11064153 гена SCNN1A и SNV rs4401050 гена SCNN1G были значимо связаны с изменениями САД. Аналогичные, но недостоверные тенденции наблюдались для связи между rs11064153 и rs4401050 и изменениями ДАД. Этот маркер расположен в интронной области SCNN1G, его функциональное значение неизвестно [15,16].

В исследованиях Tetti M. указывается, что вариант rs3743966 гена SCNN1B был значимо связан с эссенциальной гипертензией у больных в Китае, а интронные варианты rs7205273, rs8044970 и rs8044970 были связаны с повышенным артериальным давлением у большой популяции Кореи [17].

Идентификация генов, ответственных за популяционную изменчивость АД, является сложной задачей. Полученные в нашей работе данные продемонстрировали, что вариант rs4401050, расположенный в интронной области SCNN1G, связан с повышением артериального давления. Впоследствии представляется целесообразным более тщательное изучение физиологических свойств, связанных с работой ENaC, более подробное изучение генетических вариантов SCNN1G для лучшего понимания их участия в регуляции АД и развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ.

**Заключение.** Нами подтверждено, что в исследуемой выборке носительство аллели С гена SCNN1G в гомозиготной форме предположительно увеличивает вероятность развития АГ у пациентов, проживающих в Забайкальском крае (ОШ=1,76, 95% ДИ – 1,17–2,65,  $p=0,006$ ), что подчеркивает потенциально важный вклад гена SCNN1G и дополняет наше понимание генетической архитектуры прогрессирования АГ.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу:**

Покоева З.А. – 70% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Пушкарев Б.С. – 15% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Большакова О.В. – 5% (техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

**Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

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

**Материалы статьи соответствуют научной специальности:** 3.3.3 – патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 11 Sep 2021. 398(10304). 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. World Health Organization [Internet]. Hypertension. 2023 [cited 2023november 10]. Available from: [https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab_1)
3. Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *Journal of Human Hypertension*. 2022 03 Nov. 37. 253–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8>
4. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*. Jul 2021. 58(7). 13796. doi: 10.1111/psyp.13796.
5. Mutchler S.M., Kirabo A., Kleyman T.R. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 03Mar 2021. 77 (3). 759-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
6. Arnett D.K., Claas S.A. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 11 May 2018. 122 (10). 1409-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
7. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene*. 01Apr 2016. 579 (2). 95-132. doi: 10.1016/j.gene.2015.12.061.
8. Kleyman T.R., Kashlan O.B., Hughey R.P. Epithelial Na<sup>+</sup> Channel Regulation by Extracellular and Intracellular Factors. *Annu Rev Physiol*. 10Feb 2018. 80. 263-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121143.
9. Pitzer A.L., Van Beusecum J.P., Kleyman T.R., Kirabo A. ENaC in Salt-Sensitive Hypertension: Kidney and Beyond. *CurrHypertens Rep*. 27Aug 2020. 22 (9). 69. doi: 10.1007/s11906-020-01067-9.
10. Rotin D., Staub O. Function and Regulation of the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel ENaC. *Compr Physiol*. 01 Jun 2021. 11 (3). 2017-45. doi: 10.1002/cphy.c200012.
11. Kleyman T.R., Eaton D.C. Regulating ENaC's gate. *Am J Physiol Cell Physiol*. 01 Jan 2020. 318 (1). C150-C62. doi: 10.1152/ajpcell.00418.2019.
12. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *CurrHypertens Rep*. 2003 Feb;5 (1):11-8. doi: 10.1007/s11906-003-0005-1.
13. Ray E.C., Pitzer A., Lam T., et al. Salt sensitivity of volume and blood pressure in a mouse with globally reduced ENaC  $\gamma$ -subunit expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 Dec 2021. 321 (6). F705-14. doi: 10.1152/ajprenal.00559.2020.
14. Morris B.J. SNP in time" for SCNN1G to join the "highly likely" list of genes for essential hypertension. *Hypertension*. Dec 2011. 58 (6). 996-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177956.
15. Büsst C.J., Bloomer L.D., Scurrah K.J., et al. The epithelial sodium channel  $\gamma$ -subunit gene and blood pressure: family based association, renal gene expression, and physiological analyses. *Hypertension*. Dec 2011. 58 (6). 1073-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176370.
16. Yang X., He J., Gu D., et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure changes and hypertension incidence: the GenSalt study. *Am J Hypertens*. Nov 2014. 27 (11). 1370-6. doi: 10.1093/ajh/hpu060.
17. Tetti M., Monticone S., Burrello J., et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 11 Mar 2018. 19(3). 812. doi: 10.3390/ijms19030812.

**References:**

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 11 Sep 2021. 398(10304). 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. World Health Organization [Internet]. Hypertension. 2023 [cited 2023november 10]. Available from: [https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab_1)
3. Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *Journal of Human Hypertension*. 2022 03 Nov. 37. 253–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8>
4. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*. Jul 2021. 58(7). 13796. doi: 10.1111/psyp.13796.
5. Mutchler S.M., Kirabo A., Kleyman T.R. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 03Mar 2021. 77 (3). 759-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
6. Arnett D.K., Claas S.A. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 11 May 2018. 122 (10). 1409-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
7. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene*. 01Apr 2016. 579(2). 95-132. doi: 10.1016/j.gene.2015.12.061.
8. Kleyman T.R., Kashlan O.B., Hughey R.P. Epithelial Na<sup>+</sup> Channel Regulation by Extracellular and Intracellular Factors. *Annu Rev Physiol*. 10Feb 2018. 80. 263-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121143.
9. Pitzer A.L., Van Beursum J.P., Kleyman T.R., Kirabo A. ENaC in Salt-Sensitive Hypertension: Kidney and Beyond. *Curr Hypertens Rep*. 27Aug 2020. 22(9). 69. doi: 10.1007/s11906-020-01067-9.
10. Rotin D., Staub O. Function and Regulation of the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel ENaC. *Compr Physiol*. 01 Jun 2021. 11(3). 2017-45. doi: 10.1002/cphy.c200012.
11. Kleyman T.R., Eaton D.C. Regulating ENaC's gate. *Am J Physiol Cell Physiol*. 01 Jan 2020. 318(1). C150-C62. doi: 10.1152/ajpcell.00418.2019.
12. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003 Feb;5(1):11-8. doi: 10.1007/s11906-003-0005-1.
13. Ray E.C., Pitzer A., Lam T., et al. Salt sensitivity of volume and blood pressure in a mouse with globally reduced ENaC  $\gamma$ -subunit expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 Dec 2021. 321(6). F705-14. doi: 10.1152/ajprenal.00559.2020.
14. Morris B.J. SNP in time" for SCNN1G to join the "highly likely" list of genes for essential hypertension. *Hypertension*. Dec 2011. 58(6). 996-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177956.
15. Büsst C.J., Bloomer L.D., Scurrah K.J., et al. The epithelial sodium channel  $\gamma$ -subunit gene and blood pressure: family based association, renal gene expression, and physiological analyses. *Hypertension*. Dec 2011. 58(6). 1073-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176370.
16. Yang X., He J., Gu D., et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure changes and hypertension incidence: the GenSalt study. *Am J Hypertens*. Nov 2014. 27(11). 1370-6. doi: 10.1093/ajh/hpu060.
17. Tetti M., Monticone S., Burrello J., et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 11 Mar 2018. 19(3). 812. doi: 10.3390/ijms19030812.

<sup>1,2</sup>Иосифов А.В., <sup>1,2</sup>Штегман О.А., <sup>2</sup>Бабушкин В.А.**ЗАСТОЙНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**<sup>1</sup>*Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17;*<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости застойной гепатопатии (ЗГП) среди больных, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН), охарактеризовать группу с ЗГП, выделить особенности и оценить влияние на прогноз больного.

**Материалы и методы.** Выполнена ретроспективная оценка 228 больных, госпитализированных в связи с ОДСН. У больных проведен анализ клиники, инструментальных, лабораторных данных.

**Результаты.** Признаки ЗГП выявлены у 92 (41,6%) госпитализированных больных. ЗГП чаще встречалась среди мужчин, чем среди женщин. Наличие ЗГП ассоциировалось с большей частотой выявления систолической дисфункции. Среди больных с ЗГП чаще выявлялось повышение концентрации в крови гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина. Значимых отличий в полугодовом прогнозе получено не было.

**Заключение.** Гепатомегалия у больных, госпитализируемых с ОДСН, даже при отсутствии коллабироваия нижней полой вены на вдохе более 50% не может являться единственным критерием ЗГП. Для ЗГП характерно нарушение функции печени в виде увеличения уровня билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы. В исследовании не обнаружено влияние ЗГП на прогноз жизни. Однако несовершенство критериев диагностики ЗГП, вероятно, не позволяет точно диагностировать ЗГП. Дальнейшие изучения прогностического значения ЗГП у больных с ОДСН, скорее всего, следует проводить с акцентом внимания на состоянии сосудов печени (степень коллабироваия печеночных вен на вдохе или эктазия вен, как признак венозного застоя или увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny), что не определяется в рутинной практике.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, застойная гепатопатия, встречаемость, исходы, диагностика

<sup>1,2</sup>Iosifov A.V., <sup>1,2</sup>Shtegman O.A., <sup>2</sup>Babushkin V.A.**CONGESTIVE HEPATOPATHY AMONG PATIENTS HOSPITALIZED WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE**<sup>1</sup>*Krasnoyarsk interdistrict Clinical Hospital of emergency medical care named after N.S. Karpovich, 17 Kurchatova str., Krasnoyarsk, Russia, 660062;*<sup>2</sup>*Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Vojno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

**The aim of the research:** The goal of the study was to assess the incidence of congestive hepatopathy (CHP) among patients hospitalized with acute decompensation of chronic heart failure (ADHF), to characterize the group with CHP, to identify features and to assess the impact on the patient's prognosis.

**Materials and methods.** A retrospective assessment of 228 clinical records of patients hospitalized with ADHF was performed. The analysis of the clinic, instrumental and laboratory data was carried out.

**Result.** Signs of CHP were detected in 92 (41,6%) hospitalized patients. CHP was more common among men than among women. The presence of CHP was associated with a higher frequency of detection of systolic dysfunction. An increase in the concentration of gamma-glutamyltranspeptidase and bilirubin in the blood was more often detected among patients with CHP. There were no significant differences in the semi-annual prognosis.

**Conclusion.** *Hepatomegaly in patients hospitalized with decompensation of chronic heart failure, even in the absence of a vena cava inferior collapse on inspiration of more than 50%, cannot be the only criterion for CHP. CHP is characterized by impaired liver function in the form of an increase in the level of bilirubin and gamma-glutamyltranspeptidase. The study did not find the effect of CHP on the prognosis of life. However, the imperfection of the criteria for the diagnosis of CHP probably does not allow accurate diagnosis of CHP. Further studies of the prognostic value of CHP in patients with ADHF should most likely be carried out with an emphasis on the condition of the liver vessels (such as collapse of the hepatic veins on inspiration or ectasia of the veins as a sign of venous congestion or an increase in the diameter of vena cava inferior and hepatic veins - a symptom of Playboy Bunny), which is not determined in routine practice.*

**Keywords:** *heart failure, congestive hepatopathy, occurrence, outcomes, diagnosis*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из лидирующих причин смертности во всём мире. Данное состояние встречается у 64 млн человек во всём мире [1]. Через 2 года после перенесения эпизода декомпенсации почти 30% больных умирает, и даже при наблюдении у специалиста по лечению ХСН на фоне оптимальной терапии умирает каждый десятый больной [2]. При тяжёлом кардиальном застое в патологический процесс вовлекаются все внутренние органы, что может проявляться в декомпенсации их функции и обуславливать развитие синдрома взаимного отягощения, что хорошо описано на примере больных ХСН с саркопенией [3]. Есть мнение, что наличие ЗГП не имеет независимого прогностического значения, но в условиях неэффективного лечения ХСН может становиться клинически значимой [4]. Другие авторы находят чёткую связь между выраженностью венозного застоя в печени и прогнозом больных ХСН [5]. Кроме того, хронический отёк органов желудочно-кишечного тракта сопровождается измерением кишечной микробиоты, что способствует нарушению метаболизма лекарств и прогрессии ХСН [6]. Таким образом, влияние ЗГП, как отражения выраженности кардиального застоя в органах желудочно-кишечного тракта, на течение ХСН и ОДСН, в частности, остаётся не до конца изученным.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ базы данных 228 взрослых пациентов кардиологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, госпитализированных с ОДСН не менее III функционального класса по классификации NYHA. Пациенты были отобраны по коду МКБ-Х I.50. Критериями исключения явились повторные госпитализации за год, активные вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, хроническая болезнь почек 5 стадии по цифрам креатинина, исследованного при поступлении, беременность и грудное вскармливание, лекарственные поражения печени, аутоиммунные заболевания, болезни накопления, активные онкологические заболевания.

Поскольку в настоящее время не существует чётких критериев ЗГП, за критерий диагностики было взято сочетание трёх признаков: увеличение размеров печени по данным ультразвукового исследования и/или физикального осмотра, наличие проявлений правожелудочкового застоя в виде отсутствия коллабирования нижней полой вены (НПВ) на вдохе на 50% или выявления набухания шейных вен или плотных отеков нижних конечностей, а также хотя бы 1 из 3 проявлений нарушений в биохимических анализах:

- уменьшение протромбинового индекса (ПТИ) или увеличение международного нормализованного отношения (МНО) вне связи с приёмом антагониста витамина К;
- увеличение аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) вне связи с ОКС;
- увеличение билирубина вне связи с другими причинами.

У 26 больных определялся уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), у 36 больных определялся уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Результаты анализа также подвергались оценке с целью изучения влияния ЗГП на данные показатели.

Все больные подвергались эхокардиографическому исследованию (ЭхоКГ на аппарате Vivid S70N), в ходе которого оценивались фракция выброса, степень недостаточности трёхстворчатого клапана, оценивалось состояние нижней полой вены, СДЛА. Кроме того, пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени (УЗИ печени на аппарате MyLab Seven) с оценкой её размеров, структурных

изменений паренхимы, размеров внутривенных вен.

Был отобран 201 пациент с одним эпизодом госпитализации за год. У 84 больных была установлена ЗГП (1-я группа) и у 117 больных ЗГП отсутствовала (2-я группа).

Больным проведена оценка длительности пребывания в стационаре, потребности в лечении в условия хотделения реанимации, летальности, смертности в течение 6 месяцев после госпитализации.

Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионного программного пакета STATISTICA 12.0 (производитель STATSOFT, США). Абсолютные значения представлены в виде медианы (Me), 25% и 75% перцентилей [25%; 75%], различия между показателями оценивались с использованием методики Манна-Уитни для независимых выборок. Для сравнения относительных величин использовался критерий согласия Пирсона ( $\chi$ -квадрат). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выполнен анализ половозрастной характеристики групп. В группе 1 количество лиц мужского пола оказалось 52 человека, что составило 62%, а в группе 2 – 52 человека, что составило 44%, отличия долей мужчин между группами статистически значимо отличались ( $p=0,012$ ). Лиц в возрасте до 60 лет среди пациентов 1-й группы было 10 человек, что составило 12%. В группе 2 таких лиц было 9, что составило 7,7%. Пациентов в возрасте от 60 до 80 лет в 1-й группе оказалось 57 (68%), а в группе 2 таких пациентов оказалось 70 (60%). Пациентов более 80 лет в 1-й группе было 17 (20%), во второй – 38 человек (32,5%). При сравнении медианы возраста больных обеих групп выявлены статистически значимые отличия (68 (62,5-74,5) лет в группе пациентов с ЗГП против 74 (67-82) лет в группе больных без ЗГП;  $p<0,001$ ).

Хорошая приверженность к терапии пациентов в 1 группе наблюдалась у 14 человек (17%), во второй – у 27 человек (23%), отличий по приверженности к терапии на амбулаторном этапе не обнаружено ( $p=0,26$ ).

При сравнении медианы продолжительности госпитализации больных в группах не выявлены статистически значимые отличия (10,5 дней (8-14) в группе больных с ЗГП против 10 дней (8-13) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). В 1 группе 13 пациентов при поступлении были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (15,5%), во второй группе таких больных оказалось 21 человек (18%), отличий в нуждаемости в лечении в условиях ОРИТ в группах не обнаружено ( $p>0,05$ ). При сравнении медианы продолжительности лечения больных в условиях ОРИТ не выявлены статистически значимые отличия (в группе больных с ЗГП – 3 дня (1-15) против 4 дней (2-5) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ).

Выполнен анализ лабораторных показателей в группах. При сравнении медианы значений МНО отличий не выявлено (в группе больных с ЗГП – 1,41 (1,28-1,83) против 1,32 (1,15-1,66) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). Значения АЛТ также не отличались у пациентов разных групп (в группе больных с ЗГП – 27,7 ед/л (16,9-48,1) против 21,7 ед/л (13,0-37,4) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). Уровень АСТ у включенных в исследование пациентов был сопоставимым (в группе больных с ЗГП – 34 ед/л (26,5-43,4) против 26,3 ед/л (18,8-40,2) в группе больных без ЗГП;  $p>0,05$ ). При сравнении медианы значений билирубина выявлены статистически значимые отличия (в группе больных с ЗГП – 27,7 мкмоль/л (16,5-37,7) против 15,3 мкмоль/л (19,4-24,7) в группе больных без ЗГП;  $p<0,001$ ) (рисунок 1).

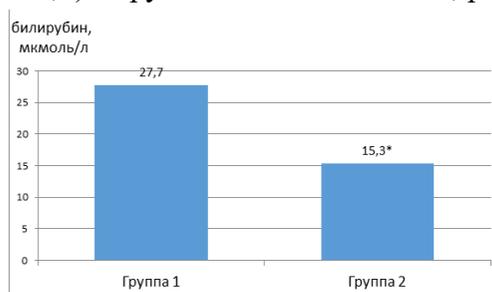


Рисунок 1. Медиана уровня билирубина у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии.

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

В группе ЗГП определение уровня ГГТП проведено у 26 больных, из них у 20 определялось повышение уровня ГГТП (77%), в группе без ЗГП были обследованы 15 больных, повышение обнаружено у 4(26,7%);  $p=0,0016$  (рисунок 2).

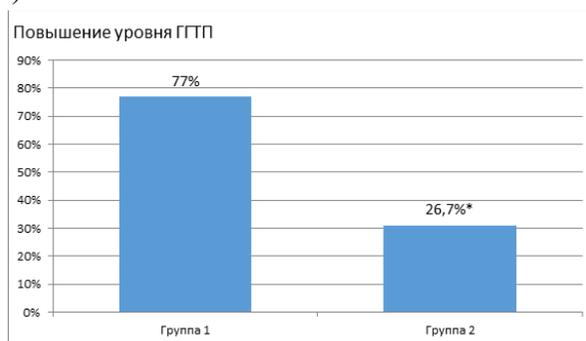


Рисунок 2. Частота повышения ГГТП у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \*–  $P<0,05$ .

В группе ЗГП определение уровня ЩФ проведено у 36 больных, из них у 9 определялось повышение уровня ЩФ (25%), в группе без ЗГП обследован 31 больной, повышение обнаружено у 9 больных (29%);  $p=0,71$ .

Проведена оценка функциональных показателей в группах больных в зависимости от наличия ЗГП. В первой группе у одного больного не было данных ЭХОКГ, во второй – у четверых больных. Количество больных с фракцией выброса  $\leq 40\%$  в 1 группе составило 35 человек (42%), во 2 группе таких больных было 27 человек (24%). Таким образом, доля больных с систолической дисфункцией в группе ЗГП оказалась больше;  $p=0,0074$  (рисунок 3).

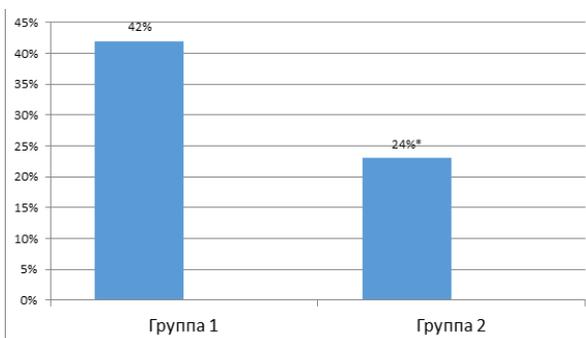


Рисунок 3. Частота выявления снижения фракции выброса у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \*–  $p<0,05$ .

Количество больных с недостаточностью трикуспидального клапана (ТК) 3 степени оказалось в 1 группе 17 человек (20%), во 2 группе – 15 человек (13%), статистически значимых отличий не выявлено;  $p=0,19$ . У большинства больных было оценено коллабирование НПВ на вдохе. Количество больных с коллабированием НПВ на вдохе менее 50% в группе ЗГП составило – 19 человек (23%), во второй группе – 8 человек (7%). Отличия статистически значимы;  $p=0,0013$  (рисунок 4).

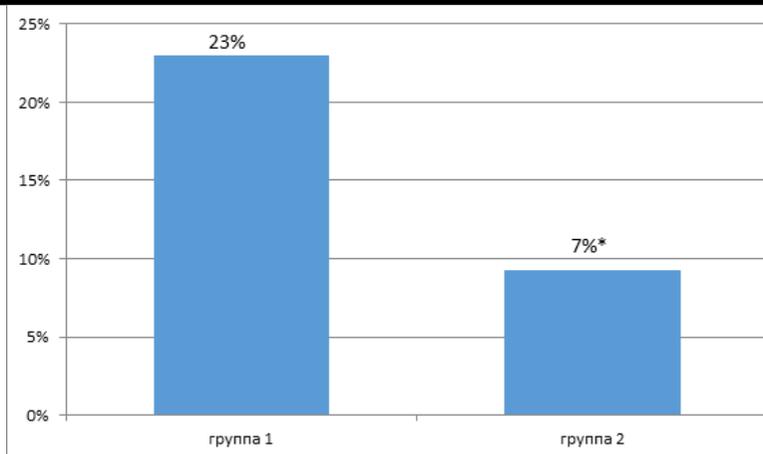


Рисунок 4. Частота выявления не коллабироваия НПВ у больных в группах в зависимости от наличия застойной гепатопатии

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Не было оценки состояния НПВ на вдохе в протоколе ЭХО-КГ в первой группе у 10 больных (8,84%), во второй группе – у 27 больных (23,89%),  $p=0,0059$ .

Выполнена оценка прогноза жизни пациентов на этапе стационарного лечения, в течение 6 месяцев после выписки. Летальный исход наступил среди пациентов 1 группы у 1 человека (1,19%), во второй группе – у 2-х человек (1,70%), статистически значимых расхождений по летальности в группах не выявлено;  $p=0,77$ . Смертность в течение 6 месяцев по причине декомпенсации ХСН в 1 группе – 8 человек (9,52%), во второй группе – 5 человек (4,27%);  $p=0,14$ .

На основании всего изложенного были определены маркеры застойной гепатопатии (таблица 1).

Таблица 1.

#### Маркеры застойной гепатопатии у пациентов с ОДСН

признак	ЗГП	Без ЗГП	p
Мужчины, %	62	44	0,012
Средний возраст, лет	68	74	<0,001
Доля больных с фракцией выброса $\leq 40\%$ , %	42	24	0,007
Доля больных с коллабироваием НПВ на вдохе менее 50%, %	23	7	0,001
Медиана уровня билирубина, мкмоль/л	27,7	15,3	<0,001
Доля пациентов с повышением ГГТП, %	77	26,7	0,002

При поступлении в стационар пациентов с ОДХСН суммарная частота встречаемости ЗГП с учетом критериев включения и исключения в нашем исследовании составила 41,6%. В группе ЗГП преобладали мужчины, более молодого возраста, что подтверждается данными других исследований [7]. Приверженность к терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказалась низкой, но сопоставимой в группах. Время стационарного лечения в группах сопоставимо. По данным ЭхоКГ, в группе ЗГП статистически значимо чаще встречались систолическая дисфункция и недостаточное коллабироваие НПВ на вдохе более 50%. По данным крупного исследования [8], включавшего 2 679 больных с застойной СН, также была выявлена ассоциация систолической дисфункции и лабораторных признаков ЗГП в виде повышения уровня билирубина. В группе с ЗГП у пациентов был значимо выше уровень билирубина, доля пациентов с повышением уровня ГГТП оказалась больше. По частоте госпитализации в ОРИТ при поступлении, времени лечения в ОРИТ группы статистически значимо не отличались. Показатели госпитальной летальности, смертности по причине декомпенсации ХСН после госпитализации в течение 6 месяцев статистически значимо не отличались.

Отсутствие влияния на прогноз ЗГП могло быть связано с несовершенством диагностики данного состояния. Вероятно, в критерии диагностики ЗГП следует внести увеличения уровня ГГТП. На значение этого показателя в диагностике ЗГП указывают также другие исследователи [9]. В каждом случае подозрения на ОДСН следует оценивать показатели BNP или NT-proBNP при поступлении для

увеличения достоверности диагностики ХСН. Учитывая данные А.М.Алиева и соавт. [10], для оценки выраженности сердечного застоя следует определять также дополнительный критерий, такой как повышение уровня маркера повреждения миокарда – кардиоБСЖК при поступлении, а также динамику биохимических маркеров на фоне лечения. Гепатомегалия как критерий, вероятно, не отображает истинной картины скомпromетированности функции печени, так как может быть проявлением неалкогольного стеатогепатита, учитывая большую долю пациентов с ожирением и явлениями ХСН. Так, распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в мире превышает 30% и продолжает расти [11]. Для больных НАЖБП характерна не только гепатомегалия, но даже появление признаков холестаза, который наблюдается в трети случаев [12]. Учитывая, что недостаточное коллабирование НПВ на вдохе является доказательством застойного происхождения гепатомегалии, отсутствие такого параметра в протоколах ЭхоКГ может приводить к ложной трактовке нарушенной функции печени при наличии гепатомегалии у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием. Мы считаем, что для решения этой проблемы необходимо провести уход от субъективизма диагностики в сторону доказательности, сделать акцент на состоянии сосудов печени (коллабирование печеночных вен на фоне вдоха, эктазия вен как признак венозного застоя, увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny) [13].

#### **Выводы.**

- Частота встречаемости ЗГП среди пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составляет 41,6%.
- Среди больных с ЗГП преобладают мужчины, а средний возраст пациентов с ЗГП меньше.
- Наличие ЗГП ассоциировано с более частым выявлением недостаточного коллабирования НПВ на вдохе и снижением фракции выброса, а также с повышением уровня билирубина и ГГТП.
- Можно предположить, что для диагностики ЗГП необходим акцент внимания на состоянии сосудов печени (степень коллабирования печеночных вен на вдохе или эктазия вен как признак венозного застоя или увеличение диаметра НПВ и печеночных вен – симптом Playboy Bunny).

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов:**

Иосифов А.В. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование).

Штегман О.А. – 30% (научное руководство, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Бабушкин В.А. З.А. – 30% (научное консультирование и интерпретация данных).

#### **Материалы статьи соответствуют научным специальностям:**

3.1.18- внутренние болезни;

3.1.20- кардиология.

#### **Список литературы:**

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *CardiovascRes*. 2023. 118 (17). 32723287. DOI:10.1093.cvr/cvac013.
2. Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020. 60 (4). 91-100. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019. 9 (14). 4019-4029. DOI: 10.7150.thno.33000

4. Fortea J.I., Puente Á., Cuadrado A., et al. Congestive Hepatopathy. *Int J MolSci*. 2020. 21(24). 9420. DOI: 10.3390.ijms21249420.
5. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. *Кардиология*. 2016. 56(12). 63-71. DOI 10.18565/cardio.2016.12.63-71
6. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021. 4 (130). 26-33. DOI 10.20333/25000136-2021-4-26-33.
7. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S., et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009. 11 (2). 170-7. DOI: 10.1093.eurjhf.hfn031
8. Ohara H., Yoshihisa A., Ishibashi S., et al. Hepatic Venous Stasis Index Reflects Hepatic Congestion and Predicts Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023. 12 (12). e029857. DOI: 10.1161/JAHA.122.029857.
9. Poelzl G., Eberl C., Achraimer H., et al. Prevalence and prognostic significance of elevated glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2009. 2 (4). 294-302. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735.
10. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022. 6 (1). 5-11. DOI: 10.32364.2587-6821-2022-6-1-5-11.
11. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023. 77 (4). 1335-1347. doi:10.1097.HEP.0000000000000004.
12. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривнутрипеченочный холестаза при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018. 90 (2). 69-74. DOI:10.26442/terarkh201890269-74
13. Юдин А.Л., Афукова О.А., Кляншин А.А., и др. Визуализация застойной гепатопатии. *Журнал Медицинская визуализация*. 2016. 5. 59-66.

## References:

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023. 118(17). 32723287. doi:10.1093.cvr/cvac013.
2. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020. 60(4). 91-100. in Russian.
3. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019. 9(14). 4019-4029. doi: 10.7150.thno.33000
4. Fortea J.I., Puente Á., Cuadrado A., et al. Congestive Hepatopathy. *Int J MolSci*. 2020 Dec 10. 21(24). 9420. DOI: 10.3390.ijms21249420.
5. Kobalava Z.D., Villevaude S.V., Soloveva A.E. Peoples Friendship University (RUDN), Moscow, Russia. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. *Kardiologia*. 2016. 56(12). 63-71. DOI: 10.18565.cardio.2016.12.63 -71. in Russian.
6. Lyapina I.N., Zavyrylina P.N., Nacheva L.V. Intestinal microbiota – a new risk factor in cardiovascular diseases. *Siberian Medical Review*. 2021. (4). 26-33. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-26-33. in Russian.
7. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S., et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009. 11(2). 170-7. DOI: 10.1093.eurjhf.hfn031.

8. Ohara H., Yoshihisa A., Ishibashi S., et al. Hepatic Venous Stasis Index Reflects Hepatic Congestion and Predicts Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2023. 12(12). e029857. DOI: 10.1161/JAHA.122.029857.
9. Poelzl G., Eberl C., Achrainger H., et al. Prevalence and prognostic significance of elevated glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009. 2. 294-302.
10. Aliyeva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2022. 6(1). 5-11. DOI: 10.32364.2587-6821-2022-6-1-5-11. in Russian.
11. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023. 77(4). 1335-1347. DOI:10.1097.HEP.0000000000000004.
12. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic Cholestasis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Therapeutic Archive.* 2018. 90(2). 69-74. DOI: 10.26442.terarkh201890269-74. in Russian.
13. Yudin A.L., Afukova O.A., Klyanshin A.A., et al. Visualization of Congestive Hepatopathy. *Zhurnal Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2016. (5). 59-66. in Russian.

<sup>1</sup>Орлова Г.М., <sup>1</sup>Ромазина Н.Ю., <sup>2</sup>Фонарев Н.К.**АЛЬБУМИНУРИЯ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, 664003, ул. Красного Восстания, 1;*<sup>2</sup>*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница», г. Иркутск, 664079, микрорайон Юбилейный, 100*

**Цель:** определить частоту обнаружения альбуминурии у лиц разного возраста с факторами риска хронической болезни почек, выявленными с помощью анкетирования.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование 608 лиц молодого, среднего и старшего возраста. Респонденты отвечали на вопросы анкеты, разработанной Научным обществом нефрологов России. У всех респондентов определена альбуминурия полуколичественным способом с помощью тест-полосок МикроАльбуфан.

**Результаты.** Факторы риска ХБП выявлены у 75,3% респондентов. Альбуминурия больше 30 мг/г определена у 49% респондентов. Факторы риска, в наибольшей степени ассоциированные с альбуминурией, в молодежной группе – гипергликемия, употребление малого количества воды, использование анальгетиков несколько раз в месяц; в группе среднего возраста – гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия; в старшей группе выявляется одинаковая частота альбуминурии у пациентов с различными факторами риска. Доля пациентов с факторами риска ХБП и альбуминурией возрастает по мере увеличения возраста.

**Заключение.** Альбуминурия выявлена у 49% респондентов с факторами риска хронической болезни почек в прибайкальском регионе. Наибольшая доля респондентов с факторами риска хронической болезни почек и альбуминурией определяется среди лиц старшего возраста. Анкетирование и тест на альбуминурию эффективно выявляют лиц с высоким риском развития хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, альбуминурия, факторы риска, анкетирование, разные возрастные группы

<sup>1</sup>Orlova G.M., <sup>1</sup>Romazina N.Yu., <sup>2</sup>Fonarev N.K.**ALBUMINURIA IN PEOPLE OF DIFFERENT AGES WITH RISK FACTORS FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE**<sup>1</sup>*Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003;*<sup>2</sup>*Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Ubileyniy microrayon, Irkutsk, Russia, 664079*

**Aim of research:** to determine the frequency of detection of albuminuria in people of different ages with risk factors for chronic kidney disease identified by a questionnaire.

**Materials and methods.** A survey of 608 young, middle and older people was conducted. Respondents answered questions from a questionnaire developed by the National Society of Nephrologists of Russia. Albuminuria was determined in all respondents in a semi-quantitative way using Microalbumin test strips.

**Results.** CKD risk factors were identified in 75.3% of respondents. Albuminuria greater than 30 mg/g was detected in 49% of respondents. The risk factors most associated with albuminuria in the youth group are hyperglycemia, the use of small amounts of water, the use of analgesics several times a month; in the middle-aged group – hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension; in the older group, albuminuria is detected equally often.

**Conclusion.** The albuminuria was detected in 49% of respondents with risk factors for chronic kidney disease in the Baikal region. The largest proportion of respondents with risk factors for chronic kidney disease and albuminuria is determined among older people. The questionnaire and the albuminuria test effectively identify individuals at high risk of developing chronic kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease, albuminuria, risk factors, questionnaire, different age groups

Высокая распространенность хронической болезни почек (ХБП) обусловлена в большей степени так называемыми вторичными нефропатиями – поражением почек вследствие артериальной гипертонии, сахарного диабета, атеросклероза и др. Факторы риска развития «вторичной» болезни почек весьма многочисленны. Это и метаболические нарушения, сердечно-сосудистые болезни, токсические воздействия, вредные привычки и др. Профилактика развития и прогрессирования ХБП заключается в своевременном выявлении факторов, повреждающих почки, их устранении или уменьшении их воздействия.

Важна ранняя диагностика нефропатии, поскольку нефропротективная терапия наиболее эффективна на ранних этапах болезни. Ранним маркером поражения почек является альбуминурия (АУ). Обнаружение патологической альбуминурии позволяет диагностировать почечное поражение еще до появления явной протеинурии и других изменений, выявляемых общим анализом мочи [1].

**Цель исследования:** определить частоту обнаружения альбуминурии у лиц разного возраста с факторами риска хронической болезни почек, выявленными с помощью анкетирования.

**Материал и методы.** Анкетировано 608 респондентов: 210 (34,5%) мужчин и 398 (65,5%) женщин. Респонденты были разделены на три возрастные группы: группа 1 – 200 лиц молодого возраста (средний возраст  $23,2 \pm 1,6$  л.), в т. ч. 62 (31%) мужчин; группа 2 – 206 лиц среднего возраста (средний возраст  $44,7 \pm 5,1$  л.), в т. ч. 68 (33%) мужчин; группа 3 – 202 лиц старшего возраста (средний возраст  $84,8 \pm 5,1$  л.), в т. ч. 80 (39,6%) мужчин. Доля мужчин не различается в исследуемых группах,  $p > 0,05$ .

Включение в исследование проходило случайным образом: в студенческой аудитории (группа 1), при прохождении диспансеризации (группа 2) и в госпитале для ветеранов (группа 3). В исследование не включались пациенты, заявляющие о наличии у них заболеваний почек.

Все обследуемые заполнили анкету, разработанную Научным обществом нефрологов России (НОНР), специально для выявления факторов риска ХБП [2]. Анкета содержит сведения о поле, возрасте, весе и росте респондента, вопросы о жалобах, а также о наличии артериальной гипертонии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, наследственной патологии, приверженности к здоровому образу жизни и др. Всем респондентам выполнен анализ утренней порции мочи на альбуминурию (альбумин/креатинин) с помощью тест-полосок МикроАльбуфан производства компании Лахема (Чехия). Анализ альбуминурии в большинстве случаев (87,9%) выполнялся дважды с интервалом в 3-5 дней. Патологической считали альбуминурию выше 30 мг/г [1].

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы Statistica 8.0. Для определения вида распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Сравнение групп осуществлялось по параметрическим (критерий Стьюдента) и непараметрическим (критерий Манна – Уитни, для категориальных переменных – критерий  $\chi^2$ ) критериям. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для выявления факторов риска, ассоциированных с альбуминурией, определялось отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ).

**Результаты.** Отвечая на вопросы первого раздела анкеты, респонденты указывали на имеющиеся у них жалобы.

В группе 1 наиболее частыми жалобами были: слабость, общее недомогание – у 150 (75%), сердцебиение – у 112 (56%) и боли в поясничной области – у 80 (40%) респондентов. Кроме того, 72 (36%) молодых людей заявили о жалобах на отеки, 70 (35%) – на учащенное мочеиспускание, 66 (33%) – на боли в мышцах при ходьбе. Все респонденты указали, что жалобы отмечаются «иногда». Жалобы отсутствовали у 16 (8%) опрошенных. Среди жалоб, ассоциированных с АУ, ведущее место занимают жалобы на «мушки перед глазами» (частота АУ у респондентов с этой жалобой – 68,7%), боли в мышцах ног при ходьбе (66,7%), на кожный зуд (62,5%).

В группе 2 наиболее распространены жалобы на боли в поясничной области (166; 80,6%), на недомогание и слабость (150; 72,8%), а также жалобы «кардиального» характера: боли за грудиной, сердцебиения (138; 66,9%). Больше половины опрошенных отметили жалобы на необходимость вставать по ночам в туалет (114; 55,3%), на отеки (104; 50,5%) и на боли в мышцах ног при ходьбе (104; 50,5%). Треть опрошенных заявила, что указанные жалобы отмечаются «часто», остальные выбрали для характеристики частоты жалоб термин «иногда». Альбуминурия больше 30 мг/г выявлена у 72

(36,7% респондентов, предъявивших различные жалобы). У 10 (4,8%) пациентов, не имевших жалоб, патологическая АУ отсутствовала.

Большинство респондентов группы 3 отметили жалобы на боли в поясничной области (197; 97,5%), одышку (197; 97,5%), необходимость регулярно вставать по ночам в туалет (190; 94%), сердцебиение (188; 93,1%) и боли за грудиной (186; 92%), учащенные позывы на мочеиспускание (180; 89,1%), отеки (170; 84,1%), общее недомогание и слабость (168; 83,2%). Боли в мышцах ног при ходьбе (156; 77,2%). Больше половины опрошенных охарактеризовали указанные жалобы как «частые». Альбуминурия обнаружена у большинства больных, предъявлявших любые жалобы, указанные в анкете. Наибольшая доля больных с альбуминурией определена среди тех, кто предъявлял жалобы на затрудненное мочеиспускание вялой струей – у 71,8%.

Анализ ответов респондентов на последующие вопросы анкеты позволил выявить наличие факторов риска метаболического характера.

На вопрос: «У Вас отмечались случаи повышения уровня сахара крови?» утвердительно ответили 2 респондента из группы 1 («страдаю сахарным диабетом»), 28 (13,6%) из группы 2 («иногда» – 22, страдаю сахарным диабетом – 6), 78 (38,6%) из группы 3 («иногда» – 54, страдаю сахарным диабетом – 24). Высокая АУ зарегистрирована у 2 (100%) пациентов молодежной группы, у 12 (42,8%) пациентов группы среднего возраста и у 42 (53,8%) пациентов старшей группы, указавших на гипергликемию. Пациенты с гипергликемией из группы 1 применяли инсулинотерапию. В группе 2 только 8 из 28 пациентов получают сахароснижающие препараты. В группе 3 сахароснижающее лечение получают 34 из 78 пациентов (таблетированные препараты, в том числе четверо – в комбинации с инсулином).

На вопрос: «У Вас отмечалось повышение уровня холестерина крови?» 4 респондента молодежной группы ответили «иногда», альбуминурия у них не обнаружена. В средней возрастной группе утвердительно ответили 68 респондентов («постоянно» – 20), патологическая АУ определена у 26 из 68 (38,2%) респондентов. В старшей возрастной группе доля больных с гиперхолестеринемией еще больше – 134 (66,3%), АУ выявлена у 82 (61,2% от всех, указавших на наличие этого фактора риска ХБП).

Ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup>) обнаружено у 40 (19,4%) пациентов среднего возраста, патологическая АУ обнаружена у 16 (40%) из них. В старшей возрастной группе ожирение определено у 48 (23,7%), среди них пациентов с АУ – 30 (62,5%). В молодежной группе только один пациент страдает ожирением, альбуминурия у него не выявлена.

Анализируя ответы респондентов на 2 вопроса: «Наиболее привычные для Вас цифры артериального давления» и «Вы принимаете лекарства для снижения артериального давления?» можно было судить о наличии артериальной гипертонии (АГ). В молодежной группе анкетирование не выявило пациентов с АГ. В группе среднего возраста 56 (27,2%) респондентов страдают артериальной гипертонией, у 20 (35,7%) из них отмечается альбуминурия. В старшей возрастной группе доля больных с АГ составила 186 (92,1%), из них у 125 (63,1%) пациентов определяется высокая АУ.

На вопрос анкеты: «У Вас отмечались сосудистые катастрофы?» респонденты молодого возраста ответили отрицательно. В средней возрастной группе у 4 пациентов зарегистрировано острое нарушение мозгового кровообращения, у 4 – тромбозы вен нижних конечностей. В старшей возрастной группе сосудистые катастрофы отмечены у 123 (60,9%) опрошенных: у 52 (25,7%) – инфаркт миокарда, у 47 (23,3%) – инсульт, у 21 (10,4%) – тромбозы вен нижних конечностей, у 3 (1,5%) зарегистрирована тромбоземболия легочной артерии. У 82 (66,7%) пациентов, перенесших сосудистые катастрофы, регистрируется альбуминурия.

Ответы молодых пациентов на вопрос: «Вам приходится принимать обезболивающие препараты?» продемонстрировали большую приверженность к подобному лечению: 48 (24%) респондентов указали на прием анальгетиков несколько раз в месяц, у 26 (54,2%) из них определяется патологическая АУ. В группе среднего возраста 52 (25,2%) респондента принимают обезболивающие препараты несколько раз в месяц, а 12 (5,8%) – несколько раз в неделю. Альбуминурия определяется у 20 пациентов. В старшей возрастной группе 85 (42,1%) пациентов принимают анальгетики несколько раз в месяц, 15 (7,4%) – несколько раз в неделю. Альбуминурия выявлена у 62 (62%) пациентов.

Несколько вопросов анкеты были посвящены приверженности к здоровому образу жизни. Так, 34 (17%) респондентов из группы 1 заявили о том, что являются курильщиками; в группе 2 курильщиков – 92 (44,7%), в группе 3 – 52 (25,7%). Доля больных с АУ среди курильщиков: 12 (35,3%), 30 (32,6%) и 36 (69,2%) соответственно.

Мало воды употребляют 70 (35%) респондентов молодежной группы, из них у 40 (57,1%) определяется альбуминурия; 94 (45,6%) опрошенных среднего возраста, из них альбуминурия у 28 (29,8%); 74 (36,6%) лиц старшего возраста, из них альбуминурия у 48 (64,9).

Низкую физическую активность («меньше 40 минут один раз в неделю» или «вообще не уделяю времени физкультуре») отметили 56 (28%) респондентов группы 1, 64 (31,1%) из группы 2 и 66 (32,7%) из группы 3. Альбуминурия определена у 22 (39,3%), у 18 (28,1%) и у 52 (78,8%) из них соответственно.

Суммируя полученные результаты, необходимо отметить, что факторы риска ХБП (один или сочетание нескольких) выявлены у 458 (75,3 %) опрошенных. Доля респондентов с факторами риска ХБП в группе 1 – 77 (38,5%), в группе 2 – 185 (90,7%), в группе 3 – 196 (97%).

Патологическая АУ определена у 298 (49%) пациентов, в том числе у 96 (48%) обследованных из группы 1, у 72 (34,9%) из группы 2 и у 130 (64,3%) из группы 3. Различия в частоте выявления АУ в возрастных группах статистически значимы:  $p_{1-2} = 0,01$ ;  $p_{1-3, 2-3} + 0,001$  (См. рисунок 1).

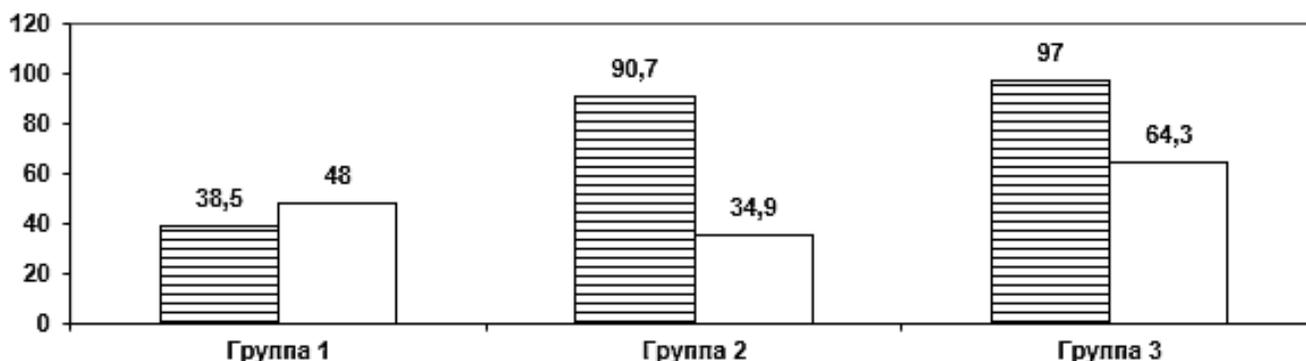


Рисунок 1. Частота обнаружения факторов риска ХБП и альбуминурии в разных возрастных группах, %. Пояснения в тексте

Обозначение: факторы риска – заштрихованные столбики, альбуминурия – светлые столбики

В таблице 1 представлены результаты определения факторов риска ХБП, в наибольшей степени ассоциированных с обнаружением патологической АУ.

Таблица 1.

**Факторы риска, в наибольшей степени ассоциированные с альбуминурией, в разных возрастных группах**

Фактор риска	Респонденты	
	N 2	N 3
	с ФР, абс (% к N 1)	с АУ, абс (% к N 2)
Группа молодого возраста (N 1 = 200)		
Гипергликемия	2 (1)	2 (100)
Употребление малого количества воды	70 (35)	40 (57,1)
Применение анальгетиков несколько раз в месяц	48 (24)	26 (54,2)
Группа среднего возраста (N 1 = 206)		
Гипергликемия	28 (13,5)	12 (42,8)
Ожирение	40 (19,4)	16 (40)
Гиперхолестеринемия	68 (33)	26 (38,2)
Артериальная гипертония	56 (27,2)	20 (35,7)

Курение	92 (44,7)	30 (32,6)
Группа старшего возраста (N 1 = 198)		
Низкая физическая активность	66 (32,7)	52 (78,8)
Употребление малого количества воды	74 (36,6)	48 (64,8)
Сосудистые катастрофы в анамнезе	123 (60,9)	82 (66,7)
Артериальная гипертония	186 (92,1)	125 (63,1)
Курение	52 (25,7)	36 (69,2)
Ожирение	48 (23,7)	30 (62,5)
Гиперхолестеринемия	134 (66,3)	82 (61,2)

**Обсуждение.** Анкетирование – один из способов получения информации о распространенности факторов риска ХБП среди населения. Используя анкету НОНР, нам удалось выявить высокую частоту факторов риска ХБП в разных возрастных группах населения г. Иркутска и г. Ангарска. У большинства респондентов (75,3%) обнаружены один, а чаще, несколько факторов риска ХБП. Параллельное проведение теста на выявление патологической АУ – раннего маркера ХБП – позволило предположить развитие ХБП почти у половины респондентов (49%). Сходные данные получены при проведении более крупного исследования (n = 1 623) в Подмосковье: альбуминурия отмечалась более чем у 40% лиц, обратившихся в центры здоровья [2].

Можно назвать закономерным возрастание доли респондентов с факторами риска ХБП по мере увеличения возраста. Закономерно и обнаружение наиболее высокой частоты альбуминурии в старшей возрастной группе. Это связано не только с увеличением количества факторов риска ХБП, но и с инволютивными изменениями почечной функции.

В молодежной группе обнаружена более высокая частота альбуминурии по сравнению с группой среднего возраста: 48% против 34,9% соответственно,  $p = 0,01$ . Нельзя не обратить внимание на значимое превышение доли лиц с АУ по сравнению с долей лиц с факторами риска в этой группе (см. рисунок 1). Возможно, молодые люди невнимательно заполняли анкету, не указывая на некоторые факторы риска. Возможно, у молодых респондентов имеются факторы, ответственные за появление АУ, но не вошедшие в разделы анкеты. Важным является выявление высокой частоты употребления анальгетиков «несколько раз в месяц» и развития патологии почек при этом в половине случаев (54,2%). Шанс развития ХБП в 2,5 раза выше у респондентов, часто принимающих анальгетические препараты, по сравнению с теми, кто принимает обезболивающие средства реже, чем раз в месяц, или вообще не принимает: ОШ 2,5 [95% ДИ 1,32 – 4,96],  $p = 0,005$ . Очевидна необходимость санитарно-просветительной работы среди молодежи [3].

Изучение факторов риска, ассоциированных с развитием альбуминурии, в средней возрастной группе подтвердило значение традиционных факторов риска почечного поражения: артериальной гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии [4, 5]. Исследование Хронограф (n = 1 600), основанное на определении маркеров ХБП: альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, установило частоту почечного поражения при артериальной гипертонии – 49,3% [6].

В старшей возрастной группе частота обнаружения АУ у пациентов с различными факторами риска существенно не различается. Расчет шанса развития ХБП под воздействием того или иного фактора риска оказался невозможным. Вероятно, сочетание многих факторов риска ответственно за формирование почечной патологии. Низкая физическая активность, в наибольшей степени ассоциированная с обнаружением альбуминурии, возможно, является отражением полиморбидности, регистрируемой у пациентов старшего возраста.

Обращает на себя внимание фактор – употребление малого количества воды, и его ассоциация с патологической АУ более чем в половине случаев – в молодежной группе и в группе старшего возраста. Понятно, что некоторые пациенты старшего возраста ограничивают употребление жидкости из-за отеков вследствие сердечной недостаточности. В молодежной группе такой причины для употребления малого количества воды нет. Необходимо отметить, что ограничение приема жидкости может способствовать гиповолемии, хронической ишемии почек, активации ренин-ангиотензиновой системы [7]. Одним из правил здорового образа жизни является употребление жидкости до 2 л в день.

Безусловно, выявленные нами факторы развития ХБП в подавляющем большинстве случаев взаимосвязаны и оказывают сочетанное воздействие на почки. В повседневной врачебной практике важно выявить все факторы риска почечного поражения и применить меры профилактического и лечебного воздействия с целью нефропротекции [8]. Результаты нашего исследования призваны акцентировать внимание врачей разных специальностей на необходимости учета различных факторов риска хронической болезни почек.

Большое значение имеет определение альбуминурии для диагностики ХБП на ранних стадиях почечного поражения и своевременного и адекватного проведения нефропротективной терапии. Результаты нашего исследования позволяют предполагать развитие хронической болезни почек у трети пациентов среднего возраста и более чем у половины пациентов старшего возраста. В связи с высокой распространенностью факторов риска ХБП среди лиц среднего и старшего возраста (90% и более) анкетирование для последующей диагностики ХБП малоинформативно. Диагностика ХБП должна осуществляться исследованием альбуминурии и других маркеров ХБП у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и другими обменными нарушениями. Напротив, в молодежной группе необходимость анкетирования для выявления факторов риска ХБП следует признать целесообразным. На наш взгляд, именно в этой группе анкетирование наиболее эффективно позволяет сформировать группы высокого риска почечного поражения для дальнейшего обследования и назначения, в случае диагностики ХБП, адекватной нефропротекции.

**Заключение.** Анкетирование выявило высокую частоту факторов риска хронической болезни почек (75,3%) в прибайкальском регионе (г. Иркутск, г. Ангарск). Патологическая альбуминурия определена у 49% респондентов с факторами риска хронической болезни почек. Наибольшая доля респондентов с факторами риска хронической болезни почек и альбуминурией определяется среди лиц старшего возраста. Анкетирование и тест на альбуминурию эффективно выявляют лиц с высоким риском развития хронической болезни почек.

**Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов.** Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### **Сведения о вкладе каждого автора.**

Орлова Г.М. – 40%, разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование и утверждение окончательного текста статьи;

Ромазина Н.Ю. – 40%, анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Фонарев Н.К. – 20%, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Шеметовой В.Г., Васильевой Е.Б., Ивановой Н.Ю., Петрович Е.Р. за содействие в сборе материала.

**Соответствие научной специальности.** Статья соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни

#### **Список литературы:**

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021. 25(5):10-82. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
2. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н. и соавт. Стратификация риска развития хронической болезни почек с помощью анкетирования. Клиническая нефрология. 2014. 1. 15-23.
3. Bundy J.D., Bazzano L.A., Xie D., Cohan J. et al. Self-Reported Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use and Progression of Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018. 13 (7). 993-1001. DOI: 10.2215/CJN.11121017
4. Xie X., Atkins E., Li J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016. 387.(10017). 435-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3

5. Rashidbeygi E., Safabakhsh M., Delshad Aghdam S., Alizadeh S. Metabolic syndrome and its components are related to a higher risk for albuminuria and proteinuria: Evidence from a meta-analysis on 10,603,067 subjects from 57 studies. *Diabetes Metab Syndr* 2019. 13 (1). 830-843. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.006
6. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Багманова Н.Х., Батюшин М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования Хронограф. *Российский кардиологический журнал*. 2018. 2 (154). 91-101. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101
7. Bach K.E., Kelly J.T., Palmer S.C., Khalesi S., Strippoli G.F.M., Campbell K.L. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. 14 (10):1441-1449. DOI:10.2215/CJN.00530119
8. Grams M.E., Yang W., Rebholz C.M. et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017. 70 (3): 337-346. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.050

#### References:

1. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021. 25(5). 10-82. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82. in Russian.
2. Nagaitseva S.S., Shvetsov M.Yu., Gerasimov A.N. et al. Use of survey in chronic kidney disease stratification. *Clinical nephrology*. 2014. 1. 15-23. in Russian.
3. Bundy JD, Bazzano LA, Xie D, Cohan J et al. Self-Reported Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. 13(7). 993-1001. DOI: 10.2215/CJN.11121017
4. Xie X, Atkins E, Li J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016. 387(10017). 435-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3
5. Rashidbeygi E, Safabakhsh M, Delshad Aghdam S, Alizadeh S. Metabolic syndrome and its components are related to a higher risk for albuminuria and proteinuria: Evidence from a meta-analysis on 10,603,067 subjects from 57 studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. 13(1). 830-843. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.12.006
6. Kobalava Zh. D., Villevalde S.V., Bagmanova N.Kh., Batiushin M.M., Orlova G.M. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study *Khronograph*. *Russian Journal of Cardiology*. 2018. 2(154). 91-101. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101. in Russian.
7. Bach K.E, Kelly J.T, Palmer S.C, Khalesi S, Strippoli G.F.M, Campbell K.L. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. 14(10). 1441-1449. DOI:10.2215/CJN.00530119
8. Grams M.E, Yang W, Rebholz C.M et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017. 70(3). 337-346. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.050

Пашкевич А.В., Серебрякова О.В.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

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

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, разделённые на 3 группы для проведения сравнительного анализа, в каждой группе по 100 человек. Во всех группах было проведено клиническое обследование, определение контроля заболевания с помощью вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire) и теста по контролю над астмой (Asthma Control Test) у пациентов с бронхиальной астмой, лабораторное исследование (определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина), спирометрия. Для анализа данных использовались непараметрические методы статистики.

**Результаты.** Сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа определяется более тяжёлым течением бронхиальной астмы и недостижением целевого значения глюкозы крови натощак. Пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа имеют более низкие параметры функции внешнего дыхания и хуже достигают контроля бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с изолированной бронхиальной астмой.

**Заключение.** Выявленные особенности течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа необходимо учитывать, так как данные пациенты имеют более высокий риск обострения бронхиальной астмы и декомпенсации сахарного диабета и поэтому требуют активного мониторинга в аспекте диспансерных мероприятий.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа, сочетанное течение, особенности, коморбидность

Pashkevich A.V., Serebryakova O.V.

**CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES OF THE COMBINED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000*

**The aim of the research.** We aimed to study clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with asthma and diabetes type 2.

**Materials and methods.** The study includes patients with asthma and diabetes type 2, they divide into 3 groups for comparative analysis, 100 people in each group. A general clinical examination, laboratory testing, and instrumental examination were performed. Nonparametric statistical methods were used to analyze the data.

**Results.** We revealed a more severe course of asthma in patients with concomitant diabetes type 2, lower control of asthma, lower indicators of respiratory function and we found that the target blood glucose level was not reached.

**Conclusion.** The revealed characteristics of asthma and diabetes type 2 in patients should be taken into account. These patients have a higher risk of exacerbation of asthma and decompensation of diabetes and they require active monitoring of medical examinations.

**Keywords:** asthma, diabetes type 2, combined course, features, comorbidity

Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет 2 типа (СД2) на текущий момент занимают лидирующее место среди важных проблем всемирного здравоохранения [1]. Во всем мире, как и в России, продолжается рост заболеваемости БА и СД2, растет их распространенность, остаётся высочайшая инвалидизация населения и смертность от этих заболеваний [1, 2]. Определённо увеличивается и

число больных с сочетанием данных заболеваний. За период 2022 года в ГУЗ «Краевая клиническая больница» города Чита в отделение пульмонологии было госпитализировано 247 пациентов с бронхиальной астмой, из них 64 пациента (26%) сопутствующим диагнозом имели сахарный диабет 2 типа. Коморбидность представляет собой актуальное направление для изучения в современной медицине. Клиническое видение этой проблемы указывает на то, что все коморбидные заболевания воздействуют на течение и исход друг друга, хотя степень этого совместного воздействия может быть разнообразной и требует всеобъемлющего изучения. Коморбидность модифицирует течение бронхиальной астмы, углубляет тяжесть состояния больных и ухудшает ее прогноз [3, 4]. Особый научный интерес демонстрирует влияние оксида азота в патогенезе бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Формирование инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа сопровождается повышением свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который воздействует на развитие бронхиальной обструкции [5, 6]. Уменьшение чувствительности к инсулину сопровождается повышением уровня метахолина и асимметричного диметиларгинина, снижающих выработку оксида азота в организме, которому отводится особая значимость в патогенезе прогрессирования хронического, системного воспаления при бронхиальной астме [6, 7]. Исследование патофизиологии бронхиальной астмы на мышах представило влияние механизма нарушений метаболизма оксида азота-аргинина и оксонитрозативного стресса в легких [6]. Исходные изменения свойственны для СД2 и могут показывать действующий патофизиологический механизм взаимосвязи с БА.

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты, находящиеся на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая больница» города Чита, разделённые на 3 группы для проведения сравнительного анализа. Критерии включения исследуемых в 1 группу: подписанное добровольное информированное согласие, возраст пациентов в диапазоне от 40 до 60 лет со стажем заболевания более 5 лет, диагноз БА, установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2023 год); диагноз СД2, установленный эндокринологом, в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023 год). Критерии включения исследуемых во 2 группу: подписанное добровольное информированное согласие, возраст пациентов в диапазоне от 40 до 60 лет со стажем заболевания более 5 лет, диагноз БА, установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2023 год). Критерии включения исследуемых в 3 группу: подписанное добровольное информированное согласие, возраст пациентов в диапазоне от 40 до 60 лет со стажем заболевания более 5 лет, диагноз СД2, установленный эндокринологом, в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023 год). Критерии невключения обследуемых в данное исследование: период обострения бронхиальной астмы, период декомпенсации сахарного диабета, применение системных глюкокортикоидов, хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе, курение, болезни крови и анемии различного генеза, критические ошибки при технике ингаляционной терапии, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, отказ пациента от участия в исследовании. На проведение исследования получено одобрение Локального Этического Комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России от 2021 года. В исследование были включены 300 пациентов из которых 148 мужчин (49%) и 152 женщины (51%) в возрастном диапазоне от 46 до 60 лет. Медиана возраста данных пациентов составила 53 [48; 59] года. В первую группу пациентов, имеющих сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, вошли 100 человек. Среди пациентов первой группы 46 мужчин (46%) и 54 женщины (54%). Медиана возраста пациентов данной группы составила 55 [51; 58] лет. Во вторую группу пациентов с изолированной бронхиальной астмой вошли 100 человек. Среди которых было 52 мужчины (52%) и 48 женщин (48%). Медиана возраста пациентов данной группы составила 54 [47; 58] года. В третью группу пациентов с изолированным сахарным диабетом 2 типа вошли 100 человек, среди которых было 50 мужчин (50%) и 50 женщин (50%). Медиана возраста пациентов данной группы составила 53 [47; 59] года. Все группы в исследовании были сопоставимы по полу и возрасту ( $p < 0,05$ ). 80 (20%) пациентов с СД2 получали в качестве базовой терапии метформин

в дозировке 1000 мг 2 раза в сутки, 160 (80%) пациентов принимали комбинацию алоглиптин и метформин в дозировке 12,5 мг и 1000 мг 2 раза в сутки. 59 (30%) человек с бронхиальной астмой использовали в качестве базисной ингаляционной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды, 141 (70%) пациентов использовали комбинацию ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие  $\beta$ 2-агонисты.

Во всех группах проводилось общее медицинское обследование, состоящее из сбора жалоб, оценки анамнеза заболевания, анализа медицинской документации (история болезни стационарного больного). Проведено лабораторное исследование, включающее установление глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина. Определен анализ контроля бронхиальной астмы с помощью вопросника по контролю над астмой – Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) [9] и теста по контролю над астмой – Asthma Control Test (ACT) [10] у пациентов с БА. В 1 и 2 группах проведена спирометрия. Исследование функции внешнего дыхания проводилось с помощью спирометра SpiroLab I New фирмы MIR (Италия) с оценкой должных величин и автоматической интерпретацией результатов. Спирометрия проводилась согласно клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии Российского респираторного общества [11]. В ходе исследования измерялись исходные ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС75, МОС50 и МОС25. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Описание выборки проводилось с помощью подсчёта медианы и интерквартильного размаха. Для анализа данных применялись непараметрические методы статистики. Проведено попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения относительных характеристик качественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Выявлено более тяжелое течение бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, исходя из нужного для контролирования симптомов и обострений объема терапии бронхиальной астмы, что характеризуется выявленным различием между степенями базисной терапии бронхиальной астмы. В первой группе пациентов тяжёлое течение было у 62 человек (62%), а течение средней тяжести – у 38 человек (38%), а во второй группе больных с изолированной БА отмечалось тяжёлое течение у 56 человек (56%), а течение средней тяжести заболевания определялось у 44 человек (44%). 3 степень базисной терапии превалирует в группе больных с изолированной бронхиальной астмой, 4 степень преобладает у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы (таблица 1). Группа изолированной БА и группа с сочетанием БА и сахарного диабета 2 типа не отличались по используемой ингаляционной базисной терапии БА в зависимости от вида терапии и дозировки (таблица 2).

Таблица 1.

**Ранжирование пациентов в группах сравнения по степеням базисной терапии бронхиальной астмы**

Степень базисной терапии бронхиальной астмы	Исследуемые группы		$\chi^2$ ; p
	1 группа – сочетание БА и СД2 (n =100)	2 группа – изолированная БА (n =100)	
Степень 3	33%	71%	7,18 p=0,0041
Степень 4	67%	29%	8,17 p=0,025

**Базисная ингаляционная терапия бронхиальной астмы в исследуемых группах**

Степень базисной ингаляционной терапии бронхиальной астмы	Применяемая базисная ингаляционная терапия бронхиальной астмы	Исследуемые группы		$\chi^2$ ; p
		1 группа – сочетание БА и СД2 (n =100)	2 группа – изолированная БА (n =100)	
Степень 3	Низкие дозы иГКС + ДДБА	16%	29%	1,84 p = 0,40
	Средние дозы иГКС	10%	24%	2,14 p = 0,231
	Высокие дозы иГКС	7%	18%	1,67 p = 0,011
Степень 4	Средние дозы иГКС + ДДБА	19%	10%	3,61 p = 0,68
	Высокие дозы иГКС + ДДБА	48%	19%	3,72 p = 0,431

*Примечание:* иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие  $\beta$ 2-агонисты.

При изучении характеристик углеводного обмена было определено различие между уровнями глюкозы венозной крови натощак, а именно – более высокий уровень глюкозы крови натощак у пациентов в сочетании с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, однако не выявлены различия в группах при определении уровня гликированного гемоглобина (таблица 3).

Таблица 3.

**Значения показателей углеводного обмена в группах сравнения (Ме (Q1-Q3))**

Показатель	1 группа – сочетание БА и СД2 (n =100)	3 группа – изолированный СД2 (n =100)	p
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	11,2 [8,9; 14,5]	7,6 [7,0; 9,4]	p = 0,0213
НbA1C, %*	7,8 [6,9; 8,2]	7,3 [6,4; 8,4]	p = 0,383

*Примечание:* \* НbA1C – гликированный гемоглобин.

При анализе контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах с помощью вопросника по контролю над астмой (АСQ-5) и теста по контролю над астмой (АСТ) определено, что у пациентов с сочетанием БА и СД2 контроль бронхиальной астмы хуже, чем в группе у пациентов с изолированной бронхиальной астмой (таблица 4).

**Оценка контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах  
(Me (Q1-Q3))**

Оценка контроля БА в баллах	1 группа – сочетание БА и СД2 (n =100)	2 группа – изолированная БА (n =100)	p
Вопросник АСQ-5*, балл	4,2 [2,9; 5,2]	0,9 [0,4; 1,5]	p=0,031
Тест АСТ**, балл	14 [12; 18]	23 [19; 25]	p=0,092

*Примечание:* \* вопросник по контролю над астмой – Asthma Control Questionnaire (АСQ-5), \*\* тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (АСТ).

При сравнении исходных показателей в виде процента от должных значений исследования функции внешнего дыхания между группами определены следующие результаты, представленные в таблице 5.

Таблица 5.

**Параметры исходных показателей функции внешнего дыхания в группах  
(Me (Q1-Q3))**

Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений	1 группа – сочетание БА и СД2 (n =100)	2 группа – изолированная БА (n =100)	p
ФЖЕЛ, %	79 [74; 96]	81 [78; 94]	p = 0,124
ОФВ1, %	53 [49; 63]	80 [75; 86]	p=0,048
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	81 [73; 87]	85 [75; 87]	p = 0,234
МОС25, %	76 [67; 98]	82 [72; 92]	p = 0,275
МОС50, %	48 [38; 57]	71 [61; 85]	p=0,021
МОС75, %	62 [51; 80]	88 [59; 95]	p=0,014

*Примечание:* ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду, МОС25, МОС50 и МОС75 – максимальные объёмные скорости выдоха 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ.

У больных с сочетанием БА и СД2 по сравнению с группами сравнения отмечаются более низкие параметры показателей ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции у данных пациентов. Также у пациентов с сочетанием БА и СД2 выявлены более низкие значения МОС75, МОС50, что отображает нарушение проходимости на уровне средних и крупных бронхов. Не выявлено воздействия наличия сочетания БА и СД2 на остальные параметры показателей функции внешнего дыхания.

**Обсуждение.** Обнаруженные особенности изменения характеристик функции внешнего дыхания у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы могут быть обусловлены следствием плохого контроля уровня глюкозы крови [12]. Это приводит к прогрессирующей микроангиопатии, которая ведёт к истощению резервов микроциркуляторной сети в легких, повышая риск формирования гипоксии, а гликирование белков при наличии длительной гипергликемии и их накопление в легочной ткани сопровождается утратой эластического сопротивления и формированием динамического коллапса бронхиол при выдохе [12]. Вследствие полинейропатии при СД 2 типа уменьшается мышечная сила грудных мышц и диафрагмы, что способствует ухудшению вентиляционной способности легких [13]. Немаловажным является то, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой хуже достигают целевых значений уровня глюкозы крови в контексте долгосрочного влияния на прогноз заболевания. Так, Варварина Г.Н. и соавторы установили на основании анализа ретроспективных когортных исследований последних лет влияние гипергликемии

на повышение частоты неблагоприятных исходов – длительной госпитализации и смерти больных с обструктивными заболеваниями легких, в том числе и при бронхиальной астме [14]. Учитывая тот факт, что контроль БА хуже в исследуемой коморбидной группе, пациенты с сочетанием СД2 и БА имеют более высокий риск обострения данного заболевания и нуждаются в более активном мониторинге со стороны диспансерного наблюдения, поэтому необходимо дальнейшее и более углублённое изучение клинических и лабораторных особенностей данных пациентов.

#### **Выводы:**

1. Сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа выражается более тяжелым течением бронхиальной астмы и мешает достижению целевого значения глюкозы крови натощак.
2. У пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа выявлены более низкие параметры функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами с изолированной бронхиальной астмой.
3. Пациенты с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа хуже достигают контроля бронхиальной астмы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу:**

Пашкевич А.В. – идея и разработка концепции статьи, сбор и интерпретация данных, анализ литературы, написание и оформление текста статьи (80%).

Серебрякова О.В. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

#### **Соответствие научной специальности**

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18 - внутренние болезни;

3.1.19 – эндокринология;

3.1.29 – пульмонология.

#### **Список литературы:**

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014. 963-974.
3. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Бронхиальная астма и коморбидные состояния. *Современные проблемы науки и образования*. 2019. 3. 72-86.
4. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз. *Современные проблемы науки и образования*. 2020. 4. 43-52. doi: 10.17513/spno.30062
5. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011. 44 (3). 270-275. doi: 10.1165/rcmb.2010-0141tr
6. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм*. 2018. 15 (4). 9-14. <https://doi.org/10.14341/omet9578>
7. Wells S.M., Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007. 36(5). 520-528. doi: 10.1165/rcmb.2006-0302sm
8. Ahmad T., Mabalirajan U., Ghosh B., Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010. 42 (1). 3-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0137rc.
9. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur.Respir. J*. 1999. 14. 902-907.
10. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006. 117. 549–556.

11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология. 2014 (6). 11-24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
12. Иванов В., Рубеко Е., Сорокина Л., Минеев В., Быстрова А., Трофимов В. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Клинико-патогенетические особенности. Врач. 2016. 7. 36-38.
13. Рубеко Е.О., Иванов В.А. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов Санкт-Петербургские научные чтения. 2015. VI МММК. 64
14. Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Пластинина С.С. Обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного обмена: в фокусе – гипергликемия у госпитализированных больных. Терапия 2019. 6. 143-150. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.6.143-150>

**References:**

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD 2014.9 963-974
3. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Bronchial asthma and comorbid conditions. Modern problems of science and education. 2019. 3. 72-86. in Russian.
4. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid conditions. Variants of genetic polymorphisms of NO synthetases. Modern problems of science and education. 2020. 4. 43-52. doi: 10.17513/spno.30062/ in Russian.
5. Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;44(3). 270-275. doi: 10.1165/rcmb.2010-0141tr
6. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. Obesity and metabolism. 2018.15(4).9-14. <https://doi.org/10.14341/omet9578>. in Russian.
7. Wells S.M., Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007.36(5). 520-528. doi: 10.1165/rcmb.2006-0302sm
8. Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010. 42(1). 3-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0137rc.
9. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur.Respir. J. 1999. 14. 902–907.
10. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117. 549–556.
11. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. Pulmonology. 2014. (6).11-24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>. in Russian.
12. Ivanov V., Rubeko E., Sorokina L., Mineev V., Bystrova A., Trofimov V. Asthma in combination with type 2 diabetes mellitus. Clinical and pathogenetic features. Doctor. 2016. (7) 36-38. in Russian.
13. Rubeko E.O., Ivanov V.A. Clinical and pathogenetic features of bronchial asthma in combination with concomitant type 2 diabetes mellitus. Collection of abstracts VI МММК. St. Petersburg scientific readings. 2015. 64. in Russian.
14. Varvarina G. N., Makarova E.V., Platinina S.S. Obstructive pulmonary diseases and disorders of carbohydrate metabolism: hyperglycemia in hospitalized patients is in focus. Therapy No. 6. 2019. 143-150. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.6.143-150>. in Russian.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_56

УДК : 616-008.97

<sup>1,2</sup>Быков Ю.В.**АНТИОКСИДАНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*<sup>2</sup>*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, г. Российская Федерация, Ставрополь, ул. Пономарева, 5*

Сахарный диабет (СД) одно из распространенных метаболических заболеваний с большим количеством осложнений. Нарушения нервной системы (НС) рассматривается как ведущее осложнение СД, точная патофизиология которого до конца не выяснена. К дисфункции НС на фоне СД в первую очередь относят диабетическую энцефалопатию (ДЭ) и периферическую полинейропатию (ПП). Оксидативный стресс (ОС) считается одной из ведущих гипотез, приводящих к нарушениям НС при СД. Помимо этого, ОС обсуждается как одно из патофизиологических звеньев в развитии СД 1 и 2 типов. ОС оказывает негативное воздействие на головной мозг при СД, вызывая митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление с параллельным снижением антиоксидантной системы. Обсуждается важная роль ОС при возникновении ПП. Антиоксиданты (АО) имеют прямые показания для коррекции нарушений НС при СД. В доклинических исследованиях показана профилактическая роль различных АО при ДЭ и ПП. Необходимы дальнейшие клинические исследования для обоснования назначения АО в профилактике нарушений НС при СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нервная система, оксидативный стресс, антиоксиданты

<sup>1,2</sup>Bykov Yu.V.**ANTIOXIDANTS IN THE PREVENTION OF NERVOUS SYSTEM DISORDERS  
IN DIABETES MELLITUS**<sup>1</sup>*Stavropol State Medical University, 310Mira str., Stavropol, Russia, 355017;*<sup>2</sup>*City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 5 Ponomareva str., Stavropol, Russia, 355002*

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common metabolic diseases with a large number of complications. Disorders of the nervous system (NS) are the main complication of DM, the pathophysiology of which is not fully understood. The dysfunction of the central nervous system against the background of DM primarily includes diabetic encephalopathy (DE) and peripheral polyneuropathy (PP). Oxidative stress (OS) is considered one of the leading hypotheses leading to NS disorders in DM. In addition, OS is discussed as one of the pathophysiological links in the development of type 1 and type 2 DM. OS causes mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, with a parallel decrease of the antioxidant system, having a negative effect on the brain. The important role of the OS in the occurrence of PP is discussed. Antioxidants (AO) have direct indications for the correction of central nervous system disorders in DM. Preclinical studies have shown the preventive role of various AO in DE and PP. Further clinical studies are needed to substantiate the appointment of AO in the prevention of NS disorders in DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, nervous system, oxidative stress, antioxidants

Сахарный диабет (СД) – при отсутствии указания его типа и/или механизма развития, является группой метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате недостаточной секреции инсулина, действия инсулина или и того, и другого, вместе взятых [1-3]. Данная группа метаболических заболеваний поражает сотни миллионов людей во всем мире [2]. Увеличение распространенности СД и рост количества его осложнений негативно влияют на качество жизни

пациентов и показатели летальности [4]. К основным осложнениям этой эндокринопатии относятся сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая нефропатия, ретинопатия и поражения нервной системы (НС) [4-6]. Была выявлена особенно высокая взаимосвязь между СД, деменцией, нейрональными нарушениями и когнитивным дефицитом, особенно у пожилых пациентов [7, 8]. Сообщалось, что пациенты с СД 2 типа подвержены повышенному риску развития болезни Альцгеймера и СД рассматривается как важный фактор риска ишемического инсульта [9, 10]. Поражение НС на фоне СД 1 типа у детей и подростков также является достаточно распространенным, но плохо изученным осложнением [11].

В последние годы были достигнуты большие успехи в области профилактики и лечения осложнений при СД 1 и 2 типов, однако профилактика поражения НС в большинстве случаев остается нерешенной проблемой [6, 12, 13, 14]. Помимо этого, максимально раннее выявление и профилактика факторов, предрасполагающих к поражению НС, по-прежнему является актуальной задачей и требует дальнейших исследований в этой области [8].

Несмотря на доступность различных фармацевтических противодиабетических средств (которые в том числе обладают и профилактическими эффектами при осложнениях СД), многие из них проявляют побочные эффекты, которые варьируются от желудочно-кишечных нарушений до гипогликемии и застойной сердечной недостаточности [3, 15]. Эти факты подчеркивают необходимость альтернативных методов профилактики осложнений, в том числе и со стороны НС [15, 16]. Известно, что различные натуральные компоненты, в том числе антиоксиданты (АО), известны своим синергическим антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным действием, тем самым обеспечивая результаты с относительно меньшими побочными эффектами (или вообще без них), по сравнению с синтетическими препаратами, что позволяет предположить, что их следует рассматривать в качестве возможной альтернативы для профилактики поражения НС при СД [3, 17].

**Целью** данного обзора явилось освещение вопросов патофизиологических механизмов оксидативного стресса (ОС) при нарушениях НС и профилактической эффективности различных АО при СД 1 и 2 типов при данном осложнении.

**Поражение НС как ведущее осложнение сахарного диабета.** Осложнения СД со стороны НС включают диабетическую энцефалопатию (ДЭ) нейродегенеративные и невровазкулярные заболевания, периферическую полинейропатию (ПП), диабетические мононейропатии (ДМН) и диабетическую автономную нейропатию (ДАН) [18, 19]. Кроме этого, почти все пациенты СД имеют множественные сосудистые, метаболические и другие сопутствующие заболевания, которые на фоне неудовлетворительного контроля глюкозы ускоряют дисфункцию со стороны НС [18].

ДЭ – одно из ведущих поражений при СД 1 и 2 типов, которая характеризуется в первую очередь, нарушением когнитивных функций [6, 20, 21, 22, 23]. Распространенность когнитивной дисфункции на фоне ДЭ постоянно растет, что серьезно снижает качество жизни пациентов СД [6, 20, 22]. Исследования показывают, что возникновение ДЭ связано с последующим развитием тревожных и депрессивных нарушений по ходу течения СД [15]. Помимо когнитивной дисфункции, клинически ДЭ характеризуется снижением психо-моторных реакций, а также нарушениями в обучении и памяти [24]. ДЭ может диагностироваться не только при СД 2 типа, но и при СД 1 типа, уже в подростковом возрасте [11, 21].

Примерно у 25-50% пациентов с СД диагностируется ПП [8, 12]. ПП обусловлена дегенерацией аксонов и сегментарной демиелинизацией [12]. Клинически она проявляется аллодинией, покалыванием, жжением, в основном в дистальных отделах конечностей по схеме, известной как симптом «перчаток и носков» [12, 15]. ДМН в первую очередь включают краниальные нейропатии, при которых чаще всего поражается глазодвигательный нерв, из-за окклюзии микрососудов [25]. Диабетические радикулопатии возникают в области грудной клетки и живота, имитируя внутрибрюшную или внутригрудную патологию [25]. ДАН – серьезное и частое осложнение, выявляемое у пациентов с СД 1 типа [26]. ДАН часто поражает всю вегетативную НС, а дисфункция может наблюдаться в основных системах, включая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую [26].

Сообщалось о нейроанатомических изменениях в головном мозге при СД 1 и 2 типов; повреждении гиппокампа, снижении плотности серого вещества и атрофии структуры головного мозга [1].

Исследования показали, что пациенты с СД имеют меньшие объемы головного мозга и поражения белого вещества, которые были связаны с дисфункцией сосудисто-нервных единиц и изменениями гематоэнцефалического барьера [19]. В этом контексте именно СД 2 типа может вызывать потерю гомеостаза церебрального микроокружения, что приводит к повреждению сосудов и нарушению функции астроцитов [19].

**Общие данные об оксидативном стрессе и антиоксидантах.** Теория ОС известна уже более 50 лет, однако только в последние два десятилетия была открыта его роль в развитии многих хронических заболеваний, в том числе при СД и широко изучены полезные эффекты АО [27]. Свободные радикалы (СР), которые задействованы в патофизиологии ОС, в пределах физиологической нормы играют важную роль во многих биологических процессах [27]. Некоторые из них, например, необходимы для внутриклеточного разрушения бактерий фагоцитами, особенно гранулоцитами и макрофагами [27]. СР также участвуют во многих клеточных сигнальных процессах, известных как «окислительно-восстановительная передача сигналов» [10, 27].

ОС определяется как дисбаланс в клеточных реакциях восстановления и окисления, приводящий к увеличению АФК или активных форм азота и снижением активности системы антиоксидантной защиты [11, 14, 18, 28, 29]. При патологических состояниях АФК подавляют антиоксидантные системы, что приводит к дисбалансу, который вызывает ОС и необратимые изменения в клетках, включая белки, углеводы и липиды, в дополнение к способности нарушать нормальные клеточные сигнальные механизмы [27, 29]. Известно, что АФК в высоких концентрациях могут взаимодействовать с клеточной ДНК ядра и митохондрий, белками и липидами по различным механизмам и вызывать нарушение их гомеостаза, что приводит к снижению функции антиоксидантной системы [30].

Для защиты клеток и систем от СР существует сложная антиоксидантная система [28]. АО взаимодействуют со СР и нейтрализуют их эффекты, которые включают мутацию генов, окислительное повреждение хромосом и белков, перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран и дисфункциональный рост клеток [28, 31].

Все клетки содержат антиоксидантные системы, которые специфически обезвреживают супероксид или перекись водорода (основные СР) и способствуют защите от АФК [28]. Многие антиоксидантные ответы контролируются Nrf2, эволюционно консервативным фактором транскрипции, который секвестрируется в нормальных условиях, но резко активируется во время окислительной атаки [28].

Существуют ферментативные и неферментативные АО, представляющие собой вещества, которые предотвращают образование СР, а также нейтрализуют или восстанавливают вызванные ими повреждения [27]. К эндогенным неферментативным АО относят: глутатион (ГТ), а-липоевую кислоту, мелатонин, коэнзим Q10, супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ), глутатионпероксидазу (ГП) и др [27, 31]. Экзогенные неферментативные АО в основном представлены витаминами С и Е, каротиноидами, полифенолами и флавоноидами [28]. Ферментативные АО функционируют путем многоступенчатого преобразования окисленных продуктов метаболизма в перекись водорода, а затем в  $H_2O_2$  с использованием кофакторов, таких как железо, цинк, медь и марганец [28].

По другой классификации, существуют три основные категории АО (по степеням защиты). Первая линия защиты включает такие вещества, как СОД, КАТ, ГП и минералы: селен, медь и цинк [32]. Во вторую линию защиты входят: ГТ, витамины С и Е, альбумин, каротиноиды и флавоноиды [32]. Третья линия защиты включает сложную группу ферментов, которые восстанавливают поврежденную ДНК, белки, окисленные липиды и пероксиды: липазу, протеазу, ферменты репарации ДНК и трансферазы [32]. СОД, КАТ и ГТ являются важными антиоксидантными ферментами, и их уровни резко снижаются в головном мозге при ОС [33].

**Роль оксидативного стресса при сахарном диабете.** ОС рассматривается как важная составляющая патогенеза СД 1 и 2 типов [11, 12]. Известно, что длительная гипергликемия приводит к активации СР, ОС и воспалению [13]. ОС, вызванный СД, характеризуется высоким уровнями малонового диальдегида (МДА), а также снижением активности антиоксидантных ферментов [13]. Глюкоза играет ключевую роль в регуляции ОС, гибели клеток и активации путей, механизмы которых связаны с нарушением гипоталамических цепей, что способствует дисфункции НС [18]. Хроническая гипергликемия

индуцирует образование ионов супероксида в эндотелиальных клетках на митохондриальном уровне [27]. При СД перенос электронов и окислительное фосфорилирование разобщаются, что приводит к образованию супероксидных анионов и неэффективному синтезу АТФ [27].

СД способствует ОС, вызывая аномально высокую скорость выработки АФК, которые вызывают дисфункцию или гибель клеток [3, 27]. Повышенный ОС при СД активирует многочисленные пути, такие как полиольный путь, поток гексозамина, увеличение конечных продуктов гликирования, что приводит к снижению антиоксидантной защиты [34, 35].

ОС был идентифицирован как важный пусковой механизм осложнений СД 1 и 2 типа [10, 12]. Известно, что СД провоцирует и усиливает ОС с накоплением продуктов свободнорадикального окисления за счет хронической гипергликемии и нарушения выработки инсулина, что приводит к прогрессии осложнений [4]. ОС также играет важную роль в развитии диабетических осложнений за счет запуска процессов аутоокисления глюкозы и нарушения выработки оксида азота [11]. В условиях гипергликемии сами нейроны увеличивают выработку АФК, что приводит к дисфункции НС [10].

**Оксидативный стресс как ведущее патофизиологическое звено при поражении НС на фоне СД.** Механизмы повреждения НС при СД 1 и 2 типов противоречивы и все еще находятся на стадии обсуждения [10, 11, 22, 23, 24]. Однако в последнее время все активнее дискутируется именно гипотеза ОС в дисфункции НС при СД [4, 22, 36]. Известно, что на головной мозг приходится 20% всей метаболической активности организма, и он потребляет больше кислорода, чем другие органы и ткани [31]. Именно поэтому головной мозг восприимчив к окислительному повреждению из-за высокой потребности в энергии, высокого потребления кислорода, высокого содержания липидов и низкого уровня поглотителей СР [10, 14, 20, 30]. Также это связано с физиологией нейронов, которые представляют собой неделящиеся постмитотические клетки, лишенные способности к репликации и не замещающиеся при повреждении, что приводит к выраженной митохондриальной дисфункции [30]. Именно поэтому ОС в головном мозге связан с повышенной выработкой митохондриями АФК [10].

Окислительное повреждение является механизмом ДЭ, вызванной СД, поскольку колебания уровня глюкозы в крови приводят к нарушению липидного обмена, что вызывает усиление регуляции факторов, вызывающих ОС, таких как МДА, а также снижение АО, включая: СОД, КАТ и ГТ [23, 34, 37, 38, 39]. Эти эффекты могут вызывать когнитивные нарушения через морфологические и функциональные повреждения (атрофия и дегенерация нейронов), особенно в области гиппокампа [34]. Таким образом, митохондриальная дисфункция и нейротоксичность глюкозы служат ведущими гипотезами при развитии ДЭ на фоне ОС при СД [22]. Кроме этого, хроническая гипергликемия может приводить к образованию АФК и вызывать нейровоспаление в головном мозге [1].

ОС нарушает мозговую ткань по мере прогрессирования СД, поражение мозговой ткани постепенно увеличивается, возникает некроз нервных клеток, а затем формируется ДЭ в результате хронического и необратимого поражения НС [23]. Сообщалось, что клетки Пуркинье и гранулярные клетки в коре головного мозга имеют грубые морфологические изменения у крыс с СД, не получавших лечения, из-за их уязвимости к ОС [3]. Эти молекулярные и структурные изменения связаны с дисфункцией двигательных нейронов и нарушением когнитивных функций [3].

Нейропатическая боль при ПП также возникает в результате ОС на периферических нервах, что приводит к повышенной возбудимости центральных нейронов и афферентных ноцицепторов, вызывающих спонтанные импульсы в аксонах и ганглиях дорсальных нервов [18]. Помимо этого, патологический механизм ПП связан с воспалением, вызванным хронической гипергликемией на фоне образования АФК [18]. При хронической гипергликемии провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (IL- $\beta$ ), вызывают повреждение периферических нервных клеток [18]. Доказательства подтверждают образование продуктов усиленного конечного гликирования, митохондриальную дисфункцию и активацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), что приводит к ОС при развитии диабетической нейропатии [18].

**Препараты, применяемые в диабетологии для лечения поражений НС.** Фармакотерапия поражений НС при СД является актуальным направлением современной диабетологии в связи с тем, что в настоящее время существует большая потребность в поиске наиболее важных лекарств или

комбинаций препаратов для лечения данного осложнения [40].

Метформин – производное бигуанида, которое широко используется для лечения СД 2 типа, также может уменьшить воспаление тканей и ОС [41]. Домингес с соавт. показали, что у пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера, получавших противодиабетические препараты, включая метформин, частота когнитивных нарушений была ниже, чем у пациентов, не получавших лечения [42]. Тиазолидиндионы, такие как росиглитазон и пиоглитазон, являются мощными сенсбилизаторами инсулина при СД 2 типа [43]. Исследователи сообщили об улучшении когнитивных функций с помощью пиоглитазона у пациентов как с СД 2 типа, так и с болезнью Альцгеймера [44]. Агонисты GLP-1R, такие как эксенатид (синтетический эксендин-4) в настоящее время используются в клинической практике для лечения СД 2 типа и могут усиливать синаптическую передачу и противодействуют дефициту обучения [45].

Предпочтительным лечением ПП первой линии являются противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин, и антидепрессанты – амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин [46]. Местные средства, такие как капсаицин и изосорбида динитрат, также полезны при лечении ПП и могут рассматриваться в качестве лечения второй или третьей линии [46].

Однако, несмотря на представленную эффективность некоторых фармакологических препаратов при поражении НС при СД, продолжается поиск новых лекарственных средств для терапии данного осложнения [40], одной из перспективных групп в данном контексте и являются АО.

**Анализ доклинических исследований, указывающих на профилактическую эффективность антиоксидантов при нарушениях НС на фоне СД.** Применение АО может оказывать профилактический эффект при повреждении сосудов головного мозга, нейровоспалении, нейродегенерации или когнитивной дисфункции [19]. АО оказывают позитивное влияние на головной мозг в условиях ОС за счет повышения уровней основных антиоксидантных ферментов: СОД, КАТ и ГТ и снижения уровня МДА [37]. АО обладают важными именно для СД свойствами, в первую очередь – антиоксидантными, нейропротекторными и антидиабетическими [19]. Большинство исследований в области профилактической эффективности при нарушениях НС при СД, проведено на экспериментальных моделях СД, которые мы рассмотрим более подробно.

Мелатонин показал профилактический антиоксидантный эффект за счет повышения уровня ГТ в головном мозге, активности СОД, КАТ и снижения уровня МДА при экспериментальном СД на животных [1]. Другой ярко выраженный АО – берберин обладает нейропротекторным и антиоксидантным профилактическим потенциалом и нормализует нейрохимические нарушения на фоне СД у крыс [34]. Манго, как АО, обладает мощными профилактическими нейропротекторными и антиоксидантными свойствами против ОС, вызванного СД (доклинические исследования) [3].

Ресвератрол, еще один известный АО, снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в гиппокампе у крыс с СД, что имеет профилактический эффект при развитии ДЭ [19]. Кверцетин, как АО, может усиливать активность глиоксалазного пути, ингибировать образование конечных продуктов гликирования и уменьшать ОС [19]. Хотя точные механизмы, участвующие в нейропротекторных профилактических эффектах кверцетина, полностью еще не изучены, доклиническое исследование показало, что нейропротекция может быть опосредована регуляцией фосфорилирования пути Nrf2/ARE/глиоксалаза-1 и уменьшении ОС [19]. Результаты на крысах с СД показывают, что известный АО – сезамин может быть многообещающим потенциальным профилактическим средством против ДЭ, благодаря его антигипергликемическим, антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам [20]. АО гиперозид предотвращает вызванную СД когнитивную дисфункцию, нейровоспаление и ОС с помощью антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических механизмов у крыс [7]. *Zingiber officinale* (имбирь) показал профилактические эффекты в улучшении когнитивного дефицита за счет снижения ОС в экспериментальной модели СД [38]. Куркумин, как известный и мощный АО, снижает ПОЛ за счет нормализации уровней антиоксидантных ферментов, таких как СОД, КАТ и ГП [12]. Введение данного АО крысам с СД оказывало профилактический эффект при развитии нарушений памяти, по сравнению с контрольной группой.

Логанин обладает профилактическим эффектом относительно нейропатической боли на фоне ПП, ингибируя спровоцированное ОС воспаление в спинном мозге [47]. Снижение ОС за счет повышения

СОД и снижения МДА, было отмечено у крыс с СД, получавших таурин [48]. F. Piao с соавт показали, что таурин ингибирует ОС в клетках спинного мозга крыс с СД, эффект, который может включать регуляцию передачи сигналов Keap1-Nrf2, что проявляется профилактическим эффектом относительно развития ПП [48]. Введение АО биксина значительно ослабляло механическую аллодинию при ПП и улучшало двигательную активность у животных при экспериментальных моделях СД [15].

**Заключение.** Поражения НС при СД являются актуальным, но не достаточно изученным направлением современной эндокринологии. ОС может рассматриваться в качестве одного из патофизиологических механизмов при возникновении ДЭ, ПП, ДМН и ДАН. С учетом этого АО могут обсуждаться в качестве патогенетически обусловленного профилактического лечения нарушений НС при СД. Максимально ранняя диагностика ОС при СД позволит выявить антиоксидантные нарушения в дисфункции НС на начальных клинических этапах. Необходимы более глубокие изучения патофизиологических механизмов нарушения антиоксидантных механизмов в патогенезе поражения НС при СД для формирования более четких показаний назначения АО при данном осложнении. Нужны дальнейшие клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, доказывающие профилактическую эффективность АО при нарушениях НС.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

The authors state that there is no funding for the study.

#### Список литературы:

1. Gurel-Gokmen B., Ipekci H., Oktay S. et al. Melatonin improves hyperglycemia induced damages in rat brain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018. 34 (8). 3060. DOI: 10.1002/dmrr
2. Rehman K., Khan I.I., Akash M.S., Jabeen K., Haider K. Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia. *J Food.* 2020. e13422. DOI: 10.1111/jfbc.13422
3. Cázares-Camacho R., Domínguez-Avila J.A., Astiazarán-García H., Montiel-Herrera M., González-Aguilar G.A. Neuroprotective effects of mango cv. 'Ataulfo' peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2021. 101 (2). 497-504. DOI: 10.1002/jsfa.10658
4. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*, 2022(а). 3. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080
5. Singh B., Kumar A., Singh H. et al. Zingerone produces antidiabetic effects and attenuates diabetic nephropathy by reducing oxidative stress and overexpression of NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , and COX-2 proteins in rats. *J Funct Foods.* 2020. 74. 104199.
6. Hu Y., Zhang Q., Wang J.C et al. Resveratrol improves diabetes-induced cognitive dysfunction in part through the miR-146a-5p/TXNIP axis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023. 39 (4). 404-415. DOI: 10.1002/kjm2.12643
7. Chen X., Famurewa A.C., Tang J., Olatunde O.O., Olatunji O.J. Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats. *Nutr Neurosci.* 2022. 25(8). 1774-1784. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1901047
8. Meyhöfer S., Schmid S.M. [Diabetes complications - diabetes and the nervous system]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020. 145(22). 1599-1605. DOI: 10.1055/a-1038-0102
9. Yin Q., Chen J., Ma S. et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 ameliorates diabetes-associated cognitive impairment, oxidative stress and neuroinflammation in vivo and in vitro. *J Inflamm Res.* 2020. 13. 533–542. DOI: 10.2147/JIR.S273858
10. Silva-Rodrigues T., de-Souza-Ferreira E., Machado C.M. et al. Hyperglycemia in a type 1 Diabetes Mellitus model causes a shift in mitochondria coupled-glucose phosphorylation and redox metabolism in rat brain.

- Free Radic Biol Med. 2020. 160. 796-806. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.017
11. Быков Ю.В., Батурич В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. Сибирский научный медицинский журнал. 2023. 43 (1). 4-12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101
  12. Pivari F., Mingione A., Brasacchio C., Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019. 11 (8). 1837. DOI: 10.3390/nu11081837
  13. Rahmani G., Farajdokht F., Mohaddes G. et al. Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2020. 126 (2). 95-100. DOI: 10.1080/13813455.2018.1494746
  14. Pereira M.M., de Morais H., Santos Silva E.D. et al. The antioxidant gallic acid induces anxiolytic-, but not antidepressant-like effect, in streptozotocin-induced diabetes. *Metab Brain Dis*. 2018. 33(5). 1573-1584. DOI: 10.1007/s11011-018-0264-9
  15. Gasparin A.X., Rosa E.S., Alves Jesus C. H. et al. Bixin attenuates mechanical allodynia, anxious and depressive-like behaviors associated with experimental diabetes counteracting oxidative stress and glycated hemoglobin. *Brain Res*. 2021. 1767. 147557. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147557
  16. Okla M.K., Alamri S.A., Alatar A.A. et al. Antioxidant, Hypoglycemic, and Neurobehavioral Effects of a Leaf Extract of *Avicennia marina* on Autoimmune Diabetic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019. 2019. 1263260. DOI: 10.1155/2019/1263260
  17. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021. 171(2). 179-189. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
  18. Luna R., Manjunatha R.T., Bollu B. et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*. 2021. 13(10). 19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
  19. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(10). 2533. DOI: 10.3390/ijms20102533
  20. Farbood Y., Ghaderi S., Rashno M. et al. Sesamin: A promising protective agent against diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci*. 2019. 230. 169-177. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.071
  21. Chen R., Shi J., Yin Q. et al. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy, J. *Alzheim. Dis*. 65 (2018) 15–28, DOI: 10.3233/JAD-180377.
  22. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты. *Современные проблемы науки и образования*. 2022. 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314
  23. Guo Y., Zhang C., Wang C. et al. Thioredoxin-1 Is a Target to Attenuate Alzheimer-Like Pathology in Diabetic Encephalopathy by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Front Physiol*. 2021. 12. 651105. DOI: 10.3389/fphys.2021.651105
  24. Kodumuri P.K., Thomas C., Jetti R., Pandey A.K. Fenugreek seed extract ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019. 30(4). 1–11. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0140
  25. Bell D.S.H. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther*. 2022. 13(10). 1715-1722. DOI: 10.1007/s13300-022-01308-x
  26. Agochukwu-Mmonu N., Pop-Busui R., Wessells H., Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020. 229. 102736. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102736
  27. Sharifi-Rad M., Kumar N.V., Zucca P. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*. 2020. 11. 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694
  28. Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020. 7(3). 182-202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152
  29. Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. *Патогенез*. 2022. 20(4). 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823
  30. Sidiropoulou G.A., Metaxas A., Kourti M. Natural antioxidants that act against Alzheimer's disease through modulation of the NRF2 pathway: a focus on their molecular mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. 14. 1217730. DOI: 10.3389/fendo.2023.1217730

31. Qi X., Jha S.K., Jha N.K. et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Mol Cancer*. 2022. 21(1). 204. DOI: 10.1186/s12943-022-01668-9
32. Clemente-Suárez V.J., Bustamante-Sanchez A., Mielgo-Ayuso J. Antioxidants and Sports Performance. *Nutrients*. 2023. 15(10). 2371. DOI: 10.3390/nu15102371
33. Hemmati A.A., Alboghobeish S., Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2018. 22. 257–267. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.3.257
34. Adefegha S.A., Dada F.A., Oyeleye S.I., Oboh G. Effects of berberine on cholinesterases and monoamine oxidase activities, and antioxidant status in the brain of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021. 33(4). 389-397. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0173
35. Seung T.W., Park S.K., Kang J.Y. et al. Ethyl acetate fraction from *Hibiscus sabdariffa* L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice. *Food Res Int*. 2018. 105. 589–598. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.063
36. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018. 14. 168-181. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.185
37. Pesce M., Tatangelo R., La Fratta I. et al. Aging-related oxidative stress: Positive effect of memory training. *Neuroscience*. 2018. 370. 246-255. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.046
38. Bari A., Shah S.M., Al-Joufi F.A. et al. Effects of *Artemisia macrocephala* Jacquem on Memory Deficits and Brain Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Molecules*. 2022. 27(8). 2399. DOI: 10.3390/molecules27082399
39. Marefati N., Abdi T., Beheshti F. et al. *Zingiber officinale* (Ginger) hydroalcoholic extract improved avoidance memory in rat model of streptozotocin-induced diabetes by regulating brain oxidative stress. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021. 43(1). 15-26. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0033
40. Pathak R., Sachan N., Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022. 150. 113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
41. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012. 122. 253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
42. Domínguez R.O., Marschoff E.R., González S.E. et al. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012. 98. 68–74. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.013
43. Patrone C., Eriksson O., Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2(3). 256-62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6
44. Miller B.W., Willett K.C., Desilets A.R. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2011. 45. 1416–24. DOI: 10.1345/aph.1Q238
45. Salcedo I., Tweedie D., Li Y., Greig N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol*. 2012. 166. 1586–99. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
46. Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022. 21(10). 884-900. DOI: 10.2174/1871527320666210303111939
47. Cheng Y.C., Chiu Y.M., Dai Z.K., Wu B.N. Loganin Ameliorates Painful Diabetic Neuropathy by Modulating Oxidative Stress, Inflammation and Insulin Sensitivity in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Cells*. 2021. 10(10). 2688. DOI: 10.3390/cells10102688
48. Piao F., Gao B., Yuan X. et al. Taurine Ameliorates Oxidative Stress in Spinal Cords of Diabetic Rats via Keap1-Nrf2 Signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2022. 1370. 235-242. DOI: 10.1007/978-3-030-93337-1\_23

## References:

1. Gurel-Gokmen B., Ipekci H., Oktay S. et al. Melatonin improves hyperglycemia induced damages in rat

- brain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018. 34(8). 3060. DOI: 10.1002/dmrr
2. Rehman K., Khan I.I., Akash M.S., Jabeen K., Haider K. Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia. *J Food.* 2020. e13422. DOI: 10.1111/jfbc.13422
  3. Cázares-Camacho R., Domínguez-Avila J.A., Astiazarán-García H., Montiel-Herrera M., González-Aguilar G.A. Neuroprotective effects of mango cv. 'Ataulfo' peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2021. 101(2). 497-504. DOI: 10.1002/jsfa.10658
  4. Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus. *Medical Bulletin of the North Caucasus,* 2022(a). 3. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080. in Russian.
  5. Singh B., Kumar A., Singh H. et al. Zingerone produces antidiabetic effects and attenuates diabetic nephropathy by reducing oxidative stress and overexpression of NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , and COX-2 proteins in rats. *J Funct Foods.* 2020. 74. 104199.
  6. Hu Y., Zhang Q., Wang J.C et al. Resveratrol improves diabetes-induced cognitive dysfunction in part through the miR-146a-5p/TXNIP axis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023. 39(4). 404-415. DOI: 10.1002/kjm2.12643
  7. Chen X., Famurewa A.C., Tang J., Olatunde O.O., Olatunji O.J. Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats. *Nutr Neurosci.* 2022. 25(8). 1774-1784. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1901047
  8. Meyhöfer S., Schmid S.M. [Diabetes complications - diabetes and the nervous system]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020. 145(22). 1599-1605. DOI: 10.1055/a-1038-0102
  9. Yin Q., Chen J., Ma S. et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 ameliorates diabetes-associated cognitive impairment, oxidative stress and neuroinflammation in vivo and in vitro. *J Inflamm Res.* 2020. 13. 533–542. DOI: 10.2147/JIR.S273858
  10. Silva-Rodrigues T., de-Souza-Ferreira E., Machado C.M. et al. Hyperglycemia in a type 1 Diabetes Mellitus model causes a shift in mitochondria coupled-glucose phosphorylation and redox metabolism in rat brain. *Free Radic Biol Med.* 2020. 160. 796-806. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.017
  11. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023. 43(1). 4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101. in Russian.
  12. Pivari F., Mingione A., Brasacchio C., Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2019. 11(8). 1837. DOI: 10.3390/nu11081837
  13. Rahmani G., Farajdokht F., Mohaddes G. et al. Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Arch Physiol Biochem.* 2020. 126(2). 95-100. DOI: 10.1080/13813455.2018.1494746
  14. Pereira M.M., de Moraes H., Santos Silva E.D. et al. The antioxidant gallic acid induces anxiolytic-, but not antidepressant-like effect, in streptozotocin-induced diabetes. *Metab Brain Dis.* 2018. 33(5). 1573-1584. DOI: 10.1007/s11011-018-0264-9
  15. Gasparin A.X., Rosa E.S., Alves Jesus C. H. et al. Bixin attenuates mechanical allodynia, anxious and depressive-like behaviors associated with experimental diabetes counteracting oxidative stress and glycated hemoglobin. *Brain Res.* 2021. 1767. 147557. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147557
  16. Okla M.K., Alamri S.A., Alatar A.A. et al. Antioxidant, Hypoglycemic, and Neurobehavioral Effects of a Leaf Extract of *Avicennia marina* on Autoimmune Diabetic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. 2019. 1263260. DOI: 10.1155/2019/1263260
  17. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021. 171(2). 179-189. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
  18. Luna R., Manjunatha R.T., Bollu B. et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.* 2021. 13(10). 19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
  19. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(10). 2533. DOI:

- 10.3390/ijms20102533
20. Farbood Y., Ghaderi S., Rashno M. et al. Sesamin: A promising protective agent against diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci.* 2019. 230. 169-177. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.071
  21. Chen R., Shi J., Yin Q. et al. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy. *J. Alzheim. Dis.* 65 (2018) 15–28, DOI: 10.3233/JAD-180377.
  22. Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects. *Modern problems of science and education.* 2022. 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314
  23. Guo Y., Zhang C., Wang C. et al. Thioredoxin-1 Is a Target to Attenuate Alzheimer-Like Pathology in Diabetic Encephalopathy by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Front Physiol.* 2021. 12. 651105. DOI: 10.3389/fphys.2021.651105
  24. Kodumuri P.K., Thomas C., Jetti R., Pandey A.K. Fenugreek seed extract ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019. 30(4). 1–11. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0140
  25. Bell D.S.H. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther.* 2022. 13(10). 1715-1722. doi: 10.1007/s13300-022-01308-x
  26. Agochukwu-Mmonu N., Pop-Busui R., Wessells H., Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci.* 2020. 229. 102736. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102736
  27. Sharifi-Rad M., Kumar N.V., Zucca P. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.* 2020. 11. 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694
  28. Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020. 7(3). 182-202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152
  29. Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pathogenesis.* 2022. 20(4). 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823
  30. Sidiropoulou G.A., Metaxas A., Kourti M. Natural antioxidants that act against Alzheimer's disease through modulation of the NRF2 pathway: a focus on their molecular mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 14. 1217730. DOI: 10.3389/fendo.2023.1217730
  31. Qi X., Jha S.K., Jha N.K. et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Mol Cancer.* 2022. 21(1). 204. DOI: 10.1186/s12943-022-01668-9
  32. Clemente-Suárez V.J., Bustamante-Sanchez A., Mielgo-Ayuso J. Antioxidants and Sports Performance. *Nutrients.* 2023. 15(10). 2371. DOI: 10.3390/nu15102371
  33. Hemmati A.A., Alboghobeish S., Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2018. 22. 257–267. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.3.257
  34. Adefegha S.A., Dada F.A., Oyeleye S.I., Oboh G. Effects of berberine on cholinesterases and monoamine oxidase activities, and antioxidant status in the brain of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021. 33(4). 389-397. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0173
  35. Seung T.W., Park S.K., Kang J.Y. et al. Ethyl acetate fraction from *Hibiscus sabdariffa* L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice. *Food Res Int.* 2018. 105. 589–598. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.063
  36. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018. 14. 168–181. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.185
  37. Pesce M., Tatangelo R., La Fratta I. et al. Aging-related oxidative stress: Positive effect of memory training. *Neuroscience.* 2018. 370. 246–255. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.046
  38. Bari A., Shah S.M., Al-Joufi F.A. et al. Effects of *Artemisia macrocephala* Jacquem on Memory Deficits and Brain Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Molecules.* 2022. 27(8). 2399. DOI: 10.3390/molecules27082399
  39. Marefati N., Abdi T., Beheshti F. et al. Zingiber officinale (Ginger) hydroalcoholic extract improved avoidance memory in rat model of streptozotocin-induced diabetes by regulating brain oxidative stress.

- Horm Mol Biol Clin Investig. 2021. 43(1). 15-26. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0033
40. Pathak R., Sachan N., Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. *Biomed Pharmacother.* 2022. 150. 113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
41. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012. 122. 253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
42. Domínguez R.O., Marschoff E.R., González S.E. et al. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer’s disease patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012. 98. 68–74. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.013
43. Patrone C., Eriksson O., Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. 2(3). 256-62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6
44. Miller B.W., Willett K.C., Desilets A.R. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer’s disease. *Ann Pharmacother.* 2011. 45. 1416–24. DOI: 10.1345/aph.1Q238
45. Salcedo I., Tweedie D., Li Y., Greig N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol.* 2012. 166. 1586–99. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
46. Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2022. 21(10). 884-900. DOI: 10.2174/1871527320666210303111939
47. Cheng Y.C., Chiu Y.M., Dai Z.K., Wu B.N. Loganin Ameliorates Painful Diabetic Neuropathy by Modulating Oxidative Stress, Inflammation and Insulin Sensitivity in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Cells.* 2021. 10(10). 2688. DOI: 10.3390/cells10102688
48. Piao F., Gao B., Yuan X. et al. Taurine Ameliorates Oxidative Stress in Spinal Cords of Diabetic Rats via Keap1-Nrf2 Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2022. 1370. 235-242. DOI: 10.1007/978-3-030-93337-1\_23

Проскурина М.В., Таранушенко Т.Е.

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА КАК ФАКТОР МЕДИЦИНСКОЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

*Сахарный диабет 1 типа (СД1т), как любое хроническое заболевание, оказывает влияние на качество жизни пациентов. В настоящее время важно не только развивать новые высокотехнологичные методы обследования и терапии, но и изучать качество жизни пациента с целью получения сведений о психологическом состоянии, учитывать полученные данные в коррекции проводимого лечения. В настоящем обзоре представлена современная информация по изучению качества жизни (КЖ) в России, рассмотрена проблема в историческом аспекте становления понятия и методик исследования, сделан акцент на совершенствовании инструментов для анализа качества жизни в педиатрии, в том числе у пациентов, страдающих СД1т.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 тип, дети, подростки, качество жизни, опросник

Proskurina M.V., Taranushenko T.E.

**QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AS A FACTOR OF MEDICAL AND PSYCHOSOCIAL ASSESSMENT OF THE DISEASE**

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

*Over the past decades, the incidence of diabetes has increased. Type 1 diabetes mellitus (Dm1), like any chronic disease, affects the quality of life of patients. Today it is important not only to develop new high-tech methods of examination and therapy, but also to study the quality of life of the patient in order to obtain information about the psychological state, to take into account the data obtained in the correction of the treatment. This review presents up-to-date information on the study of quality of life (QOL) in Russia, examines the problem in the historical aspect of the formation of the concept, research methodology. Emphasis is placed on improving tools for studying the quality of life in pediatrics, including in patients suffering from DM1t.*

*The review is based on relevant publications obtained by selective literature search in eLibrary.*

**Keywords:** type1 diabetes mellitus, children, adolescents, quality of life, questionnaire

С развитием разных сфер медицины, в первую очередь таких как микробиология, фармакология, человечество смогло одержать верх над инфекционными заболеваниями. Однако увеличилась доля пациентов с хронической патологией. Это не могло не отразиться на существовании человека, т. к. любое хроническое заболевание приносит определенные коррективы и изменяет качество жизни (КЖ).

Одним из таких заболеваний является сахарный диабет 1 типа (СД1т) у детей [1]. Патология значительно снижает КЖ ребёнка и его родителей, угрожает микрососудистыми осложнениями, ранней инвалидизацией и является медико-социальной проблемой современности. Одной из целей лечения является достижение и улучшение КЖ на основе использования новых методов самоконтроля, видов и способов доставки инсулина, обучения пациентов и родителей, психологической поддержки больного и членов семьи [2, 3].

Впервые интерес к влиянию заболевания на жизнь человека возник в 16 веке, о чём известный философ Ф. Бэкон писал: «...обязанность врача состоит целиком в том, чтобы уметь так настроить лиру человеческого тела и так играть на ней, чтобы она ни в коем случае не издавала негармоничных и неприятных для слуха созвучий». Изначально идея КЖ человека рассматривалась как принцип, затрагивающий экономическую и физическую безопасность, образование и окружающую среду [4].

Первые работы по оценке удовлетворенности жизнью появились за рубежом в 19 веке, это были

вопросы, которые вносились в анкеты больных с хроническими заболеваниями. В России анкетирование по КЖ проводили такие известные врачи, как М.Я. Мудров, С.П. Боткин, И.И. Пирогов, Г.А. Захарьин.

В 1920 году А. Pigou говорил о прямой связи комфортности существования от достатка и степени социальной защищённости. В ходе 20 века продолжилось динамичное исследование вопроса с расширением понятия КЖ. Американский клинический онколог D.A. Karnovsky в 1947 г. разработал шкалу для объективной оценки способностей пациента пережить химиотерапию рака. Благодаря этому исследованию D.A. Karnovsky считается основателем учения «Teaching quality of life» [5].

В 1948 году ВОЗ предложил определение здоровья, как «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней и физических недостатков», а КЖ – как «термин, который охватывает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе».

Позднее R. Likert предложил психометрически обоснованную шкалу, построенную на ответах на несколько вопросов, которая сегодня применяется в качестве метода измерения мыслей и чувств людей от общественного мнения до личных опросов.

Уже в 1980 году А. Тодоров предложил новую трактовку: «Качество жизни – это определенная социальная реальность, существующая в точно выявленном конкретно-историческом времени, в рамках данной общественно-экономической формации и проявляющаяся в повседневной жизнедеятельности социальных классов, слоев, групп, отдельных индивидов» [6].

Одновременно американский терапевт и психиатр G. Engel в 1980 году предложил биопсихологическую модель здоровья и болезни, учитывающую психологические аспекты при медицинских наблюдениях за пациентами с хроническими заболеваниями. В центре этой модели находится человек с собственным видением болезни, переживаниями и страхами. Известна актуальная фраза М.Я. Мудрова: «Лечить не болезнь, а больного».

Термин «health-related quality of life» (качество жизни, связанное со здоровьем) HRQOL был принят в 1982 году Kaplan и Bush.

Мощный прорыв в развитии лабораторных и инструментальных методов обследования, внедрение высокотехнологических способов лечения мало повлияло на психологическое благополучие пациентов с хроническими заболеваниями, не рассматривало особенности самочувствия, понимание себя и других, не принимало во внимание возможности к управлению собой (личностная саморегуляция), умение правильно относиться к другим людям. Оценка здоровья пациента базировалась лишь на результатах объективного осмотра и лабораторно-инструментальных показателях; становилось понятным, что этой информации недостаточно для полного представления о состоянии пациента [7].

В 1984 году N. Wenger предложил критерии оценки КЖ (функциональная способность, восприятие, симптомы) и девять подпараметров (ежедневный режим, социальная деятельность, интеллектуальная деятельность, экономическое положение, восприятие общего здоровья, благосостояние, удовлетворенность жизнью, восприятие симптомов основного и сопутствующих заболеваний). В дальнейшем проведено множество научно-исследовательских работ, направленных на создание методик оценки КЖ.

Несмотря на рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа и интерес медицинского сообщества к изучению проблемы качества жизни пациентов, исследования были немногочисленны. Основная часть работ появилась с момента создания опросников, посвященных разным аспектам КЖ [8] пациентов с СД1т. Так, в Великобритании в 1994 году С. Bradley разработал опросник удовлетворенности лечением диабета и опросник благополучия для оценки общих аспектов КЖ при сахарном диабете, который содержал шкалы: депрессия (Д), тревожность (Т), энергия (Э), позитивное самочувствие (ПС), общее самочувствие (ОС). Среди взрослых пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в 2001 году было проведено масштабное международное исследование DAWN (отношение к диабету, желания и потребности пациентов) с участием 5 000 пациентов, в работе (The DCCT Research Group, 1996; Weinger, Jacobson, 2001) проводилась оценка влияния на уровень качества жизни интенсифицированной и помповой инсулинотерапии. На современном этапе перечень опросников, используемых в работах по исследованию КЖ при сахарном диабете, расширился: многомерный опросник при диабете –

Multidimensional Diabetes Questionnaire, специальная шкала качества жизни при диабете – Diabetes Specific Quality of Life Scale, оценка качества жизни при диабете – Diabetes Quality of Life measure и прочие. В нашей стране также выполнено значительное число работ по анализу КЖ у взрослых пациентов с сахарным диабетом [9, 10].

В зарубежной медицине впервые описаны исследования среди подростков старше 11 лет (G.M. Ingersoll, D.G. Marrero, 1991). Изучались различные аспекты сахарного диабета 1 типа, влияющие на качество жизни пациентов, так в работах Eiser et al, 1992; Grey et al., 1998 рассмотрены гендерные особенности отношения к заболеванию. В исследованиях Grey et al., 1998; Hoare et al., 2000; Ingersoll & Marrero, 1991) анализировалась связь компенсации заболевания и качества жизни.

В работах Laffel et al., 2003; Wagner et al., 2004 отражено влияние внутрисемейных отношений на удовлетворённость жизнью у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

**Методики изучения качества жизни.** Основным методом изучения качества жизни, связанного со здоровьем (HRQOL) остаётся использование опросников. Опросники для изучения HRQOL подразделяются на общие и специальные, при этом они должны соответствовать перечню критериев [11-13]:

1. Универсальность (включение всех сторон качества жизни).
2. Надёжность (низкая вероятность отклонения случайной ошибки).
3. Чувствительность к клинически значимым изменениям здоровья обследуемого.
4. Воспроизводимость (тест-ретест).
5. Простота и краткость в использовании независимо от уровня образования и возраста исследуемого.
6. Стандартизованность (наличие единого варианта стандартных вопросов и ответов для обследуемых).
7. Оценочность (количественная оценка параметров здоровья).

Специальные опросники применяют для изучения HRQOL у больных с соответствующей хронической патологией, в том числе при сахарном диабете 1 типа, когда изучение различных проблем жизни в условиях патологии (необходимость пожизненного лечения, различные ограничения, диетотерапия, обязательность самоконтроля и т. д.) имеет важнейшее значение. Один из первых опросников (The Diabetes Quality of Life Measure (DQOL) – «Показатель качества жизни при диабете») предложен DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и используется для изучения КЖ людей с СД1т, находящихся на интенсифицированной схеме инсулинотерапии.

Таблица 1.

### Критерии оценки качества жизни человека по рекомендации ВОЗ

Критерий	Компоненты
Физические	Сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых.
Психологические	Положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания.
Уровень независимости	Повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения.
Общественная жизнь	Личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта.
Окружающая среда	Благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология.
Духовность	Религия и личные убеждения.

**Исследование качества жизни детского населения в России.** В нашей стране работы по изучению вопросов HRQOL детей появились в 90-х годах, но это были единичные исследования [14]. Решению этой задачи мешало отсутствие инструментов исследования.

С 2005 года отмечено увеличение числа научных работ по изучению КЖ у детей с хронической патологией, что обусловлено разработкой русских вариантов на основе международных подходов: PedsQL, CHQ, TACQOL, CAQ, PAQLQ, CHAQ, QUALIN, CHIP-AE, CHIP-CE, KINDL и других [15], развитие продолжается до сегодняшнего времени [16, 17].

Анализ КЖ у детей соответствует принципам и подходам для взрослого населения, однако обладает существенными особенностями [18]:

1. Учет возраста обследуемого.
2. Включение вопросов для ребёнка (self-report) и для родителей (proxy-report). До настоящего времени сохраняются споры о информативности и достоверности результатов опроса родителей или детей. Противоречия в оценке HRQOL детей и родителей называются proxy problem.

В 2011 г. в Томске выполнена научная работа по изучению КЖ с участием 200 пациентов с СД1т в возрасте от 7 до 14 лет, в качестве контрольной группы выступали здоровые дети. При этом использована русифицированная версия опросника «MOS SF36». В результатах отмечено снижение общего уровня КЖ у детей и подростков, страдающих СД1т, в сравнении с контрольной группой, отсутствие влияния на показатели КЖ состояния компенсации заболевания, однако это приводило к снижению показателей жизнеспособности, социальной активности и самочувствия. Уровень удовлетворенности жизнью снижался в зависимости от стажа и достиг достоверных показателей у пациентов с продолжительностью заболевания больше пяти лет. Наряду с этим отмечено повышение КЖ пациентов с СД1т путём достижения целевых показателей и использования помповой инсулинотерапии в сравнении с базисно-болюсным режимом. Кроме того, обнаружено снижение социального функционирования в зависимости от наличия сосудистых осложнений, в детском и подростковом возрасте наибольшее влияние на уровень КЖ оказывают психоэмоциональные особенности пациентов и их отношение к жизни [19].

В 2020 г. в Смоленске проведено исследование КЖ у 30 подростков с СД1т с использованием Оксфордского опросника счастья (ОНИ, Oxford Happiness Inventory) и опросника детской депрессии (CDI, Maria Kovacs). В качестве контрольной группы выступали пациенты с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дети обеих групп были довольны своей жизнью и чувствовали себя достаточно здоровыми несмотря на свои заболевания. Отмечено, что степень компенсации СД1т влияет на самочувствие и самоощущение, страх гипогликемии является важным аспектом, изменяющим КЖ у пациентов с СД1т. Средние значения уровня счастья пациентов обеих групп были сопоставимы, что отражает существенный вклад новых технологий лечения СД1т и самоконтроля в устранении депрессивных симптомов у подростков [20].

В 2021 г. в Санкт-Петербурге изучено КЖ у 35 детей дошкольного возраста с СД1т с использованием версии опросника KINDL для детей 4-6 лет. Исследование проведено с точки зрения детей и их матерей. Работа показала несоответствие мнения матери и ребёнка на аналогичные вопросы и проблемы, так матери давали более печальные оценки влияния заболевания на КЖ в сравнении с детьми, но недооценивали низкий уровень эмоционального тонуса детей. Важно, что по мнению исследователей на оценку КЖ влияли такие факторы, как образованность родителей, полнота семьи, использование помповой инсулинотерапии, достижения в самоконтроле гликемии. Подчёркивается, что использование высокотехнологических методов оказывает неоднозначное влияние на уровень удовлетворенности жизнью и зависит от индивидуальных свойств респондентов [21].

Опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0) является одним из наиболее часто используемых в педиатрической практике и представлен тремя возрастными блоками: 5-7 лет, 8-12 лет, 13-18 лет. Родительский блок содержит аналогичные вопросы и включает общий и специфический модуль.

Общий опросник позволяет оценить параметры КЖ детей и подростков независимо от болезни и позволяет оценить:

1. Физическое функционирование (здоровье и уровень повседневной активности).
2. Эмоциональное функционирование (настроение).
3. Социальное функционирование (общение со сверстниками), жизнь в школе/детском саду (в зависимости от возраста пациентов).

Специфический опросник позволяет изучать HRQOL при конкретных нозологиях у пациентов детского возраста [22-24]. Примером является диабетический модуль для изучения качества жизни у детей и подростков, страдающих СД1т (PedsQL™3.0 Diabetes Module) в зависимости от возраста (5-7 лет, 8-12 лет, 13-18 лет). Модуль состоит из 4 блоков и 28 вопросов. Блоки:

- «Диабет» – содержит 11 вопросов, описывающих симптомы декомпенсации.
- «Лечение» – 11 вопросов, отражающих затруднения, возникающие при самоконтроле гликемии, соблюдении диеты и инсулинотерапии.
- «Беспокойство» – 3 вопроса, связанных со страхами возникновения диабетических осложнений как острых, так и хронических.
- «Общение» – 3 вопроса, представляющих информацию по общению в обществе.

Опросник PedsQL с общим и диабетическим модулем использован в качестве инструмента исследования HRQOL в описанных ниже работах.

Из ранних работ по изучению КЖ у детей с СД1т следует отметить исследование в Красноярске в 2007 году, где участвовало 104 ребенка в возрасте 2-18 лет. Авторами отмечена зависимость показателей КЖ от пола, возраста, уровня гликемии, наличия осложнений [25].

Официально принятая и русифицированная форма диабетического модуля была создана коллективом сотрудников кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского ГМУ им. В.М. Разумовского. Разработка этого варианта осуществлена с учетом международной методологии под руководством экспертов MAPI Research Institute и при участии российских соавторов опросника. К преимуществам данного опросника относится возможность изучения специфических нарушений, сопутствующих сахарному диабету у детей и подростков, что использовалось в последующем рядом исследователей. На основании документа в 2009 году в Саратове выполнена работа по изучению КЖ с участием 72 детей с СД1т, и установлено снижение КЖ при увеличении стажа СД1т, показано нарушение физического функционирования с развитием осложнений и отмечено максимальное нарушение психо-функционального функционирования в период манифестации. Более высокое КЖ и психосоциальная адаптация регистрировалось у пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии [26].

В 2010 г в Нижнем Новгороде изучено HRQOL у 106 детей с СД1т. В исследовании дети оценили КЖ выше, чем их родители: показано отсутствие у детей проблем с общением и лечением заболевания, но выявлены низкие показатели по шкале «Проблемы диабета», что связано с наличием проявлений декомпенсации у многих детей и стеснением своего заболевания. Родители пациентов отметили низкие показатели КЖ по шкале «Проблемы, связанные с лечением». Самые низкие показатели в исследовании получены по шкале «Беспокойство» как со стороны детей, так и родителей. Описана повышенная тревожность по поводу приступов слабости (гипогликемии), результативности терапии и риска развития осложнений.

В результатах отмечен существенный вклад современных лечебных технологий, позволяющих школьникам вести образ жизни, близкий к здоровым детям. Подчеркнута возможность поддержания хорошего уровня удовлетворенности жизнью при адекватном самоконтроле, обученности пациентов и родителей, а также при достижении целевой гликемии [27].

В 2017 году в Саратове проведено новое масштабное исследование по изучению влияния самоконтроля и достижения компенсации углеводного обмена на КЖ у 267 детей и подростков с СД1т в возрасте от 5 до 17 лет. Анализ результатов опроса показал снижение удовлетворенности жизнью у детей с периода школьного возраста, пациенты дошкольного и младшего школьного возраста показали более низкие оценки по шкале «Диабет» и наиболее высокие по шкалам «Лечение» и «Беспокойство» в сравнении с детьми средней возрастной группы. Опрос по шкале «Диабет» выявил, что пациентов младшей возрастной группы чаще беспокоят симптомы гипергликемии, в остальных группах обследуемых чаще возникают жалобы на проявления гипогликемии. В любой из возрастных групп улучшение метаболического контроля, обученность пациентов повышает уровень КЖ [28].

В 2018 г. в эндокринном научно-исследовательском центре во время работы с 95 подростками применены опросники PedsQL™3.0. В ходе работы не выявлена зависимость уровня качества жизни детей с СД1т от половозрастных факторов, стажа заболевания и количества осложнений. У родителей пациентов максимальная неудовлетворенность жизнью отмечена при стаже 3-5 лет и развитии тяжёлых микрососудистых осложнений, уровень КЖ родителей напрямую зависел от показателей КЖ детей. [29].

В Перми в 2018 году выполнена работа, посвященная изучению КЖ у 70 детей с СД1т, с применением аналогичной версии опросника. По результатам исследования, уровень КЖ у детей с СД1т ниже в сравнении со здоровыми, особенно по параметрам социального и школьного функционирования, влияние гендерных факторов оказалось статистически недостоверным. Уровень КЖ детей напрямую зависит от компенсации заболевания, но не связан с продолжительностью. Использование помповой инсулинотерапии и совершенствование самоконтроля повышает КЖ [30].

В одном из недавних исследований 2021 года в Смоленске по изучению КЖ с участием 24 детей с СД1т в сочетании с расстройством распознавания гипогликемии отмечено, в сравнении с пациентами без нарушения распознавания гипогликемии, ухудшение уровня КЖ, как общего балла, так и показателей по шкале «Лечение» (особенно аспектов связанных с самоконтролем гликемии, соблюдением диеты, инсулинотерапии) [31].

По данным литературы, для изучения качества жизни у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в России используются русифицированные версии таких опросников как MOS SF36, ОН1, Oxford Happiness Inventory, KINDL, PedsQL™4.0. Отмечается небольшое количество работ, посвященных детям младше семи лет, чаще объектами исследования становились пациенты школьного и подросткового возраста. В исследованиях рассматривается влияние на уровень КЖ половозрастных факторов, таких компонентов лечения, как соблюдение диеты, самоконтроля гликемии, типов инсулинотерапии, использования высокотехнологических методов лечения, обученности пациентов и родителей, уровня компенсации заболевания, наличия микрососудистых осложнений, социального статуса семьи и степени вовлеченности членов семьи. Анализируя проведенные исследования, можно говорить о неоднозначных результатах влияния на КЖ детей и подростков, страдающих СД1т, таких факторов, как пол, возраст, степень компенсации заболевания. Кроме того, использование высокотехнологичных методов лечения не всегда повышают уровень удовлетворенности жизнью, но и еще зависят от психоэмоциональных особенностей пациентов и их родителей.

**Заключение.** Все известные работы, представленные выше, показывают необходимость и важность изучения качества жизни с использованием анкетирования при изучении HRQOL у детей с СД1т. Полученные данные позволяют получить более точный индивидуальный клинический и психологический портрет пациента, демонстрируют положительное влияние на КЖ современных методов контроля и лечения сахарного диабета, подтверждают необходимость планирования и создания новых программ в диабетологии для дальнейшего приближения HRQOL к уровню здорового ребенка. Важным следует считать необходимость динамической оценки изучаемых показателей психологического благополучия для подтверждения эффективности использования современных технологий лечения, представляющих особую важность для детской эндокринологической практики.

#### **Источник финансирования:**

Отсутствует

#### **Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### **Вклад авторов:**

Проскурина М.В. – 50% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Таранушенко Т.Е. – 50% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

#### **Соответствие научной специальности:**

Специальность: 3.1.21 Педиатрия

#### **Список литературы.**

1. Libman I., Haynes A., Lyons S., Pradeep P., Rwagasor E., Tung J.Y., Jefferies C.A., Oram R.A., Dabelea D., Craig M.E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022. 23(8). 1160-1174. doi: 10.1111/pedi.13454.

2. Алгоритмы специализированной помощи больным с сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 11 выпуск. М. 2023. 236.
3. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. и соавт. Сахарный диабет у детей. Клинические рекомендации, одобрены Научно-практическим Советом МЗ РФ. Москва. 2022. 91.
4. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А. и соавт. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. 5 (1). 235-239.
5. Еремян З.А., Щелкова О.Ю. История становления и развития концепции качества жизни в медицине. Психология. Психофизиология. 2022. 15(1). 37-49. DOI 10.14529/jpps220104.
6. Исмаилов С.И., Муминова С.У. Роль опросников в оценке качества жизни пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал. 2016. 74 (2). 152-156.
7. Потёмина Т.Е., Кузнецова С.В., Перешеин А.В. и соавт. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы. Российский остеопатический журнал. 2018. (3-4). 98-106. DOI: 10.32885/2220-0975-2018-3-4-98-106.
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. 3-е изд., перераб. и доп. под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. М. РАЕН. 2017. 184 с.
9. Петров М.В., Бурмистрова Л.Ф., Шеина А.Е. и соавт. Оценка качества жизни у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2023. 2. 90-96. DOI 10.20333/25000136-2023-2-90-96.
10. Петров М.В., Белугина Т.Н., Бурмистрова Л.Ф. и соавт. Предикторы снижения качества жизни пациентов с синдромом старческой астении и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Сибирское медицинское обозрение. 2022. 2. 88-93. DOI 10.20333/25000136-2022-2-88-93.
11. Бондарчук С.В., Ионова Т.И., Один В.И. и соавт. Принципы и методы исследования качества жизни в медицине: учебное пособие для врачей-специалистов, клинических ординаторов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной подготовки. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Межнациональный центр исследования качества жизни. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 2020. 102. ISBN 978-5-94277-073-5.
12. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. Качественная клиническая практика. 2010. 1. 36-38.
13. Шипова Н.С. Применение методики «Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни» в исследовании лиц с ограниченными возможностями здоровья. Вестник КГУ. 2018. 4. 250-255.
14. Тимофеева А.Г., Винярская И.В. Исследование качества жизни у детей с хроническими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2008. 7 (6). 28-29.
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А. и соавт. Методы определения и показатели качества жизни детей подросткового возраста. Пособие для врачей. М., 2005. 30.
16. Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Черников В.В. и соавт. Новые подходы к оценке нарушения функционирования у детей-инвалидов с позиции качества жизни. Российский педиатрический журнал. 2019. 22 (3). 176-181. DOI 10.18821/1560-9561-2019-22-3-176-181.
17. Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Черников В.В. и соавт. Возможности опросника Health Utilities Index в оценке качества жизни детей-инвалидов. Казанский медицинский журнал. 2022. 103 (6). 996-1004. DOI 10.17816/KMJ89957.
18. Никитина Т.П., Ионова Т.И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии. Педиатрический вестник Южного Урала. 2022. 1. 4-18. DOI 10.34710/Chel. 2022.94.65.002.
19. Самойлова, Ю.Г., Олейник О.А., Новоселова М.В. Характеристика показателей качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. 26 (4-2). 126-132.
20. Дударева А.Л., Леонова А.А., Демяненко А.Н., и соавт. Качество жизни детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа. Смоленский медицинский альманах. 2020. 2. 48-52. DOI:10.37903/сма.2020.2.8.

21. Никитина И.Л., Плаксина А.О., Павлов А.В. и соавт. Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа дошкольного возраста. Лечащий врач. 2021. 12. 34-39. DOI: 10.51793/ОС.2021.24.12.005
22. Абрамов К.Б., Сарсембаева Д.А., Хачатрян В.А. Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. 11 (1). 48-52. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-48-52
23. Минина Е.С., Новикова В.И. Качество жизни и уровень контроля у детей с бронхиальной астмой. Охрана материнства и детства. 2022. 2 (40). 48-52.
24. Исаченко А.А. Оценка качества жизни детей с НР-ассоциированным гастритом с помощью опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. Российский педиатрический журнал. 2019. 22(5). 285.
25. Гончарова Г.Н., Лысенко И.Г. Особенности качества жизни детей, больных сахарным диабетом 1 типа. Сибирский медицинский журнал. 2007. 6. 74-76.
26. Болотова Н.В., Компаниец О.В., Филина Н.Ю., Николаева Н.В. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга состояния детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2009. 12 (3). 57-59. DOI: 10.14341/2072-0351-5454
27. Носкова В.А., Колбасина Е.В., Поздеева Т.В. Качество жизни детей, больных сахарным диабетом. Медицинский альманах. 2010. 3. 93-96.
28. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Компаниец О.В. Самоконтроль гликемии, особенности компенсации углеводного обмена и качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Consilium Medicum. Педиатрия. 2017. 1. 109-113.
29. Ворошилова Е.С. Качество жизни у подростков с сахарным диабетом 1 типа и их родителей в зависимости от стажа заболевания. Сборник материалов VIII международной научно-практической конференции. Екатеринбург. 03–06 октября 2018 года. 600-601.
30. Пальшина А.В., Софронова Л.В., Ахмедова Р.М. Качество жизни детей, страдающих сахарным диабетом. Актуальные вопросы педиатрии: Материалы научно-практической краевой конференции с международным участием, посвященной 95-летию Городской детской клинической больницы № 3. Пермь. 14 апреля 2018 года. 154-158.
31. Леонова А.А., Дударева А.Л., Демяненко А.Н. Качество жизни детей подросткового возраста с нарушенным распознаванием гипогликемии. Смоленский медицинский альманах. 2021. 3. 13-16.

#### References:

1. Libman I., Haynes A., Lyons S., Pradeep P, Rwagasor E., Tung J.Y., Jefferies C.A., Oram R.A., Dabelea D., Craig M.E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022. 23(8). 1160-1174. doi: 10.1111/pedi.13454.
2. Algorithms of specialized care for patients with diabetes mellitus. Ed. Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. 11 issue. M. 2023. 236. in Russian.
3. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N., et al. Diabetes mellitus in children. Clinical recommendations approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow 2022. 91. in Russian.
4. Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V., Strozenko L.A. et al. Quality of life as a problem in healthcare: current trends. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018. 5 (1). 235-239. in Russian.
5. Yeremyan Z.A., Shchelkova O. Yu. The history of the formation and development of the concept of quality of life in medicine. *Psychology. Psychophysiology*. 2022.15(1). 37-49. DOI 10.14529/jpps220104. in Russian.
6. Ismailov S.I., Muminova S.U. The role of questionnaires in assessing the quality of life of patients with diabetes mellitus (literature review). *International Journal of Endocrinology*. 2016. 74(2). 152-156. in Russian.
7. Potemina T.E., Kuznetsova S.V., Pereshein A.V. et al. Quality of life in healthcare: criteria, goals, prospects. *Russian osteopathic journal*. 2018(3-4):98-106. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2018-3-4-98-106>. in Russian.

8. Novik A. A., Ionova T. I. Study of quality of life in pediatrics. 3rd ed., rev. and enl. ed. acad. RAMS Yu. L. Shevchenko. Moscow. RANS. 2017. 184. in Russian.
9. Petrov M.V., Burmistrova L.F., Sheina A.E. et al. Assessment of quality of life in patients with acute and chronic coronary heart disease. Siberian Medical Review. 2023.(2).90-96. DOI 10.20333/25000136-2023-2-90-96. in Russian.
10. Petrov M.V., Belugina T.N., Burmistrova L.F. et al. Predictors of a decrease in the quality of life of patients with senile asthenia syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. Siberian Medical Review. 2022. (2).88-93. DOI 10.20333/25000136-2022-2-88-93. in Russian.
11. Bondarchuk S.V., Ionova T.I., Odin V.I. et al. Principles and methods of studying the quality of life in medicine: a textbook for medical specialists, clinical residents, students of advanced training and professional training courses. Military Medical Academy named after S.M. Kirov, International Center for the Study of the Quality of Life. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirova. 2020. 102. ISBN 978-5-94277-073-5. in Russian.
12. Afanasyeva E.V. Assessment of the quality of life associated with health. Quality Clinical Practice. 2010. 1. 36-38. in Russian.
13. Shipova N.S. The use of the WHO Short Questionnaire to assess the quality of life in the study of people with disabilities. Bulletin of KGU.2018.4. 250-255. in Russian.
14. Timofeeva A.G., Vinyarskaya I.V. Study of the quality of life in children with chronic diseases. Issues of modern pediatrics.2008. 7(6). 28-29. in Russian.
15. Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Valiullina S.A. et al. Methods for determining and indicators of the quality of life of adolescent children. A guide for doctors. Moscow. 2005. 30. in Russian.
16. Vinyarskaya I.V., Terletskaya R.N., Chernikov V.V. et al. New approaches to the assessment of impaired functioning in children with disabilities from the standpoint of quality of life. Russian pediatric journal. 2019.22(3). 176-181. DOI 10.18821/1560-9561-2019-22-3-176-181. in Russian.
17. Vinyarskaya I.V., Terletskaya R.N., Chernikov V.V. et al. Possibilities of the Health Utilities Index questionnaire in assessing the quality of life of children with disabilities. Kazan Medical Journal. 2022.103(6). 996-1004. DOI 10.17816/KMJ89957. in Russian.
18. Nikitina T.P., Ionova T.I. Actual aspects of the study of quality of life in pediatrics. Pediatric Bulletin of the South Urals. 2022. 1. 4-18. DOI 10.34710/Chel.2022.94.65.002. in Russian.
19. Samoilo, Yu. G., Oleinik O.A., Novoselova M.V. Characteristics of indicators of quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2011. 26. (4-2). 126-132. in Russian.
20. Dudareva A.L., Leonova A.A., Demyanenko A.N., et al. Quality of life of adolescent children with type 1 diabetes mellitus. Smolensk medical almanac.2020. 2. 48-52. DOI:10.37903/sma.2020.2.8. in Russian.
21. Nikitina I.L., Plaksina A.O., Pavlov A.V., et al. Quality of life assessment as a factor in optimizing patient-oriented therapy for preschool children with type 1 diabetes. 2021. 12. 34-39. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.005. in Russian.
22. Abramov K.B., Sarsembayeva D.A., Khachatryan V.A. Dynamics of quality of life in children after surgical treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019. 11. (1). 48-52. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-48-52. in Russian.
23. Minina E.S., Novikova V.I. Quality of life and level of control in children with bronchial asthma. Health of motherhood and childhood. 2022. 2(40). 48-52. in Russian.
24. Isachenko A. A. Assessment of the quality of life of children with HP-associated gastritis using the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales questionnaire. Russian Pediatric Journal. 2019. 22 (5). 285. in Russian.
25. Goncharova G.N., Lysenko I.G. Features of the quality of life of children with type 1 diabetes. Siberian Medical Journal. 2007. 6. 74-76. in Russian.
26. Bolotova N.V., Kompaniets O.V., Filina N. Yu. et al. Assessment of quality of life as an element of monitoring health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2009.12(3).57-59. DOI:10.14341/2072-0351-5454. in Russian.

27. Noskova V.A., Kolbasina E.V., Pozdeeva T.V. Quality of life of children with diabetes. Medical almanac. 2010. 3. 93-96. in Russian.
28. Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kompaniets O.V. Self-control of glycemia, features of carbohydrate metabolism compensation and quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. Consilium Medicum. Pediatrics. 2017. 1. 109-113. in Russian.
29. Voroshilova E.S. Quality of life in adolescents with type 1 diabetes mellitus and their parents depending on the length of the disease. Collected materials of the VIII International Scientific and Practical Conference. Yekaterinburg. October 03–06.2018 Unpublished. 600-601. in Russian.
30. Palshina A.V., Sofronova L.V., Akhmedova R.M. Quality of life in children with diabetes. Actual issues of pediatrics: Materials of the scientific and practical regional conference with international participation, dedicated to the 95th anniversary of the City Children's Clinical Hospital .3. Perm. April 14. 2018. 154-158. in Russian.
31. Leonova A.A., Dudareva A.L., Demyanenko A.N. Quality of life in adolescent children with impaired recognition of hypoglycemia. Smolensk Medical Almanac. 2021. 3. 13-16. in Russian.

<sup>1</sup>Четверяков А.В., <sup>2</sup>Крюкова В.В., <sup>2</sup>Цепелев В.Л.  
**РОЛЬ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ФОРМИРОВАНИИ  
 ОПУХОЛЕВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ  
 СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

<sup>1</sup>Государственное учреждение здравоохранения «Краевой онкологический диспансер» г. Читы,  
 672000, г. Чита, ул. Ленинградская 104;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
 «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 а

**Резюме.** В обзоре обобщены данные литературы о вкладе иммунных контрольных точек в развитие опухолевой иммуносупрессии у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Описана молекулярная характеристика иммунных контрольных точек, а также особое внимание уделено иммунотерапии рака, основанной на блокировании иммунных контрольных точек.

**Ключевые слова:** злокачественная опухоль, иммунные контрольные точки, канцерогенез, опухолевая иммуносупрессия

<sup>1</sup>Chetveryakov A.V., <sup>2</sup>Krykova V.V., <sup>2</sup>Tsepelev V.L.  
**THE ROLE OF THE IMMUNE CONTROL POINTS IN THE GENERATION OF  
 IMMUNOSUPPRESSION OF TUMOR IN PATIENTS WITH CANCER**

<sup>1</sup>Regional Oncology Dispensary, 104 Leningradskaya str., Chita, Russia; 672000;

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia; 672000

**Summary.** The review summarizes literature data about role of immune control points to the development of immunosuppression in patients with cancer. The molecular characteristics of immune control points are described, and special attention is paid to the cancer immunotherapy based on blocking immune control points.

**Key words:** cancer, immune control points, carcinogenesis, immunosuppression of tumor

Иммунная система играет важную роль в обнаружении и уничтожении опухолевых клеток. Однако злокачественные клетки способны «ускользнуть» от иммунного ответа, изменяя свои характеристики или манипулируя клетками в своем окружении [1]. Эти механизмы уклонения представляют особую область интереса и берут своё начало из концепции иммунного редактирования, положения которой начали высказываться в 1950-х годах [1]. Концепция, согласно которой иммунная система способна обнаруживать и уничтожать опухолевые клетки, была разработана независимо друг от друга учеными М. Brunet и L. Thomas [2, 3]. Первым серьезным толчком в раскрытии механизмов «ускользания» атипичных клеток от иммунного надзора стало открытие и описание различных типов Т- и В-лимфоцитов в 1960-х годах [4]. Были определены ключевые роли В-клеток и Т-клеток в иммунном ответе. Выполнено детальное изучение поверхности В- и Т-лимфоцитов, что привело к обнаружению разнообразных поверхностных белков и дополнительных молекул, которые играют существенную роль в регулировании иммунного ответа [5]. Позже был открыт и изучен мембранный белок CD28, который участвует в стимуляции и активации Т-клеток [6].

Исследования, связанные с изучением рецепторов, влияющих на активацию или угнетение иммунного ответа при различных патологических процессах, были продолжены учеными Brunet и Linsley в 1980-х годах. В 1987 году группа американских ученых во главе с Джеймсом Эллисоном обнаружила на поверхности Т-лимфоцитов интегральный белок CTLA-4, а также установила его способность негативно влиять на активность клеток иммунной системы, в особенности на Т-клеточный иммунный ответ [7]. Отрицательное регулирование CTLA-4 было доказано при изучении антигенпрезентирующих клеток (АПК) с высокой экспрессией лиганда В7, пула Т-лимфоцитов с высокой экспрессией CD28 и растворимой формы CTLA-4, которая препятствовала взаимодействию CD28 и В7, что опосредовало истощение Т-лимфоцитов.

В 1992 году японский иммунолог Тасуку Хондзэ при изучении Т-лимфоцитов выявил еще один интегральный белок – PD-1. Позже в 1999 году были опубликованы данные исследований японского ученого Н. Nishimura, которые подробно описывали функции PD-1 [6]. В 2018 году Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ были удостоены Нобелевской премии за вклад в развитие иммунологии. Эти открытия стали революцией в иммунологии и иммунотерапии злокачественных опухолей. Было введено новое понятие – иммунные контрольные точки (ИКТ, immune control points), которые включают в себя ряд ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул, образующих многофункциональную систему регуляции иммунных процессов, направленную на предотвращение повреждения собственных тканей активированными клетками иммунитета [6].

Наибольший интерес вызывает тот факт, что ИКТ активно участвуют в «ускользании» опухолевых клеток от иммунного надзора. Поэтому был пересмотрен и дополнен процесс иммунного редактирования, который условно разделили на три фазы: элиминация (elimination), равновесие (equilibrium) и уклонение (escape). В фазу элиминации происходит разрушение опухолевых клеток врожденной иммунной системой и представление их антигенных структур АПК и Т-лимфоцитам. Фаза равновесия наступает, когда опухолевые клетки «выживают» после стадии элиминации, но не способны прогрессировать, так как любая активность приведет к конфликту с иммунной системой. Стадия уклонения или ускользания наступает, когда количество опухолевых клеток начинает увеличиваться на фоне потери контроля иммунной системой.

Раковые клетки экспрессируют на своей поверхности ряд рецепторов, которые способны взаимодействовать с ИКТ на поверхности Т-клеток, что приводит к ингибированию иммунного ответа [8]. В 1996 г. ученые Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. сообщили, что применение моноклональных антител, блокирующих CTLA-4, способствуют регрессии опухоли на мышинных моделях [6]. Эти препараты стали известны как ингибиторы иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICIs). Вышеописанные лекарственные средства обладают мощным терапевтическим эффектом, однако число локализаций опухоли для применения этих препаратов ограничено. Также исследования последних лет не способны раскрыть все особенности канцерогенеза, основанного на ИКТ при различных локализациях, и требуют дальнейшего изучения. Особое внимание в изучении заслуживают нозологические единицы, занимающие ведущие места в структуре заболеваемости онкологических пациентов, такие как колоректальный рак, рак легкого и молочной железы [9].

**Цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) и его лиганд (B7-2).** Цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA-4, CD152) – это трансмембранный гликопротеин, который является одной из иммунных контрольных точек и экспрессируется преимущественно на поверхности CD4+ и CD8+Т-клеток. Белок CTLA-4 состоит из 223 аминокислот, принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, структура включает в себя внеклеточную часть, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. Лигандами к CTLA-4 являются B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), которые экспрессируются преимущественно антигенпрезентирующими клетками (АПК, antigen-presenting cell), а также опухолевыми клетками. Лиганд B7-2 – мембранный белок, принадлежащий к семейству иммуноглобулинов, его можно обнаружить на АПК, дендритных клетках, макрофагах и активированных В-лимфоцитах [10].

Белок CTLA-4 – это ингибирующая молекула, которая контролирует активность Т-клеточного иммунитета и является важнейшим регулятором иммунного ответа в целом. Конкуренционное взаимодействие CTLA-4 со своими лигандами является важным и общепринятым механизмом в регулировании деятельности Т-клеток. Наряду с CTLA-4 существует молекула CD28, которая схожа по структуре с CTLA-4, но отвечает за стимуляцию и активацию Т-клеток. Белок CTLA-4 выигрывает у CD28 конкуренцию за взаимодействие с лигандами [11]. Это происходит из-за константы аффинности CTLA-4 и CD28 к B7-1 и B7-2. Молекула CTLA-4 связывается с молекулой CD80 и CD86 в 16 раз сильнее, чем CD28. Механизм ингибирующей иммунной регуляции осуществляется при взаимодействии CTLA-4 с лигандами B7-1 или B7-2, которые находятся на поверхности АПК или опухолевой клетки. Угнетение активности Т-клеточного иммунного ответа происходит благодаря сигналам, исходящим из цитоплазматического домена CTLA-4 [12]. Однако, несмотря на проведенные

исследования, механизмы, которые индуцируются цитоплазматическим доменом, остаются до конца неизученными. Известно, что цитоплазматический домен CTLA-4 состоит из 36 аминокислот и имеет четыре основных функциональных мотива: лизин, тирозин-201, пролин и тирозин-29. Тирозиновые мотивы были изучены больше других. Оба мотива связываются с внутриклеточными белками Т-клеток, такими как фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) и фосфатаза, имеющими домен SH2, и инициируют дальнейшее развитие сигнального каскада истощения Т-лимфоцитов [10, 11].

Изучение свойств и функций CTLA-4 позволило рассмотреть эту молекулу как терапевтическую мишень в лечении рака. Джеймс Эллисон и его коллеги изучили применение моноклональных антител к CTLA-4 на мышинных моделях с трансплантированной фибросаркомой и раком толстой кишки [13]. Было установлено, что блокирование CTLA-4 способствует регрессии опухолевого очага. Однако гетерогенность различных локализаций рака показала противоречивые результаты. После эффективного применения моноклональных антител к CTLA-4 на мышинных моделях было анонсировано несколько крупных исследований эффективности блокирования CTLA-4 у пациентов с меланомой и раком молочной железы. Применение моноклональных антител к CTLA-4 оказалось эффективным в клинических испытаниях у пациентов с нерезектабельной формой меланомы III и IV стадий. Применение препарата опосредовало выраженный некроз опухолевого очага и уменьшение его размеров, также было отмечено увеличение общей выживаемости пациентов на 3 месяца. При изучении долгосрочных данных было отмечено, что у 22% больных общая выживаемость составила более 3 лет [14, 15]. В 2011 году моноклональные антитела к CTLA-4 (ипилиумаб, ниволумаб) были одобрены управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств на территории США (U.S., Food and Drug Administration, FDA) и включены в линии иммунотерапевтического лечения пациентов с меланомой и раком молочной железы [15]. Ингибирование CTLA-4 усиливает ответ Т-клеток на связанные с опухолью антигены. Большое количество антигенов на поверхности опухолевых клеток способствует выраженному Т-клеточному ответу. На мышинных моделях было отмечено истощение регуляторных Т-клеток и смещения баланса от иммуносупрессии к активации. Однако это явление требует дальнейшего изучения.

Особое внимание заслуживает уровень CTLA-4 в сыворотке крови и ткани новообразования при различных локализациях рака. Также важно, какая популяция Т-лимфоцитов активно экспрессирует данную молекулу. В исследовании Bagbudar S. (2022) детально изучен количественный состав Т-клеток (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) в ткани опухоли у пациентов с меланомой, а также экспрессия CTLA-4 на этих Т-лимфоцитах. Результаты исследования показывают, что высокое количество TILs с выраженной экспрессией CTLA-4 имеет корреляционную связь с благоприятным исходом у пациентов, которые получали моноклональные антитела к CTLA-4 [16].

При исследовании белка CTLA-4 у больных раком молочной железы, особое внимание было уделено концентрации этой молекулы в сыворотке крови и ткани опухоли. Отмечалось увеличение уровня CTLA-4 в сыворотке крови в 7 раз в сравнении с контрольной группой. В ткани опухоли исследуемый белок также превышал показатели группы контроля [17, 18]. Ряд других исследований показал, что высокая концентрация CTLA-4 в ткани новообразования (рак молочной железы, меланома) ответственна за создание среды, которая способствует предотвращению элиминации клеток рака. При изучении уровня CTLA-4, PD-1 и TIM-3 в ткани опухоли при раке молочной железы именно значения CTLA-4 преобладали над остальными, поэтому было выдвинуто предположение, что сигнальный путь через белок CTLA-4 является основным в канцерогенезе при раке молочной железы [16].

Белок CTLA-4 является важной ко-ингибирующей молекулой. Дальнейшее изучение экспрессии CTLA-4 на различных Т-лимфоцитах, а также сигнальных механизмов цитоплазматического домена внутри Т-лимфоцита позволит более эффективно воздействовать на эту «мишень».

**Белок запрограммированной клеточной гибели (PD-1) и его лиганд PD-L1.** Белок запрограммированной клеточной гибели (Programmed cell death-1, PD-1, CD279) – мембранный рецептор, который является ко-ингибирующей иммунной контрольной точкой [19]. Роль PD-1 заключается в регулировании Т-клеточного ответа путем угнетения эффекторных функций Т-лимфоцитов (цитотоксичность, секреция цитокинов) и их пролиферации. Мембранный белок PD-1 состоит из 268

аминокислот. Структура PD-1 представлена тремя доменами: внеклеточным иммуноглобулиноподобным доменом V-типа (extracellular), трансмембранным (helical) и внутриклеточным (cytoplasmic). Экспрессия PD-1 отмечается на В-клетках, моноцитах, естественных киллерах (natural killer cells, NKs), дендритных клетках (dendritic cells, DCs) и активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах [19]. Для реализации своих функций PD-1 взаимодействует со своими лигандами PD-L1 (Programmed cell death ligand 1, B7-H1, CD274) и PD-L2 (Programmed cell death ligand 2, B7-DC, CD273). Экспрессия PD-L1 отмечается на поверхности лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Лиганд PD-L2 экспрессируется только на макрофагах и дендритных клетках. В 2002 году была обнаружена экспрессия рецептора PD-L1 на поверхности опухолей. Это подтвердило вовлечение PD-1 в процесс «ускользания» злокачественных клеток от иммунного надзора [19].

Взаимодействие PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 запускает процесс апоптоза CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов. Осуществление этого процесса происходит через тирозин-фосфатазу SHP 1 и 2 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase). Последняя ингибирует сигнальный путь PI3K (Phosphoinositide 3-kinases)/Akt, а также угнетает передачу сигналов Т-клеточного рецептора [20]. Кроме сигнального пути PI3K существует связь между сигнальным путём MAPK (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) и осью PD-1/PD-L1. Сигнальный путь MAPK регулирует пролиферацию, дифференцировку и гибель многих клеток, в том числе и Т-лимфоцитов. Включает в себя ряд других сигнальных путей: ERK (Extracellular signal-regulated kinase), ERK-5 (Extracellular signal-regulated kinase 5), JNK (C-Jun N-terminal kinase) и p-38 (Mitogen-activated protein kinases) [21]. В исследованиях T.S. Stutvoet показано, что ингибирование сигнального пути MAPK препятствует экспрессии эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF) и IFN-гамма-индуцированной мРНК гена CD274, а также самого белка PD-L1 [21]. Кроме этого, в исследованиях Jalali S. отмечена связь между блокированием PD-L1 и низкой экспрессией белков, относящихся к сигнальному каскаду MAPK в клетках лимфомы Ходжкина. При использовании моноклональных антител против PD-L1 отмечено снижение p-38 и p-ERK в клетках лимфомы Ходжкина [22]. Была выявлена связь между сигнальным путем JAK-STAT и экспрессией PD-L1. Сигнальный путь JAK-STAT является ключевым регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции, апоптоза и передачи этих сигналов в ядро клетки с последующей активацией процессов клеточного деления и дифференцировки клеток [23]. В исследованиях учёного Toshifumi показано, что AG490, который является ингибитором JAK2 (один из белков сигнального пути JAK-STAT), подавляет повышенную экспрессию PD-L1 как на уровне мРНК, так и на уровне самого белка [24]. Эти результаты подтверждают, что путь JAK-STAT участвует в регуляции экспрессии PD-L1.

Молекулярная характеристика, а также большое количество сигнальных путей, которые зависят от оси PD-1/PD-L1, требуют изучения экспрессии белка PD-1 на различных Т-клетках. При детальном изучении ткани опухоли особое внимание уделяется Т-лимфоцитам (TILs). В исследованиях микроокружения опухоли у пациентов с меланомой отмечается высокая экспрессия PD-1 на Т-клетках, что подтверждает роль PD-1 в канцерогенезе. Именно препараты, основанные на блокировании оси PD-1/PD-L1, включены в первую линию лечения пациентов с меланомой, что значительно продлевает их жизнь [20]. В исследованиях, которые посвящены изучению оси PD-1/PD-L1 у пациентов с раком лёгкого особое внимание уделено концентрации PD-L1 в ткани новообразования. Несколько проведенных исследований (программа KEYNOTE) показывают высокую экспрессию PD-L1 на поверхности злокачественных клеток, поэтому FDA в ускоренном режиме одобрило применение моноклональных антител, блокирующих PD-L1. Включение этих препаратов в линию лечения пациентов с раком лёгкого демонстрирует увеличение общей выживаемости больных. Ещё одной важной особенностью является снижение количества CD8<sup>+</sup>Т-клеток в ткани новообразования у пациентов с раком лёгкого на фоне высокой экспрессии PD-L1 на клетках опухоли. Эти данные свидетельствуют о вовлечении оси PD-1/PD-L1 в канцерогенез рака лёгкого путём формирования иммуносупрессивной среды и снижения активности цитотоксических лимфоцитов [24]. В 2022 году опубликованы данные мета-анализа применения ингибиторов оси PD-1/PD-L1 у пациентов с колоректальным раком. Блокирование взаимодействия PD-1 со своим лигандом в целом оказывает положительное влияние на лечение пациентов с запущенными

формами KPP, но не является ведущим звеном в патогенезе рака толстой кишки [25].

**Белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3) и его лиганд Galectin-9.** Мембранный белок TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) является трансмембранным белком I типа и ко-ингибирующей иммунной контрольной точкой. Функция TIM-3 заключается в снижении иммунного ответа путем истощения CD8+Т-лимфоцитов. Белок TIM-3 состоит из внеклеточного иммуноглобулиноподобного домена V-типа, в котором содержится 6 цистеиновых мотивов, отвечающих за высокую вариативность домена. Эта вариативность обусловлена наличием уникального связывающего кармана (FG-CC), благодаря чему белок TIM-3 способен взаимодействовать с лигандами, которых в настоящее время известно четыре. Также белок TIM-3 состоит из трансмембранного муцинового домена и внутриклеточного цитоплазматического хвоста, на котором находится Bat3 (HLA-b, связанный транскрипт 3) и остатки тирозина. Экспрессия TIM-3 отмечается на Т-лимфоцитах, NK-клетках и АПК [26]. Молекула TIM-3 имеет четыре лиганда: Galectin-9, который активно экспрессируется на опухолевых клетках, Phosphatidylserine (PtdSer), HMGB1 (High mobility group protein B1), и Seacam-1 (Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1). Взаимодействие TIM-3 и его лигандов опосредует повышение концентрации ионов кальция внутри Т-клетки. Концентрация ионов кальция инициирует процессы фосфорилирования тирозиновых остатков на внутриклеточной части TIM-3, что приводит к отрыву Bat3 от внутриклеточной части TIM-3. Отрыв Bat3 ингибирует TCR-сигналинг и усиливает иммунную супрессию путём истощения CD8+Т-лимфоцитов [27]. Высокая экспрессия TIM-3 на Т-клетках определяется у пациентов с меланомой, раком желудка, В-клеточной неходжкинской лимфомой [27].

Недавние исследования показали, что высокий уровень белка TIM-3 зарегистрирован в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с меланомой. К тому же при анализе поверхности Т-лимфоцитов в ткани опухоли отмечалась высокая экспрессия TIM-3 на цитотоксических лимфоцитах, что коррелирует с истощением CD8+Т-клеток. Изучение микроокружения опухоли показало низкий уровень цитокинов и хемокинов, продуцируемых этим пулом Т-клеток [28]. Применение моноклональных антител к TIM-3 на мышинных моделях привело к получению интересных эффектов. На модели с аденокарциномой толстой кишки в комбинации с моноклональными антителами к PD-1 был зафиксирован выраженный регресс новообразования. Применение данной комбинации препаратов было обусловлено высоким уровнем экспрессии этих ИКТ на пуле CD8+Т-клеток. Было произведено сравнение полученных данных с моделями рака молочной железы, где также были получены данные о высокой экспрессии TIM-3 и PD-1. К тому же изучаемый пул Т-клеток в исследовании был распределен на различные субпопуляции (наивные, клетки эффекторной и центральной памяти, TEMRA) [28]. При применении препарата на лабораторных мышах с раком предстательной железы отмечалось уменьшение размеров опухоли [29].

В исследовании Pagliano O. изучали блокирование TIM-3 на мышинных моделях с раком яичников, к тому же была выполнена сопутствующая активация CD137 (4-1BB). Внутри брюшной полости была имплантирована опухоль, также внутри брюшной полости вводили моноклональные антитела к TIM-3. Особое внимание уделялось общей выживаемости мышей и составу опухолевой ткани. В 60% случаев была замечена регрессия опухолевой ткани до полного ее исчезновения и отсутствие рецидива в течение трёх месяцев. Также было отмечено увеличение количества CD4+ и CD8+Т-клеток. Установлено, что совместная блокада TIM-3 и активация CD137 оказывают выраженное действие [30]. В настоящее время ведется исследование моноклонального антитела к TIM-3 (INCAGN02390) в группе пациенток с раком яичников. Другим зарегистрированным исследованием, в которое включены 219 больных с различными локализациями рака, является клиническое изучение препарата MBG453 (гуманизированное антитело к TIM-3) [31].

Повышенный уровень белка TIM-3 в ткани опухоли коррелировал с прогрессированием заболевания и ранним метастазированием у пациентов с раком желудка и В-клеточной лимфомой. В исследованиях, посвященных изучению роли TIM-3 в прогрессировании В-клеточной лимфомы, показано, что CD4+ и CD8+ Т-клетки с повышенной экспрессией TIM-3 на поверхности проявляют пониженную способность к пролиферации в ответ на активацию TCR. Кроме того, у этих популяций клеток была отмечена низкая продукция цитокинов [26]. Эти результаты подтверждают роль TIM-3 в ингибировании Т-клеточного

иммунного ответа и неблагоприятном влиянии на прогноз заболевания у пациентов. В другом исследовании отмечался высокий уровень TIM-3 на поверхности NK-клеток у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой. Высокая концентрация TIM-3 также коррелировала с поздней стадией заболевания, что послужило предположением о роли TIM-3 в ингибировании Т-клеточного иммунного ответа. В данных международного института противоопухолевых исследований (Нью-Джерси, США), опубликованных в 2021 году, высказывается предположение, что рецептор TIM-3 снижает функцию Т-клеток в микроокружении опухоли при КРР, что возможно является патогенетическим звеном роста и прогрессирования рака этой локализации [31].

В настоящее время белок TIM-3 признан отрицательным регулятором противоопухолевого иммунного ответа. Это делает его идеальной мишенью для иммунотерапии. Выявление определённых популяций Т-клеток, которые активно экспрессируют данный белок, обеспечит избирательную терапию, что позволит избежать системной токсичности. Концентрация этой молекулы в ткани опухоли и сыворотке крови при различных локализациях требует изучения.

**Ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3).** Ген активации лимфоцитов-3 (Lymphocyte-activation gene 3, LAG-3, CD223) – это мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, который был открыт в 1990 году и является ко-ингибирующей иммунной контрольной точкой. Основная функция LAG-3 заключается в подавлении активности Т-лимфоцитов и снижении секреции цитокинов [32]. Отмечено, что LAG-3 эффективно предупреждает развитие аутоиммунных реакций. Молекулярная структура LAG-3 представлена внеклеточной частью, трансмембранным доменом и цитоплазматическим хвостом. Внутриклеточная часть или цитоплазматический хвост имеет уникальную структуру и состоит из трёх доменов [32]. Первый состоит из аминокислоты серина, второй представлен уникальным мотивом KIEELE, третий – глутаминовым повтором пролина. Именно мотив KIEELE препятствует переходу Т-клеток в S-фазу, в которой происходит репликация ДНК, следовательно, количество Т-клеток снижается [33]. Экспрессия LAG-3 отмечается на поверхности различных TILs, активированных CD4+ и CD8+Т-клетках, регуляторных Т-лимфоцитах (Tregs), NK-клетках и дендритных клетках. Отмечается, что LAG-3 имеет близкое родство с белком CD4 благодаря схожим аминокислотным составам. Белок LAG-3 взаимодействует с главным комплексом гистосовместимости-II (Major histocompatibility complex-II, MHC-II) [150]. Функции LAG-3 осуществляются, когда происходит взаимодействие LAG-3 с MHC-II на поверхности антигенпрезентирующих клеток, что исключает взаимодействие Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с MHC-II и приводит к подавлению активации Т-клеток [33]. Однако рецептор MHC-I на поверхности опухолевых клеток используется для взаимодействия с LAG-3 и осуществления «ускользания» от иммунного ответа [33]. Точный механизм передачи сигналов, опосредуемых LAG-3 до конца не изучен. Высокая экспрессия LAG-3 на Т-клетках способствует выживанию клеток меланомы благодаря сигнальным путям MAPK/ERK и PI3K/AKT [33]. Экспрессирующие LAG-3 на своей поверхности Tregs способны косвенно ингибировать дендритные клетки (DCs) через мотив ITAM [32]. Однако последние исследования показали, что в некоторых случаях модулирование иммунного ответа происходит без участия MHC-I, это стало причиной поиска дополнительных лигандов к LAG-3. Полученные данные указывают на наличие еще 2 лигандов к LAG-3 – это Galectin-3 и LSECtin. Взаимодействие с последним опосредует снижение уровня IFN-у активированными Т-клетками [33].

Известно, что TILs являются важным компонентом микроокружения опухоли, которое состоит из CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов, Tregs, NK-клеток, В-клеток, макрофагов и дендритных клеток [34]. Высокий уровень LAG-3 на поверхности CD4+Т-клеток опосредует снижение уровня выделяемых ими цитокинов, таких как IL-2, IL-7, IL-12 и IFN-у. Благодаря LAG-3 подавляется эффекторная функция CD8+Т-лимфоцитов, снижается пролиферация NK-клеток и подавляется активация DCs [35]. В клинических испытаниях установлена повышенная концентрация LAG-3 в ткани опухоли у пациентов с различными локализациями. Интересные сведения были показаны в исследовании уровня LAG-3 в ткани опухоли у пациентов со злокачественным новообразованием поджелудочной железы. Детально было изучено микроокружение опухоли и выявлено высокое количество TILs, на которых отмечалась высокая экспрессия LAG-3. Данные исследования указывают, что экспрессия LAG-3 свидетельствует об отрицательной прогностической роли у пациентов с раком поджелудочной железы, так как высокая

экспрессия коррелировала с поздней стадией заболевания и ранним метастазированием. К тому же, высокий уровень LAG-3 на поверхности Т-клеток, окружающих опухоль, может быть использован для взаимодействия белка LAG-3 и МНС на поверхности опухолевой клетки, что приводит к ингибированию Т-лимфоцитов.

В 2022 году исследовательская группа во главе с американским ученым Nicole E. James представила данные, свидетельствующие о потенциальной роли LAG-3 в патогенезе рака яичников. Фиксированные в парафине образцы ткани опухоли пациенток с раком яичников были изучены на предмет количества Treg в микроокружении опухоли. Известно, что Treg играют важную роль в патогенезе рака яичников. На поверхности регуляторных Т-клеток отмечалась высокая экспрессия LAG-3, что коррелировало с низкодифференцированной гистологической формой рака яичников. Однако высокая экспрессия LAG-3 на Treg связана с более длительной выживаемостью, что выглядит парадоксально [35]. В исследованиях Rhyner Agocs (2021) получены данные о высокой экспрессии LAG-3 на TILs в ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком (КРР) и корреляционной связи с низкой выживаемостью пациентов с раком толстой кишки. Было выдвинуто предположение об использовании LAG-3 как прогностического маркера [36]. Дальнейшее изучение роли LAG-3 в канцерогенезе при колоректальном раке продолжается.

**Белок-9 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (4-1BB).** Гликопротеин 4-1BB (TNF-receptor superfamily 9, TNSFR9, CD137) – это мембранный адаптерный белок, член суперсемейства TNF-рецепторов (Tumor necrosis factor receptors). Белок 4-1BB является иммунной контрольной точкой, оказывает ко-стимулирующее действие на активированные Т-лимфоциты, способствует их пролиферации и выживанию, также усиливает эффекторные функции CD8+Т-клеток. Для индукции данного белка требуется 24 часа. Экспрессия 4-1BB обнаружена на поверхности CD4+ и CD8+ Т-клеток, NK-клетках, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, регуляторных Т-клетках [37]. Для осуществления функций 4-1BB требуется взаимодействие со своим лигандом (4-1BBL), который экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, дендритных клетках [38]. Для передачи сигналов в клетку 4-1BB использует адаптерные белки (TRAFs), ассоциированные с суперсемейством TNF-рецепторов, вместе они формируют сигналосому (молекулярные сигнальные комплексы). Белки TRAFs взаимодействуют с 4-1BB только после активации последнего, действуют как каркасные белки. Благодаря особому домену в структуре они способны проникать в различные структуры готовой сигналосомы, тем самым модулируя активность комплекса. Стимулирование Т-клеток происходит при активации таких путей, как NF- $\kappa$ B1 и NF- $\kappa$ B2, c-Jun и p-38 [37, 38].

Белок 4-1BB стал важной молекулярной мишенью в иммунотерапии рака благодаря своей способности стимулировать противоопухолевый иммунный ответ [39]. Были разработаны антитела к 4-1BB, которые показывали выраженную противоопухолевую активность. Первые доклинические модели были основаны на трансплантируемой саркоме в мышинных моделях. Было показано, что стимулирование 4-1BB повышало активность Т-клеток в микроокружении опухоли [39]. Наряду с успешным применением монотерапии сообщалось о широком исследовании различных комбинаций с моноклональными антителами к PD-1 и CTLA-4. Эффективность применения комбинации с PD-1 исследовалась у пациентов с раком яичников и легких. Полученные данные свидетельствуют об увеличении времени выживаемости эффекторных Т-клеток в микроокружении опухоли [39]. Комбинацию с моноклональными антителами к CTLA-4 изучали на лабораторных мышах с меланомой. Наблюдали усиление противоопухолевого эффекта и уменьшение размеров первичного очага. Усиление противоопухолевого иммунитета подтверждали прижизненной микроскопией образцов ткани [40]. В настоящее время ведутся клинические исследования по подбору оптимальной дозы [40].

Свойства 4-1BB позволили использовать этот белок в адаптивной Т-клеточной терапии (cellular adoptive immune therapy), суть которой заключается в переносе Т-клеток, выращенных *in vitro* в организм пациента. Однако эффект такой терапии усиливается при использовании активирующих молекул, таких как 4-1BB. Применение адаптивной Т-клеточной терапии, основанной на активации 4-1BB показало высокую эффективность у пациентов с меланомой, раком яичников, мелкоклеточным раком легкого [39]. Первоначальные данные о тестировании таких препаратов стали показывать положительные результаты у пациентов с запущенными формами меланомы, но испытания были

остановлены из-за серьезных побочных эффектов, таких как гепатотоксичность. Комплексный анализ выявил, что развитие побочных явлений связано с дозой препарата (более 1 мг/кг). Уменьшение дозы препарата до 0,1 мг/кг и сочетание с моноклональными антителами к CTLA-4 и PD-1 показали лучшую переносимость и многообещающие клинические ответы у пациентов [41]. В работе Lian-sheng Cheng (2022) изучение эффективности стимуляции белка 4-1BB на мышинных моделях с колоректальным раком (КРР) продемонстрировало существенную противоопухолевую активность и послужило толчком для использования молекулы 4-1BB у пациентов с раком толстой кишки [42].

Таким образом, белок 4-1BB – это мощный ко-стимулирующий фактор при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Молекулярная характеристика показывает его неограниченные возможности в адаптации и модулировании иммунного ответа. Доклинические испытания это подтвердили, однако клинические исследования сопровождались развитием осложнений, что заставило пересмотреть стратегии воздействия на 4-1BB. В настоящее время комбинация с моноклональными антителами к CTLA-4 и PD-1 показывает многообещающие клинические результаты.

Развитие области иммунотерапии злокачественных новообразований сместило фокус с лечения первичного очага на изучение специфических биологических характеристик опухоли и их взаимодействие с иммунной системой человека. Изучение патогенетических механизмов, основанных на модулировании опухоли нормальных клеток иммунитета, позволит выявить специфичные рычаги воздействия при разных локализациях. В частности, чтобы успешно и эффективно воздействовать на злокачественные новообразования с высоким уровнем распространения и смертности (рак прямой кишки, рак легкого и молочной железы), требуется последовательное и глубокое изучение опухолевого микроокружения этих локализаций.

#### **Источник финансирования:**

Отсутствует

#### **Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу:**

Критерии авторства научной публикации:

Существенный вклад в научно-исследовательскую работу:

Четверяков А.В. – 40%

Крюкова В.В. – 40%

Цепелев В.Л. – 20%

Статья соответствует научной специальности – 3.3.3. Патологическая физиология

#### **Список литературы:**

1. Decker W. E. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Frontiers in immunology*. 2017. 8 (3). 829-835.
2. Burnet M. Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV Practical applications. *Br. Med. J.* 1957. 1. 841-847. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5023.841>.
3. Thomas L. Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. New York: Hober-Harper. 1959. 529-532.
4. Morales A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976. 116. 180-183. DOI: <https://doi.org/10.1016/S0022-5347>.
5. Choi A.H. From benchtop to bedside: a review of oncolytic virotherapy. *Biomedicines*. 2016. 4. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390.40300018>.
6. Krummel M.F. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.* 1995. 182 (2). 459-465. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.182.2.459>.
7. Eptaminitaki G.C. Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in Response and Resistance to Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy. *Cells*. 2021. 10 (12). 3313. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123313>.

8. Li F. Immune checkpoint inhibitors and cellular treatment for lymphoma immunotherapy. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021. 205(1). 1-11. DOI:<https://doi.org/10.1111/cei.13592>.
9. Lopez S.H. The gut wall's potential as a partner for precision oncology in immune checkpoint treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 2022. 1. 102406. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102406>.
10. Ghorbaninezhad F. CTLA-4 silencing in dendritic cells loaded with colorectal cancer cell lysate improves autologous T cell responses in vitro. *Front Immunol*. 2022. 13. 931316. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931316>.
11. Guo X.J. CTLA-4 Synergizes with PD1/PD-L1 in the Inhibitory Tumor Microenvironment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. // *Front Immunol*. 2021. 12. 705378. DOI:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705378>.
12. Borrie A.E. Lymphocyte-based cancer immunotherapeutics. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol*. 2018. 341. 201-276. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.010>.
13. Cohen E.E.W. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019. 7 (1). 1-31. DOI:<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0662-5>.
14. Korman A.J. The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022. 21 (7). 509-528. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00345-8>.
15. Moschos S.J. Melanoma Brain Metastases: An Update on the Use of Immune Checkpoint Inhibitors and Molecularly Targeted Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2022. 23 (4). 523-545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00678-z>.
16. Bagbudar S. Prognostic Implications of Immune Infiltrates in the Breast Cancer Microenvironment: The Role of Expressions of CTLA-4, PD-1, and LAG-3. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2022. 30 (2). 99-107. DOI:<https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000978>.
17. Lin H.J. Breast cancer tumor microenvironment and molecular aberrations hijack tumoricidal immunity. *Cancers*. 2022. 14 (2). 285. DOI:<https://doi.org/10.3390/cancers14020285>.
18. Rowshanravan B. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018. 131(1). 58-67. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>.
19. Li X. Liposomal Co-delivery of PD-L1 siRNA/Anemoside B4 for Enhanced Combinational Immunotherapeutic Effect. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2022. 14(25). 28439-28454. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c01123>.
20. Andrieu G.P. BET protein targeting suppresses the PD-1/PD-L1 pathway in triple-negative breast cancer and elicits anti-tumor immune response. *Cancer letters*. 2019. 465. 45-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.08.013>.
21. Doi T. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017. 37. 1545-1554. DOI:<https://doi.org/10.3892/or.2017.5399>.
22. Jalali S. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019. 9 (22). DOI:<https://doi.org/10.1038/s41408-019-0185-9>.
23. Peng Q. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018. 15. 1379-1388. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7491>.
24. Stutvoet T.S. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J. Pathol*. 2019. 249. 52-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5280>.
25. Zhang X. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022. 20 (1). 1-13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02549-7>.
26. Zeidan A.M. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021. 21 (5). 523-534. DOI:<https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1865814>.
27. Li G. LncRNA DLEU2 is activated by STAT1 and induces gastric cancer development via targeting miR-23b-3p/NOTCH2 axis and Notch signaling pathway. *Life Sci*. 2021. 277. 119419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119419>.
28. Philip M. CD8+ T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2022. 22(4). 209-223. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3>.

29. Gowan C.C. The Combination of TIM3 - Based Checkpoint Blockade and Oncolytic Virotherapy Regresses Established Solid Tumors. *Journal of Immunotherapy*. 2023. 46 (1). 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000444>.
30. Pagliano O. Tim-3 mediates T cell trogocytosis to limit antitumor immunity. *The Journal of clinical investigation*. 2022. 132 (9). e152864. DOI:10.3390/biomedicines10112826.
31. Curigliano G. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021. 27 (13). 3620-3629. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4746>.
32. Long L. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer*. 2018. 9 (6). 176-189. DOI:<https://doi.org/10.18632/genesandcancer.180>.
33. Garrido F. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2016. 39. 44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.12.007>.
34. Guy C. LAG3 associates with TCR-CD3 complexes and suppresses signaling by driving co-receptor-Lck dissociation. *Nature Immunology*. 2022. 23 (5). 757-767. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41590-022-01176-4>.
35. Jonkman T.H. Functional genomics analysis identifies T and NK cell activation as a driver of epigenetic clock progression. *Genome biology*. 2022. 23 (1). 1-21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02585-8>.
36. Rhyner Agocs G. LAG-3 Expression Predicts Outcome in Stage II Colon Cancer. *Journal of personalized medicine*. 2021. 11 (8).749. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11080749>.
37. Stirling E.R. Metabolic Implications of Immune Checkpoint Proteins in Cancer. *Cells*. 2022. 11 (1). 179. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010179>.
38. Upadhyaya P. Discovery and optimization of a synthetic class of Nectin-4-targeted CD137 agonists for immuno-oncology. 2022. 65 (14). 9858-9872. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00505>.
39. Meier S.L. Bystander T-cells in cancer immunology and therapy. *Nature Cancer*. 2022. 3 (2). 143-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00335-8>.
40. Gardner T.A. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012. 8. 534-539. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.19795>.
41. Cheng H. Emerging targets of immunotherapy in gynecologic cancer. *Onco Targets Ther*. 2020. 13. 11869-11882. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S282530>.
42. Wu J. Role of TNFSF9 bidirectional signal transduction in antitumor immunotherapy. *European Journal of Pharmacology*. 2022. 928. 175097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175097>.

## References:

1. Decker W.E. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Frontiers in immunology*. 2017. 8(3). 829-835.
2. Burnet M. Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV Practical applications. *Br Med J*. 1957. 1. 841-847. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5023.841>.
3. Thomas L. Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. New York: Hober-Harper. 1959. 529-532.
4. Morales A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976. 116. 180-183. DOI: <https://doi.org/10.1016/S0022-5347>.
5. Choi A.H. From benchtop to bedside: a review of oncolytic virotherapy. *Biomedicines*. 2016. 4. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390.40300018>.
6. Krummel M.F. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med*. 1995. 182(2). 459-465. DOI:<https://doi.org/10.1084/jem.182.2.459>.
7. Eptaminitaki G.C. Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in Response and Resistance to Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy. *Cells*. 2021. 10(12). 3313. DOI:<https://doi.org/10.3390/cells10123313>.

8. Li F. Immune checkpoint inhibitors and cellular treatment for lymphoma immunotherapy. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021. 205(1). 1-11. DOI:<https://doi.org/10.1111/cei.13592>.
9. Lopez S.H. The gut wall's potential as a partner for precision oncology in immune checkpoint treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 2022. 1. 102406. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102406>.
10. Ghorbaninezhad F. CTLA-4 silencing in dendritic cells loaded with colorectal cancer cell lysate improves autologous T cell responses in vitro. *Front Immunol*. 2022. 13. 931316. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931316>.
11. Guo X.J. CTLA-4 Synergizes with PD1/PD-L1 in the Inhibitory Tumor Microenvironment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. // *Front Immunol*. 2021. 12. 705378. DOI:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705378>.
12. Borrie A.E. Lymphocyte-based cancer immunotherapeutics. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol*. 2018. 341. 201-276. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.010>.
13. Cohen E.E.W. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019. 7(1). 1-31. DOI:<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0662-5>.
14. Korman A.J. The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022. 21(7). 509-528. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00345-8>.
15. Moschos S.J. Melanoma Brain Metastases: An Update on the Use of Immune Checkpoint Inhibitors and Molecularly Targeted Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2022. 23(4). 523-545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00678-z>.
16. Bagbudar S. Prognostic Implications of Immune Infiltrates in the Breast Cancer Microenvironment: The Role of Expressions of CTLA-4, PD-1, and LAG-3. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2022. 30(2). 99-107. DOI:<https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000978>.
17. Lin H.J. Breast cancer tumor microenvironment and molecular aberrations hijack tumoricidal immunity. *Cancers*. 2022. 14(2). 285. DOI:<https://doi.org/10.3390/cancers14020285>.
18. Rowshanravan B. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018. 131(1). 58-67. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>.
19. Li X. Liposomal Co-delivery of PD-L1 siRNA/Anemoside B4 for Enhanced Combinational Immunotherapeutic Effect. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2022. 14(25). 28439-28454. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c01123>.
20. Andrieu G.P. BET protein targeting suppresses the PD-1/PD-L1 pathway in triple-negative breast cancer and elicits anti-tumor immune response. *Cancer letters*. 2019. 465. 45-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.08.013>.
21. Doi T. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017. 37. 1545-1554. DOI:<https://doi.org/10.3892/or.2017.5399>.
22. Jalali S. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019. 9(22). DOI:<https://doi.org/10.1038/s41408-019-0185-9>.
23. Peng Q. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018. 15. 1379-1388. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7491>.
24. Stutvoet T.S. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol*. 2019. 249. 52-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5280>.
25. Zhang X. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022. 20(1). 1-13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02549-7>.
26. Zeidan A.M. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021. 21(5). 523-534. DOI:<https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1865814>.
27. Li G. LncRNA DLEU2 is activated by STAT1 and induces gastric cancer development via targeting miR-23b-3p/NOTCH2 axis and Notch signaling pathway. *Life Sci*. 2021. 277. 119419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119419>.
28. Philip M. CD8+ T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2022. 22(4). 209-223. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3>.

29. Gowan C.C. The Combination of TIM3 - Based Checkpoint Blockade and Oncolytic Virotherapy Regresses Established Solid Tumors. *Journal of Immunotherapy*. 2023. 46(1). 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000444>.
30. Pagliano O. Tim-3 mediates T cell trogocytosis to limit antitumor immunity. *The Journal of clinical investigation*. 2022. 132(9). e152864. DOI: [10.3390/biomedicines10112826](https://doi.org/10.3390/biomedicines10112826).
31. Curigliano G. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spatalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021. 27(13). 3620-3629. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4746>.
32. Long L. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer*. 2018. 9(6). 176-189. DOI: <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.180>.
33. Garrido F. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2016. 39. 44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.12.007>.
34. Guy C. LAG3 associates with TCR-CD3 complexes and suppresses signaling by driving co-receptor-Lck dissociation. *Nature Immunology*. 2022. 23(5). 757-767. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01176-4>.
35. Jonkman T.H. Functional genomics analysis identifies T and NK cell activation as a driver of epigenetic clock progression. *Genome biology*. 2022. 23(1). 1-21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02585-8>.
36. Rhyner Agocs G. LAG-3 Expression Predicts Outcome in Stage II Colon Cancer. *Journal of personalized medicine*. 2021. 11(8).749. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11080749>.
37. Stirling E.R. Metabolic Implications of Immune Checkpoint Proteins in Cancer. *Cells*. 2022. 11(1). 179. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010179>.
38. Upadhyaya P. Discovery and optimization of a synthetic class of Nectin-4-targeted CD137 agonists for immuno-oncology. 2022. 65(14). 9858-9872. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00505>.
39. Meier S.L. Bystander T-cells in cancer immunology and therapy. *Nature Cancer*. 2022. 3(2). 143-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00335-8>.
40. Gardner T.A. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012. 8. 534-539. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.19795>.
41. Cheng H. Emerging targets of immunotherapy in gynecologic cancer. *Onco Targets Ther*. 2020. 13. 11869-11882. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S282530>.
42. Wu J. Role of TNFSF9 bidirectional signal transduction in antitumor immunotherapy. *European Journal of Pharmacology*. 2022. 928. 175097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175097>.

<sup>1</sup>Шарипова А.С., <sup>1,2</sup>Курмангулов А.А., <sup>3</sup>Бойков В.А.

**ОБЗОР МЕТОДИК И ПРАКТИК ВНЕДРЕНИЯ РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕГО МЕТОДА ОБСЛУЖИВАНИЯ ОБОРУДОВАНИЯ В СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54;*

<sup>2</sup>*Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111;*

<sup>3</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2*

*В статье представлен обзор данных научной литературы о применении одного из основных методов бережливого производства – всеобщего обслуживания оборудования, рассматриваемого в специализированных иностранных источниках под аббревиатурой TPM – Total Productive Maintenance. В основе обзора лежат результаты экспериментальных и теоретических работ отечественных и зарубежных авторов за последние 20 лет. Выявлены потенциальные проблемы и риски внедрения всеобщего обслуживания оборудования в систему здравоохранения, а также определены возможности метода в рамках повышения эффективности функционирования медицинских организаций различных форм собственности.*

**Ключевые слова:** TPM, бережливые технологии, ресурсосберегающие технологии, эффективность, 5С, всеобщий уход за оборудованием, коэффициент общей эффективности оборудования, информационные технологии

<sup>1</sup>Sharipova A.S., <sup>1,2</sup>Kurmangulov A.A., <sup>3</sup>Boykov V.A.

**OVERVIEW OF METHODOLOGIES AND PRACTICES FOR INTRODUCING TOTAL PRODUCTIVE MAINTENANCE IN HEALTHCARE SYSTEM**

<sup>1</sup>*Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russia, 625023;*

<sup>2</sup>*Tyumen Cardiology Research Center – a branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111 Melnikaite Str., Tyumen, Russia, 625026;*

<sup>3</sup>*Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt str., Tomsk, Russia, 634050*

*The article provides a review of scientific literature data on the application of one of the main methods of lean production – Total Productive Maintenance (TPM). The review is based on the results of experimental and theoretical work by domestic and foreign authors over the past 20 years. Possible problems and risks of introducing universal equipment maintenance into the healthcare system have been identified, and the possibilities of the method in improving the efficiency of the functioning of medical organizations of various forms of ownership have been identified.*

**Keywords:** TPM, lean technologies, resource-saving technologies, equipment effectiveness, 5S, Total Productive Maintenance, Overall Equipment Effectiveness, information technology

Проблема недостаточной эффективности использования медицинского оборудования актуальна как в России, так и в других государствах [1-3]. Исследование, проведенное международной командой исследователей в 2015-2017 годах, показало, что до 50-70% оборудование клиник в развитых странах либо полностью простаивает, либо не функционирует в должном объеме [4]. К ключевым причинам простоев оборудования большинство экспертов относят отсутствие должного технического обслуживания, несовершенство системы планирования закупок запасных частей и комплектующих материалов, а также несвоевременную поставку деталей [3-6]. При этом в экспериментальных работах

доказано, что до 80% поломок медицинского оборудования могут быть предотвращены за счет своевременного проведения профилактических мероприятий – правильного технического обслуживания и корректной эксплуатации оборудования [2, 7].

В настоящее время существуют различные технологии, направленные на повышение эффективности использования оборудования, но наиболее широко данная тема обсуждается в бережливом производстве, нацеленном на минимизацию всех видов потерь и повышение ценности услуги или продукта [8]. С точки зрения данной управленческой концепции, поддержание медицинского оборудования в исправном рабочем состоянии при регулярной эксплуатации сказывается на качестве, безопасности и, самое главное, доступности медицинской помощи [9]. Поэтому представляется актуальным изучение возможностей внедрения технологий всеобщего обслуживания оборудования в систему здравоохранения Российской Федерации.

**Цель.** Провести зондовый анализ экспериментальных и теоретических работ в области внедрения всеобщего обслуживания оборудования в систему здравоохранения.

**Материалы и методы.** Методологическую основу работы составили общенаучные методы: эмпирический метод, синергетический метод, догматико-юридический метод, системно-правовой метод и метод интерполяции. Поиск научных публикаций осуществлялся в научных базах данных Scopus, MedLine, The Cochrane Library, Web of Science, eLibrary, а также методом прямого запроса в поисковых системах Яндекс и Google. Ограничение по временному параметру составило 20 лет. В качестве маркеров поиска были использованы следующие ключевые слова и словосочетания: «всеобщее обслуживание оборудования», «всеобщий уход за оборудованием», «автономное обслуживание оборудования», «всеобщая эксплуатационная система», «бережливое оборудование», «TPM», «простой оборудования», «комплексное профилактическое обслуживание», «комплексная система высококачественной работы оборудования» и др. Ключевые поисковые термины использовались как в комбинации, так и по отдельности с использованием логических операторов. Было отобрано 73 источника литературы, которые и стали предметом исследования; 26 источников литературы, соответствующих цели исследования и рамкам выбранной области повествования, представлены в настоящей работе.

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на наличие устоявшегося понятия всеобщего обслуживания оборудования, в российской научной среде используются и другие определения данного метода бережливого производства: всеобщий уход за оборудованием, автономное обслуживание оборудования, всеобщая эксплуатационная система и др. [6, 7]. В то же время в специализированных иностранных источниках в подавляющем большинстве случаев всеобщее обслуживание оборудования рассматривается под аббревиатурой TPM – Total Productive Maintenance [2, 10].

Всеобщее обслуживание оборудования в различных отраслях, в том числе и в здравоохранении, в качестве ресурсосберегающей технологии активно изучают как зарубежные, так и отечественные авторы. При этом проведенный литературный анализ показал, что возможности всеобщего обслуживания оборудования как метода бережливого производства для устранения потерь в системе здравоохранения рассматриваются исключительно в теоретической плоскости без проведения каких-либо оценочных или экспериментальных исследований по определению эффективности предлагаемых решений [2-4, 7].

Из-за отсутствия утвержденной единой методики внедрения всеобщего обслуживания оборудования во многих публикациях внимание исследователей сконцентрировано на представлении и апробировании либо известных алгоритмов, либо авторских интерпретаций существующих методик, либо полностью оригинальных операционных процедур внедрения данного метода бережливого производства. Так, Князюк Н.Ф. в статье «Перспективы внедрения TPM в здравоохранении» (2011 г.) рассмотрела возможности внедрения всеобщего ухода за оборудованием на примере иркутского диагностического центра [6]. На первых этапах автор предложила разработать электронную систему технического обслуживания и ремонта оборудования, состоящую из трех элементов: электронные заявки на устранение неисправностей оборудования для инженерно-технического отдела, план профилактических работ и анализ аварийных ситуаций. В статье показана модель внедрения всеобщего обслуживания оборудования в конкретную медицинскую организацию и даны общие рекомендации по использованию метода в системе здравоохранения. В то же время в данной работе не представлена информация о том,

проводилась ли какая-либо оценка эффективности внедрения электронной системы технического обслуживания и ремонта оборудования.

В другой работе описаны результаты анализа текущего процесса организации технического ремонта и обслуживания медицинского оборудования [11]. Автор построил функциональную модель технического обслуживания, выполнил декомпозицию на подзадачи и обосновал необходимость разработки программного обеспечения.

Во многих публикациях всеобщее обслуживание оборудования рассматривается в проблемном ключе. Так, статья С.В. Нанинец, опубликованная в 2016 году, посвящена анализу существующих недостатков внедрения всеобщего обслуживания оборудования [12]. Исследователь акцентирует внимание на дефиците специалистов с компетенциями разработки эффективных планов поддержания функциональной способности оборудования и отсутствии системы обучения работников повышению производительности труда за счет внедрения ресурсосберегающих технологий. Также автор статьи отмечает часто допускаемые управленческие ошибки, когда участники трансформационных изменений ожидают быстрых результатов внедрения всеобщего обслуживания оборудования, а также необходимость вложения дополнительных материальных затрат и сложности в изменении корпоративной культуры работников к имеющемуся оборудованию. Несмотря на предлагаемые пути решения выявленных проблем, в статье не дается статистических данных, характеризующих изменения организации при решении существующих проблем предложенными способами. При этом представляется вполне перспективной высказанная автором идея о необходимости постоянной фиксации результатов и их сравнении, фотографировании визуальных улучшений, что, в конечном итоге, позволит создать и вести статистику поломок, простоев, а также объективно оценить результаты внедрения всеобщего обслуживания оборудования в деятельность медицинской организации.

В другой публикации все ограничивающие процесс внедрения всеобщего обслуживания оборудования факторы было предложено разделить на внешние и внутренние [13]. К внешним факторам авторы исследования отнесли недостаток информации о применении концепции бережливого производства на практике и отсутствие единых правил внедрения метода, а к внутренним – нежелание менеджмента внедрять новые технологии и отсутствие мотивации среди работников к изменениям сложившегося набора трудовых функций. В статье особое внимание уделяется проблеме неправильного понимания основными стейкхолдерами идеологии и основных принципов концепции бережливого производства. Представленные авторами аргументы, а также данные других исследователей позволяют говорить о том, что при внедрении отдельных методов бережливого производства и в целом данной управленческой концепции критически важна вовлеченность руководства и персонала в повышение эффективности деятельности медицинской организации [14, 15]. В специализированных базах данных имеются работы, в которых доказана прямая корреляционная связь между степенью внедрения всеобщего обслуживания оборудования и уровнем мотивации коллектива организации [16, 17].

Ученые из Сибирского государственного университета геосистем и технологий в 2018 году провели исследование эффективности использования медицинского оборудования на примере новосибирской офтальмологической клиники [1]. Анализ позволил выявить причины простоя оборудования, к которым были отнесены недостаточность планирования закупки запасных частей и комплектующих, несвоевременная поставка и отсутствие подготовленных специалистов по обслуживанию медицинского оборудования. Авторы пришли к выводу, что для повышения эффективности использования оборудования необходимо: провести обучение персонала, занимающегося обслуживанием оборудования; создать систему сбора и реализации новаторских предложений специалистов, работающих с медицинским оборудованием; проанализировать показатели эффективности работы оборудования. Такими показателями, по мнению авторов статьи, являются производительность оборудования, техническая готовность и срок использования. Аналогичные выводы можно обнаружить в ряде других отечественных и зарубежных работ [6, 9-11].

Одним из наиболее обсуждаемых в научной литературе показателей эффективности обслуживания оборудования является коэффициент общей эффективности оборудования – Overall Equipment Effectiveness (ОЕЕ), позволяющий выявить потери и причины неэффективности работы оборудования

[18, 19]. Среди российских ученых коэффициент ОЕЕ был подробно рассмотрен в 2017 году Мартиросяном А.Т. на примере производственного оборудования [7]. Автор отмечает, что коэффициент ОЕЕ должен использоваться в качестве одного из ключевых показателей производительности (в англ. – Key Performance Indicators, или KPI) деятельности любой организации, независимо от профиля деятельности и формы собственности, так как позволяет проводить мониторинг эффективности работы оборудования, без которого невозможен переход к стратегии ремонта по состоянию. В данной работе можно найти подходы к техническому обслуживанию и ремонту оборудования. В то же время следует обратить внимание на то, что автор делает выводы о применимости показателя ОЕЕ на примере производственных процессов и промышленных объектов. В настоящее время в литературе преобладают статьи с описанием данного показателя в областях, не связанных со здравоохранением [20, 21]. Учитывая активное внедрение методов и инструментов бережливого производства в систему здравоохранения РФ, представляется перспективной валидация расчета и анализа показателя ОЕЕ для медицинских организаций.

На общем фоне теоретических работ выделяется исследование коллектива авторов, в котором имеются фактические количественные данные, свидетельствующие об эффективности проведения обслуживания и ремонта техники с помощью технологий всеобщего обслуживания оборудования [16]. Так, исследователями показано увеличение за три месяца коэффициента ОЕЕ с 58% до 85%, количества рационализаторских предложений по отдельным улучшениям – на 158%. Для достижения данных показателей были созданы рабочие группы, участники которых осваивали технологию осуществления самостоятельного обслуживания оборудования.

Коллективом авторов во главе с Л.А. Басовым при проведении исследования в 2022 году были выявлены проблемы учета технического состояния оборудования в медицинских организациях Архангельска, заключающиеся в несвоевременном заполнении журналов технического обслуживания и уничтожении их после истечения срока [22]. Это, по мнению исследователей, приводит к невозможности отслеживания истории остановок, в том числе в результате поломок конкретного оборудования. Авторы считают, что именно анализ истории неисправностей оборудования позволяет в дальнейшем эксплуатировать его более рационально, в то время как электронный журнал технического обслуживания дает возможность хранить информацию за неограниченный период и своевременно реагировать на возникающие проблемы. В то же время недостатками электронного журнала являются потенциальные расходы на разработку электронной системы, необходимость технического обеспечения и возможные непредвиденные остановки программы. Следует обратить внимание, что в настоящее время в РФ необходимость ведения журнала технического обслуживания на бумажном носителе, так же как и, в принципе, на любом носителе, не закреплена законодательно. Поэтому идею использования электронного журнала по техническому обслуживанию оборудования можно считать перспективной. Более того, в настоящее время в специализированной литературе имеются работы, в которых показан успешный опыт использования информационных технологий в области отчетности обслуживания оборудования [9, 20]. Одной из таких работ является статья Е.А. Хайрулиной «Учет работы медицинского оборудования как форма систематизации деятельности медицинской организации» (2022 г.), в которой представлен опыт реализации внутреннего пилотного проекта автоматизации процесса обслуживания оборудования в тюменской больнице с применением специализированной информационной системы KIPACTIVE [23]. Автор выделил преимущества пользования цифровой системы обслуживания оборудования: единая система оборудования, возможность анализа состояния медицинского оборудования в режиме 24/7, в том числе за счет мобильной версии программы, экономия времени персонала и возможность синхронизации работы приложения с персональным компьютером. В данной публикации имеются результаты внедрения информационной системы: ряд показателей возрос до 100%. Перспективным предложением автора можно считать нанесение индивидуальных QR-кодов на каждое оборудование. Посредством их считывания с помощью мобильного телефона работники могут сразу анализировать состояние оборудования и, в случае необходимости, оформлять заявку на ремонт.

Среди немногочисленных иностранных исследований следует остановиться на работе Тамера Х. Хаддада и Айхама А.М. Джаарона, которые в 2012 году изучали реализацию программы ТРМ в

здравоохранении [24]. Исследование было проведено в крупной больнице Иордании, в ходе которого с помощью интервью, анализа документации и наблюдений было изучено текущее состояние процесса обслуживания оборудования и разработана методология внедрения его всеобщего обслуживания. Основная идея ресурсосбережения заключалась в возможности работников восстанавливать некоторые неисправности на своих местах без привлечения внешних агентов и компаний.

Индийский ученый Джей Невил С Анил Бабу Ход поделился опытом внедрения всеобщего обслуживания оборудования в разные области промышленности, а также в стоматологическую и фармацевтическую практику и др. [10]. Автор обратил внимание, что базовой программой, предшествующей внедрению ТРМ, должна считаться организация рабочего пространства по методу 5S, объектом которой в здравоохранении могут выступать: рабочее пространство, рабочее место или только рабочая зона отдельных специалистов. Внедрение метода 5S в медицинские организации способствует улучшению условий труда и повышению производительности труда медицинского персонала и медицинского оборудования, качества оказания медицинских услуг, а также повышению вовлеченности персонала в процессы улучшения рабочего пространства и формирования «бережливого мышления» [25].

Шахрияр Ирфан Вирк с соавторами из Пакистана в работе 2020 года пришел к выводу, что традиционная методика расчета ОЕЕ не обеспечивает полного понимания процесса и не отражает реальную эффективность оборудования [26]. В качестве альтернативного варианта авторы предложили рассматривать показатель общей ресурсоэффективности (в англ. Overall Production Effectiveness, или OPE), производного от ОЕЕ и учитывающего другие факторы (логистика, рабочая сила). В то же время недостатком измененной формулы является то, что и она не является универсальной для системы здравоохранения.

Таким образом, на основе анализа источников литературы можно определить потенциальные риски внедрения всеобщего обслуживания оборудования в систему здравоохранения РФ: недостаток информации о применении концепции на практике; отсутствие единой инструкции к внедрению; отсутствие привлечения специалистов; ожидание быстрых результатов; сложность в изменении отношения работников к работе и оборудованию; нежелание организации внедрять новые технологии; нежелание воспринимать информацию (отсутствие мотивации руководства и персонала); отсутствие фиксации изменений / улучшений, даже незначительных; вложение дополнительных материальных затрат.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. В статье представлены фактические данные ограниченного числа работ. Формирование какого-либо полноценного мета-анализа на предмет изучения эффективности внедрения всеобщего обслуживания оборудования в настоящих условиях не представляется возможным по причине отсутствия единой, или хотя бы схожей, методики применения данного метода бережливого производства. Другим ограничением исследования можно назвать отсутствие полноценных статистических данных оценки эффективности внедрения всеобщего обслуживания оборудования в условиях конкретных медицинских организаций. Большинство найденных в различных отечественных и зарубежных базах данных работ относятся к категории экспертных, к которым невозможно применить количественные методы анализа.

В качестве перспективных направлений дальнейшего исследования в данной области можно отметить проведение медико-экономического анализа эффектов внедрения всеобщего обслуживания оборудования, а также научное обоснование наиболее эффективной модели обеспечения бесперебойного функционирования оборудования, прежде всего анализа возможностей ресурсосберегающих технологий.

**Заключение.** На сегодняшний день недостаточная эффективность использования оборудования в здравоохранении остается актуальной проблемой. Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов позволяет говорить о том, что вопросы о релевантности показателей использования медицинского оборудования и оценки производственной нагрузки оборудования в области здравоохранения изучены недостаточно. В то же время большинство экспертов и исследователей данной темы приходят к выводу, что организация обслуживания оборудования, анализ состояния оборудования, планово-

предупредительные работы, контроль обслуживания может существенно влиять на квалиметрические показатели процесса оказания медицинской помощи.

### **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 — Шарипова А. С., Бойков В. А.

Сбор материала — Шарипова А. С., Курмангулов А. А.

Написание текста — Курмангулов А. А., Шарипова А. С., Бойков В. А.

Редактирование — Курмангулов А. А., Шарипова А. С.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — Бойков В. А., Курмангулов А. А., Шарипова А. С.

### **Долевое участие каждого автора:**

Шарипова А. С. — 40%

Курмангулов А. А. — 30%

Бойков В. А. — 30%

### **Список литературы:**

1. Булава Е.В., Ушакова Е.О. Эффективность использования медицинского оборудования. Интерэкспо Гео-Сибирь. 2018. 9. 241-245.
2. Alkhalidi R.Z., Abdallah A.B. Lean management and operational performance in health care: Implications for business performance in private hospitals. International Journal of Productivity and Performance Management. 2019. 69 (1). 1-21.
3. Зуенкова Ю.А. Жизненный цикл оборудования в медорганизации: этапы, аудит, состояние. Здоровоохранение: журнал для управления качеством медицинской организацией. 2017. 4. 86-93.
4. Зимакова Л.А., Овчинников И.В., Север А.С. Этапы внедрения концепции бережливого производства в медицинские организации. Научный результат. Экономические исследования. 2019. 5 (1). 20-32.
5. Савельева О.В., Шапиро С.Р., Никифоров А.И. Актуальность внедрения бережливого менеджмента в здравоохранении. OlymPlus. Гуманитарная версия. 2021. 2 (13). 81-85.
6. Князюк Н.Ф. Перспективы внедрения TPM (Total Productive Maintenance) в здравоохранении. Acta Biomedica Scientifica. 2011. 1-1. 262-265.
7. Мартиросян А.Т. Показатель эффективности обслуживания оборудования в системе ключевых показателей производительности. Вестник евразийской науки. 2017. 6 (43).
8. Курмангулов А.А., Крошка Д.В., Булычева Е.А. Основные правила пространственного размещения навигации в медицинской организации, оказывающей помощь при стоматологических заболеваниях. Институт стоматологии. 2021. 3 (92). 66-68.
9. Гончарова Ю.М. Внедрение принципов бережливого производства в здравоохранение и фармацевтическую отрасль. Бюллетень науки и практики. 2022. 8 (2). 167-175.
10. J. Nv. S Anil Babu Hod. A review - whole productive safeguarding. Anveshana's International Journal of Research in Engineering and Applied Sciences. Aijreas volume 1, issue 7. (ISSN-2455-6300). 2016.
11. Кузнецов О.Ю. Актуальные проблемы и пути решения организации технического обслуживания и ремонта медицинского оборудования. Шаг в науку. 2020. 4. 38-41.
12. Нанинец С.В. Проблемы внедрения системы всеобщего ухода за оборудованием (TPM) на производстве. Вестник молодежной науки. 2016. 1 (3).
13. Борисенко И.Л., Фомин М.С. Проблема внедрения Бережливого производства в России. ЭКОНОМИНФО. 2017. 1-2.

14. Silva Â., Alves W., Rodrigues H.S. Fostering the lean approach as a sustainable strategy: challenges from portuguese companies. *International Journal for Quality Research*. 2022. 16 (2). 653-664.
15. Vaz E. et al. The value of TPM for Portuguese companies. *Journal of Quality in Maintenance Engineering*. 2023. 29 (1). 286-312.
16. Бабаева Ю.А., Волоконский Ф.В. Анализ способа проведения обслуживания и ремонта оборудования с помощью методики TPM. *StudNet*. 2021. 1.
17. Peimbert-García R.E. et al. Assessing the state of lean and six sigma practices in healthcare in Mexico. *Leadership in Health Services*. 2019. 32 (4). 644-662.
18. Nerito P., Sunardhi B.S., Yustiawan T. Overall Equipment Effectiveness (OEE) to Determine the Effectiveness of Dental Chair Unit in Mother and Child Hospital at Surabaya. *Medico-Legal Update*. 2020. 20 (2).
19. Mkalaf K. A., Al-Hadeethi R. H., Gibson P. Application of Overall Equipment Effectiveness for Optimizing Ventilator Reliability in Intensive Care Units and Emergency Departments. *Journal of Techniques*. 2023. 5 (2). 187-196.
20. Ng Corrales L.C. et al. Overall equipment effectiveness: systematic literature review and overview of different approaches. *Applied Sciences*. 2020. 10 (18). 6469.
21. Юдин Р.А. Повышение эффективности производственной системы за счёт бережливого производства. *Интернаука*. 2023. 14-3 (284). 52-54.
22. Басова Л.А., Лабутина Н.О., Аликберова М.Н., Хорева О.В. Управление медицинским оборудованием при разработке электронного журнала его технического обслуживания. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022. 5-2 (119). 108-113.
23. Хайрулина Е.А. Учет работы медицинского оборудования как форма систематизации деятельности медицинской организации. *Университетская медицина Урала*. 2022. 4 (31). 67-69.
24. Хаддад Т., Джарон Айхам А.М. Бережливый TPM для медицинских учреждений: методология внедрения. *Международная конференция общества управления производством и операциями. POMS-НК*. 2012.
25. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Шевелева О.Е., Бажухина А.Д. Требования к организации рабочего места медицинского персонала при внедрении метода 5S бережливого производства. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2019. 24 (1). 42-46
26. Virk S.I. et al. Review of Total Productive Maintenance (TPM) & Overall Equipment Effectiveness (OEE) Practices in Manufacturing Sectors. *Proceedings of the International Conference on Industrial & Mechanical Engineering and Operations Management Dhaka, Bangladesh*. 2020.

#### References:

1. Bulava E.V., Ushakova E.O. The effectiveness of the use of medical equipment. *Interexpo Geo-Siberia*. 2018. 9. 241-245. in Russian.
2. Alkhalidi R.Z., Abdallah A.B. Lean management and operational performance in health care: Implications for business performance in private hospitals. *International Journal of Productivity and Performance Management*. 2019. 69(1). 1-21.
3. Zuenkova Yu. A. Life cycle of equipment in a medical organization: stages, audit, state. *Zdravookhraneniye: journal for quality management of a medical organization*. 2017. 4. 86-93. in Russian.
4. Zimakova L.A. Ovchinnikov I.V., Sever A.S. Stages of implementation of the concept of lean production in medical organizations. scientific result. *Economic research*. 2019. 5(1). 20-32. in Russian.
5. Savelyeva O.V., Shapiro S.R., Nikiforov A.I. The relevance of the implementation of lean management in healthcare. *OlympPlus. Humanitarian version*. 2021.2(13). 81-85. in Russian.
6. Knyazyuk N.F. Prospects for the introduction of TPM (Total Productive maintenance) in healthcare. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011. 1-1. 262-265. in Russian.
7. Martirosyan A. T. Indicator of equipment maintenance efficiency in the system of key performance indicators. *Bulletin of Eurasian Science*. 2017. 6 (43). in Russian.

8. Kurmangulov A.A., Kroshka D.V., Bulycheva E.A. Basic rules for the spatial placement of navigation in a medical organization providing care for dental diseases. Institute of Dentistry. 2021. 3 (92). 66-68. in Russian.
9. Goncharova Yu.M. Implementation of lean manufacturing principles in the healthcare and pharmaceutical industries. Bulletin of science and practice. 2022. 2. 167-175. in Russian.
10. J. Nv. S Anil Babu Hod. A review - whole productive safeguarding. Anveshana's International Journal of Research in Engineering and Applied Sciences. Aijreas volume 1, issue 7. (ISSN-2455-6300). 2016.
11. Kuznetsov O.Yu. Actual problems and ways of solving the organization of maintenance and repair of medical equipment. step into science. 2020. 4. 38-41. in Russian.
12. Naninets S.V. Problems of implementation of the system of general maintenance of equipment (TPM) in production. Bulletin of youth science. 2016. 1(3). in Russian.
13. Borisenko I.L., Fomin M.S. The problem of implementing Lean production in Russia. ECONOMINFO. 2017. 1-2. in Russian.
14. Silva B., Alves W., Rodrigues H.S. Fostering the lean approach as a sustainable strategy: challenges from portuguese companies. International Journal for Quality Research. 2022. 16. (2). 653-664.
15. Vaz E. et al. The value of TPM for Portuguese companies. Journal of Quality in Maintenance Engineering. 2023. 29(1). 286-312.
16. Babaeva Yu.A., Volokonsky F.V. Analysis of the method of maintenance and repair of equipment using the TPM methodology. Studnet. 2021. 1. in Russian.
17. Peimbert-Garcia R.E. et al. Assessing the state of lean and six sigma practices in healthcare in Mexico. Leadership in Health Services. 2019. 32(4). 644-662.
18. Nerito P., Sunardhi B.S., Yustiawan T. Overall Equipment Effectiveness (OEE) to Determine the Effectiveness of Dental Chair Unit in Mother and Child Hospital at Surabaya. Medico-Legal Update. 2020. 20(2).
19. Mkalaf K.A., Al-Hadeethi R.H., Gibson P. Application of Equipment Overall Effectiveness for Optimizing Ventilator Reliability in Intensive Care Units and Emergency Departments. Journal of Techniques. 2023.5(2). 187-196.
20. Ng Corrales L.C. et al. Overall equipment effectiveness: systematic literature review and overview of different approaches. Applied Sciences. 2020. 10(18). 6469.
21. Yudin R.A. Improving the efficiency of the production system through lean manufacturing. Interscience. 2023.14-3(284). 52-54.
22. Basova L.A., Labutina N.O., Alikberova M.N., Khoreva O.V. Management of medical equipment in the development of an electronic log of its maintenance. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2022. 5-2 (119). 108-113. in Russian.
23. Khairulina E.A. Accounting for the operation of medical equipment as a form of systematization of the activities of a medical organization. University medicine of the Urals. 2022. 4 (31). 67-69. in Russian.
24. Haddad T., Jaron Ayham A.M. Lean TRM for medical institutions: implementation methodology. International Conference of the Society for Production and Operations Management. POMS-HK. 2012. in Russian.
25. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Sheveleva O.E., Bazhukhina A.D. Requirements for the organization of the workplace of medical personnel when implementing the 5S method of lean production. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2019. 24(1). 42-46. in Russian.
26. Virk S. I. et al. Review of Total Productive Maintenance (TPM) & Overall Equipment Effectiveness (OEE) Practices in Manufacturing Sectors. Proceedings of the International Conference on Industrial & Mechanical Engineering and Operations Management Dhaka, Bangladesh. 2020.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_97

УДК : 616.433, 616.45, 616-005.1

<sup>1,2</sup>Альтшулер Н.Э., <sup>2</sup>Куцкий М.Б., <sup>1</sup>Кругляков Н.М.,<sup>1</sup>Багжанов Г.М., <sup>2</sup>Докукин А.А., <sup>1,3</sup>Попугаев К.А.**ЭНДОКРИНОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, ПОТРЕБОВАВШЕМ ПРИМЕНЕНИЯ УМЕРЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 23098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23;

<sup>2</sup>АО «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Геморрагический инсульт является наиболее тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. Применение терапевтической гипотермии 35 °С уменьшало перифокальный отек и внутричерепное давление, не влияя на неврологический исход.

**Цель исследования.** Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатии критических состояний у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта на фоне умеренной терапевтической гипотермии с целевым температурным режимом 35 °С.

**Материалы и методы.** В данной статье описывается клиническое наблюдение пациентки 57 лет с диагнозом «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга, объемом 7 см<sup>3</sup>»

**Результаты.** Если в фазе поддержания терапевтической гипотермии наблюдалось снижение уровня кортизола и адренкортикотропного гормона, то в фазе согревания отмечался рост данных показателей. Развитие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием, и добавление к терапии гидрокортизона, рассматривалось на основании потребности в вазопрессорах. Уровень гормона тиреотропин (ТТГ) в фазе поддержания умеренной гипотермии снизился до нижней границы нормы, при этом в последние сутки наблюдения ТТГ возрос до середины референсных значений. Содержание свободного тироксина отражало проводимую заместительную терапию левотироксином натрия. Уровень свободного трийодтиронина в фазе поддержания снизился ниже нормы, а в фазе согревания возрастал до референсных значений. Тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием, рассматривалась при снижении уровня ТТГ и св. Т3 (FT3) в плазме крови на фоне терапевтической умеренной гипотермии, развитии кишечной дисфункции и синусовой брадикардии. При данной клинико-лабораторной картине к терапии добавляли левотироксина натрия.

**Заключение.** На фоне введения гидрокортизона в начальной дозе 300 мг введение норадреналина было прекращено на четвертые сутки, после чего доза гидрокортизона снижалась до полной отмены. При добавлении к терапии левотироксина натрия 300 мкг/сутки разрешалась кишечная дисфункция, была достигнута нормосистолия. Качество жизни пациента по шкале исходов Глазго составило 5 баллов.

**Ключевые слова:** терапевтическая гипотермия, тиреотропин, тироксин, трийодтиронин, управление температурой тела

<sup>1,2</sup>Altshuler N.E., <sup>2</sup>Kutcyi M.B., <sup>1</sup>Kruglyakov N.M.,  
<sup>1</sup>Bagzhanov G.I., <sup>2</sup>Dokukin A.A., <sup>1,3</sup>Popugaev K.A.

## ENDOCRINOPATHY OF CRITICAL CONDITIONS IN HEMORRHAGIC STROKE, WHICH REQUIRED THE USE OF MODERATE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

<sup>1</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str.,  
 Moscow, Russia, 123098;

<sup>2</sup>European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110;

<sup>3</sup>N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department,  
 3-21 B. Suharevskaja sq., Moscow, Russia, 129090

*Hemorrhagic stroke is a severe and disabling disease. The use of therapeutic hypothermia 35 °C reduced perifocal edema and intracranial pressure.*

**The aim of the research.** *Timely detection and adequate correction of endocrinopathy of critical conditions of patients in the acute period of hemorrhagic stroke against the background of moderate therapeutic hypothermia with a target temperature regime of 35 °C.*

**Materials and methods.** *Clinical observation of a 57-year-old patient with a diagnosis of "Hemorrhagic stroke with extravasation in the brain stem, volume 7 cm<sup>3</sup>"*

**Results.** *In the phase of maintaining therapeutic hypothermia, a decrease in the level of cortisol and adrenocorticotrophic hormone was observed, and in the warming phase, an increase in these indicators was noted. The development of adrenal dysfunction caused by a critical condition and the addition of hydrocortisone to therapy was considered based on the need for vasopressors. The level of thyrotropin (TSH) in the phase of maintaining hypothermia decreased, while in the last day of observation, TSH increased to the middle of the reference values. The level of free triiodothyronine in the maintenance phase decreased below normal, and in the last days increased to reference values. Thyroid dysfunction caused by a critical condition was considered with a decrease in the level of TSH and free triiodothyronine in blood plasma against the background of therapeutic moderate hypothermia, the development of intestinal dysfunction and sinus bradycardia. With this clinical and laboratory picture, levothyroxine sodium was added to therapy.*

**Conclusion.** *Against the background of the introduction of hydrocortisone at an initial dose of 300 mg, the addition of norepinephrine was discontinued on the fourth day, after which the dose of hydrocortisone was reduced to complete withdrawal. When levothyroxine sodium was added to therapy 300 mcg / day, intestinal dysfunction was resolved, normosystole was achieved. The patient's quality of life on the Glasgow outcome scale was 5 points.*

**Keywords:** *therapeutic hypothermia, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, targeted temperature management*

В России среди болезней кровообращения цереброваскулярные заболевания занимают второе место по смертности [1]. При этом геморрагический инсульт является наиболее тяжелым и инвалидизирующим заболеванием [1, 2, 3]. Летальность при геморрагическом инсульте может достигать 80%. По данным литературы, до 50% пациентов данной группы умирают в первые 30 суток после геморрагических инсультов, при этом половина из них – в первые двое суток [4, 5]. Спонтанное внутримозговое кровоизлияние составляет до 15% всех инсультов и зачастую приводит к высокой смертности [6]. Применение терапевтической гипотермии 35 °C уменьшало перифокальный отек и ВЧД, не влияя на неврологический исход [7]. Активно применяемое в последние десятилетия управление температурой тела (УТТ) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии с целью нейропротекции и коррекции внутричерепного давления дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях вследствие геморрагических инсультов. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма с последующей индуцированной нормо/гипотермией даёт толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека [10]. Основными проблемами, с которыми сталкиваются клиницисты при проведении УТТ, являются: сепсис, пневмония, аритмия, чаще брадикардия, гипокалиемия, кишечная дисфункция, нарушение углеводного обмена, несахарный диабет [8, 9, 10]. Работы на тему диагностики и лечения надпочечниковой и тиреоидной

дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС и ТДВКС), при УТТ не проводились.

Количество научных публикаций в отношении оценки гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГН) при применении УТТ невелико [11, 12]. Также следует отметить, что исследования проводились у пациентов с остановкой кровообращения.

Одно из подобных исследований выполнено в рамках определения уровня кортизола у новорождённых с асфиксией при родах с последующим проведением индуцированной гипотермии (33,5 °C) [11]. Авторы считают, что раннее снижение уровня кортизола способствует снижению концентрации маркеров воспаления в крови. По мнению исследователей, мониторинг концентрации кортизола в сыворотке крови во время терапевтической неонатальной гипотермии у новорожденных с асфиксией может предоставить дополнительную информацию для анализа нарушений развития нервной системы в отдалённом периоде времени.

Margriet F.C. de Jong и др. в своей работе [12] определяли влияние терапевтической гипотермии на прогностическую ценность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы между выжившей (12 пациентов) и не выжившей (17) группой пациентов в коме после остановки сердца. Авторы считают, что ГН-система активизируется у пациентов с неблагоприятным исходом независимо от терапевтической гипотермии и может быть маркером необратимых повреждений структур головного мозга. При этом исследователи считают, что нет оснований для терапии гидрокортизоном у пациентов с отрицательным ответом на короткий АКТГ-тест на фоне исходно высокого уровня кортизола. Тем более, что диагностические тесты у пациентов в критическом состоянии, особенно при сепсисе и септическом шоке, не отражают истинное состояние ГН-оси. Авторы сделали вывод, что терапия гидрокортизоном была неэффективна [12].

Количество научных публикаций о тиреоидной дисфункции при применении УТТ невелико, и данные их противоречивы [13, 14]. В двух работах была проведена оценка колебаний ТТГ и тиреоидных гормонов при проведении терапевтической нормо- или гипотермии. В работе Mathieu van der Jagt и др. уровень ТТГ в группах выживших и не выживших пациентов находился на уровне нижней границы нормы и ниже, при этом уровень Т4 кратковременно повышался в группе не выживших пациентов [13]. Авторы отмечают, что это первое исследование, показавшее, что кратковременное повышение, а не снижение уровня Т4 у больных в КС, сразу после остановки сердечной деятельности и во время терапевтической гипотермии, связано со смертельным исходом. Полученные результаты контрастируют с другими исследованиями, где наблюдалось угнетение функции щитовидной железы после остановки сердца и проведения реанимационных мероприятий [15, 14, 16]. Mathieu van der Jagt и др. указали на слабые стороны своего исследования: небольшое число наблюдаемых пациентов, отсутствие группы контроля (без гипотермии) и отсутствие диагностических проб щитовидной железы. Следует отметить, что отсутствие контрольной группы без гипотермии едва ли может предоставить объективный сравнительный анализ параметров ГТТ-оси. Искусственно создавая иной температурный режим у пациентов в КС, группа контроля должна находиться в тех же самых условиях.

В проспективном исследовании Майсснер В. с соавторами была проведена оценка уровня тиреоидных гормонов и ТТГ у пациентов каждые 12 ч в первые сутки с момента начала УТТ и на 4 и 6 сутки от момента прекращения охлаждения [14]. Полученные результаты сравнивались в двух группах: в первой проводилась терапевтическая нормотермия (n=13), во второй – гипотермия (n=11). Уровень ТТГ в плазме крови в обеих группах был на уровне нижней границы нормы или ниже. При этом статистически значимой разницы в уровне ТТГ в группах выявлено не было. Авторы предположили несколько возможных причин отсутствия активации ГТТ-оси в исследуемых группах, а именно такие причины, как: тяжелая травма, ЧМТ, применение фармакологических препаратов. Тяжёлая травма головного мозга может привести к повреждению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [17, 18]. У группы пациентов с гипотермией терморегуляция была заблокирована фармакологическими препаратами с целью поддержания гипотермии. Применение анальгетических средств изменяют диапазон температуры тела через активизацию терморегуляторных процессов в зависимости от дозы применяемых препаратов [19]. К сожалению, в вышеуказанных работах не рассматривалась заместительная гормональная терапия л-тироксинем. Основываясь на вышеперечисленных данных, а

именно – на низконормальном или низком уровнях ТТГ и низком уровне ТЗ, применении препаратов для проведения общей анестезии и седации при тяжелой ЧМТ, выявлено, что УТТ может являться дополнительным агрессивным фактором, приводящим к формированию ТДВКС у подобных пациентов. К сожалению, в настоящий момент в доступных источниках, соответствующих исследуемой тематике, отсутствуют данные, подтверждающие развитие тиреоидной дисфункции у пациентов при проведении УТТ. Такой факт, как умеренная брадикардия, гипотермия или неадекватная температурная реакция при развитии сепсиса/септического шока у пациентов с тяжелым повреждением мозга при применении УТТ может свидетельствовать и о тиреоидной дисфункции.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных позволил выявить следующее состояние изучаемой проблемы. Эндокринная система является ключевой адаптивной системой, обуславливающей выживание человека при развитии у него КС. При этом наиболее важным, с точки зрения реаниматолога, является функционирование ГГН и ГГТ эндокринных осей. Несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации КС, механизмы развития НД и ТД при развитии КС до сих пор остаются детально не изученными. Следует особо подчеркнуть, что на фоне очевидного дефицита исследований, посвященных изучению механизмов развития НД и ТД при КС, отсутствуют работы, в которых исследовали бы механизмы эндокринопатий и их своевременной коррекции у пациентов в КС при проведении УТТ.

Проведенный анализ данных литературы, с одной стороны, подчеркнул высокую актуальность проблемы НД и ТД у пациентов в КС. С другой стороны, методы диагностики НД и ТД при КС должны отличаться от диагностических подходов в классической эндокринологии. Ярким доказательством этой концепции являются ставшие уже общепринятыми подходы к назначению гидрокортизона при септическом шоке. Сам по себе диагноз «септический шок» является показанием для назначения гидрокортизона с заместительной целью, с отсутствием необходимости проведения каких-либо подтверждающих НД диагностических эндокринологических лабораторных тестов.

Данные литературы свидетельствуют о том, что классические эндокринологические методы диагностики ТД не могут удовлетворять потребностям реаниматологии. Особенно очевидно это для популяции пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ.

Задачей представленного клинического наблюдения является уточнение показаний для начала терапии гидрокортизоном и L-тироксина у пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ. Решение этой задачи является чрезвычайно актуальным для современной реаниматологии.

Целью представленного клинического наблюдения является демонстрация важности своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии критических состояний у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта на фоне умеренной терапевтической гипотермии с целевым температурным режимом 35 °С. Период наблюдения пациента составил девять суток.

**Материалы и методы.** В данной статье описывается клиническое наблюдение пациентки 57 лет с диагнозом «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга объемом 7 см<sup>3</sup>», требующее проведение умеренной терапевтической гипотермии. При назначении препаратов гидрокортизон и левотироксин натрия пациентка находилась в тяжелом состоянии с медикаментозно угнетенным сознанием. Согласно п. 9.1 ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в ситуации, когда медицинское вмешательство было необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни пациента, но при этом состояние пациента не позволяло ему выразить свою волю, решение о назначении препаратов принималось без получения согласия пациента. Согласно п. 10.1 ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», решение о медицинском вмешательстве без согласия пациента принималось консилиумом врачей. Записи консилиумов присутствуют в первичной медицинской документации исследования – историях болезни пациентов.

**Результаты и их обсуждение.** Пациентка К., 57 лет, заболела остро, когда развился гипертонический криз и угнетение сознания. Пациентка госпитализирована в ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА. На момент поступления состояние пациентки было тяжелое, по шкале АРАСНЕ II состояние соответствовало 18 баллам, по шкале SOFA – 5 баллам, по шкале комы Глазго – 8 баллам.

В связи с угнетением сознания пациентки была интубирована, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 6 см вод. ст., увеличением фракции –  $O_2$  35%, дыхательный объем – 550-580 мл, сатурация –  $O_2$  99%. АД – 85/45-90/50 мм рт. ст., ЧСС – 75-85 уд/мин. По ЭХО-КГ фракция выброса составила 61%. Начата инфузия норадреналина в дозе 0,5-0,6 мкг/кг/мин. При КТ головного мозга выявлена внутримозговая гематома варолиевого моста в острой фазе, объемом 7 см<sup>3</sup> (рис. 1). Патологии сосудов Виллизиева круга не обнаружено. Диагноз при поступлении был сформулирован следующим образом: «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга объемом 7 см<sup>3</sup>». Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени. Вес – 95 кг. Ожирение 1 степени по ВОЗ. Индекс массы тела – 31,1 кг/м<sup>2</sup>.

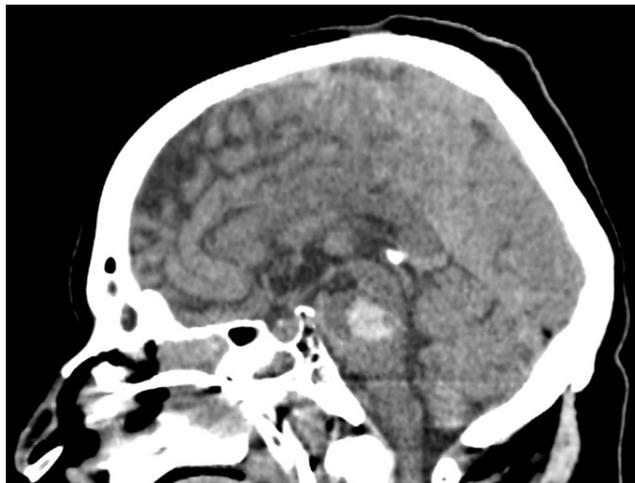


Рисунок 1. КТ головного мозга пациентки в день поступления в клинику

В связи с угнетением сознания пациентки до комы и локализацией кровоизлияния показаний к оперативному вмешательству не было. Было принято решение о проведении умеренной терапевтической гипотермии при помощи системы BLANKETROL II (CSZ, USA). Целевая центральная температура составляла 35 °С. Фаза индукции была достигнута инфузией ледяного раствора Стерофундин в дозе 30 мл/кг, произведенной в течение 30 минут. В связи с эпизодами мышечной дрожи проводили седацию и обезболивание пропофолом и морфином, мышечную релаксацию – рокурониум. С противоотечной целью провели инфузию 3% гипертонического раствора натрия хлорида.

Перед началом проведения терапевтической умеренной гипотермии (C0) уровень гормонов находился в пределах референсных значений: уровень АКТГ – 8,7 пг/дл, кортизола – 343 нмоль/л, ТТГ – 1,08 мЕД/л; св.Т4 – 15,4 пмоль/л; св. Т3 – 4,7 пмоль/л (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Лабораторные данные: альбумин – 38 г/л, С-реактивный белок – 5 мг/л, креатинин – 70 мкмоль/л, аспаргатаминотрансфераза – 24,4 ед/л, аланинаминотрансфераза – 16,8 Ед/л, общий билирубин – 17,9 мкмоль/л, лейкоциты –  $13,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты –  $0,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 127 г/л, эритроциты –  $3,9 \times 10^{12}$ , тромбоциты –  $173 \times 10^9$ , международное нормализованное отношение – 1,05, активированное частичное тромбопластиновое время – 30,1, калий – 3,3 ммоль/л, натрий – 134 ммоль/л, хлор – 108 мм, лактат – 1 ммоль/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл.

Учитывая нестабильную гемодинамику, потребность в норадреналине в дозе более 0,2 мкг/кг/мин, умеренную гипонатриемию до введения гипертонического раствора натрия хлорида, отсутствие признаков сердечной дисфункции и признаков бактериальной инфекции, клиничко-лабораторная картина была интерпретирована как НДВКС. Начата терапия гидрокортизоном в дозе 300 мг/сут (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [20].

На С1 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS – -4. Сохранялась нестабильная гемодинамика, АД – 137/70 мм рт. ст., ЧСС – 54 уд. в мин. По результатам ЭКГ зафиксирована синусовая брадикардия (45-50 уд. в мин.), уровень тропонина – в пределах референсных значений. Продолжалась

ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 6,5 см вод. ст., увеличение фракции  $O_2$  – 40%, дыхательный объем – 600 мл, сатурация  $O_2$  – 98%.

При аускультации перистальтика не выслушивалась. Сброс по назогастральному зонду (НГЗ) – 500 мл. При пробном введении электролитных растворов также отмечался сброс по НГЗ 500 мл застойного желудочного содержимого. Проводилось парентеральное питание.

Назначены прокинетики: эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в/в и метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, в/в. Также применялся ингибитор холинэстеразы неостигмина метилсульфат – прозерин (1,5 мг 3 раза в сутки). Учитывая развитие НД, сохраняющуюся кишечную дисфункцию, гастростаз, низконормальный уровень ТТГ и св. ТЗ, развитие синусовой брадикардии, было принято решение рассмотреть данную клинико-лабораторную картину, в том числе и как ТДВКС.

Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки составило 6 600 мл. По лабораторным данным, относительная плотность мочи <1001. Учитывая введение гипертонического раствора, адекватно оценить нарастание гипернатриемии было невозможно. На основании клинико-лабораторных данных был установлен диагноз – несахарный диабет. Дозировка десмопрессина подбиралась по уровню диуреза.

Наблюдалась отрицательная динамика по уровню маркеров воспаления: С-реактивный белок – 35 мг/л, лейкоциты –  $15,9 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 141 ммоль/л. Почечной и печеночной дисфункции не наблюдалась.

Таким образом, на С1 на фоне проведения терапевтической умеренной гипотермии уровни АКТГ и кортизола снижались и составили 4 пг/дл и 54 нмоль/л соответственно. Уровень ТТГ снизился до нижней границы нормы – 0,45 мЕД/л, св. Т4 и св. ТЗ в пределах референсных значений – 13,3 пмоль/л и 3,2 пмоль/л, соответственно (рис. 2, 3, 4, 5, 6). К терапии был добавлен левотироксин натрия (L-T4). Заместительная терапия L-T4 проводилась из расчета 3 мкг/кг/в сутки (150 мкг 2 раза в сутки) стартовая доза, учитывая нарастающую синусовую брадикардию (39-44 уд. в мин.), было принято решение продолжить L-T4 в дозе 150 мкг 2 раза в сутки [21]. Препарат вводился через НГЗ в опорожненный желудок в измельченной форме, разведенный в физиологическом растворе в объеме 20 мл в 6 утра и в 18 часов. Зонд пережимался на 2 часа. В период проведения умеренной терапевтической гипотермии ежедневно проводили оценку ЧСС, усвоения энтерального питания, раз в двое суток – определение уровней ТТГ, св. Т4, св. ТЗ, контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии выше 10 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. Критерии снижения дозы левотироксина: при развитии лихорадки (температура тела выше  $38,3^\circ\text{C}$ ) вне УТТ) доза левотироксина натрия снижалась на 50% от исходной дозы; при повышении ЧСС выше 60 ударов в минуту снижение дозы левотироксина осуществлялось по 25-50 мкг раз в сутки или раз в двое суток.

При повторном выполнении КТ головного мозга отмечалось увеличение размеров гематомы в области варолиева моста. Ввиду отрицательной динамики по результатам КТ головного мозга была продолжена терапевтическая умеренная гипотермия с целевыми показателями  $35^\circ\text{C}$ .

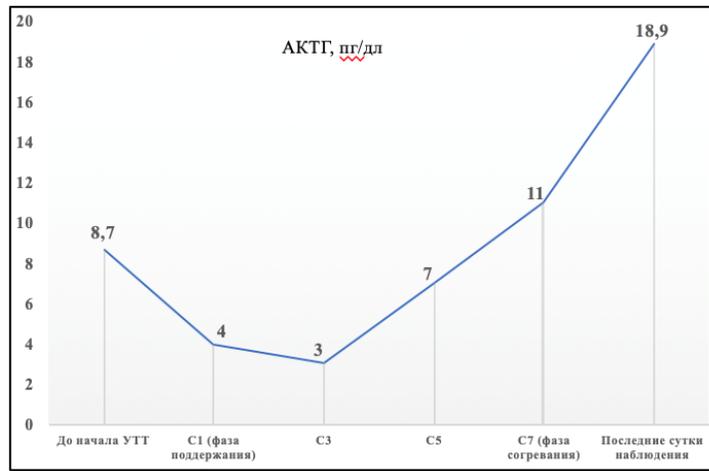


Рисунок 2. Динамика уровня АКТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня АКТГ (<46 пг/мл)

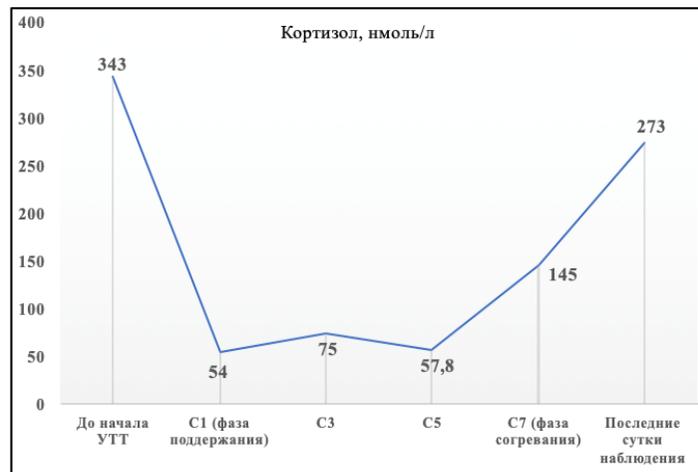


Рисунок 3. Динамика кортизола в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня общего кортизола (171-536 нмоль/л)

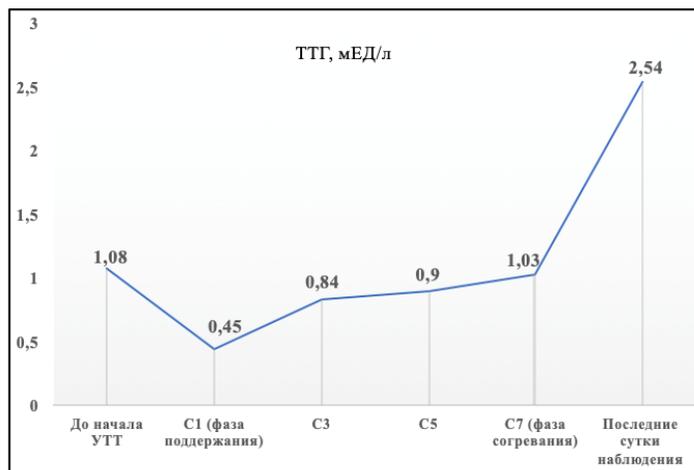


Рисунок 4. Динамика уровня ТТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня ТТГ (0,4- 4,0 мЕД/л)

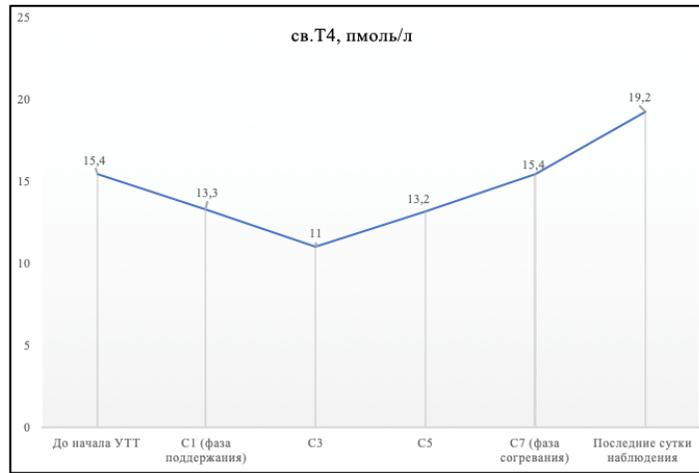


Рисунок 5. Динамика уровня св. Т4 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня св. Т4 (12-22 пмоль/л)



Рисунок 6. Динамика уровня св. Т3 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня св. Т3 (3,1- 6,8 пмоль/л)

На С3 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД – 115-125/55-75 мм рт. ст., ЧСС – 48 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV, с параметрами: частота дыхательных движений – 11 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 8 см вод. ст., увеличением фракции  $O_2$  – 40 %, дыхательный объем – 600-700 мл, сатурация  $O_2$  – 99-100%.

При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия прокинетики и прозерина была продолжена. Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки составило 6 900 мл. Лечение несахарного диабета было продолжено десмопрессинном.

Рост уровня маркеров воспаления: С-реактивный белок – 39 мг/л, лейкоциты –  $15,9 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 142 ммоль/л. Уровни АКТГ и кортизола значимо не различались и сохранялись в прежних значениях: АКТГ составил 3 пг/дл; кортизол – 75 нмоль/л соответственно. Уровень ТТГ – 0,84 мЕД/л, св. Т4 – 11 пмоль/л, св. Т3 – 2,51 пмоль/л; L-Т4 продолжался в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона доза норадреналина снизилась до 0,05-0,08 мкг/кг/мин (рис. 2, 3, 4, 5, 6).

На С4 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД – 110-128/60-80 мм рт. ст., ЧСС – 59 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия

прокинетики и прозеринном была продолжена. Однократный стул. Было начато комбинированное питание. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 5 000 мл на фоне приема десмопрессинном.

На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона введение норадреналина было прекращено. Уровень натрия в плазме крови составил 145 ммоль/л. Уровень маркеров воспаления составил: С-реактивный белок – 49 мг/л, лейкоциты –  $10,5 \times 10^9$ /л креатинин – 74 мкмоль/л.

На С5 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Гемодинамика стабильная: АД – 115-130/60-80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Продолжена стимуляция ЖКТ. Однократный стул. Пациентка переведена на энтеральное питание. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 3 600 мл на фоне приема десмопрессинном.

Уровень АКТГ и кортизола значимо не различались: АКТГ составил 5 пг/дл; кортизол – 57,8 нмоль/л, соответственно. ТТГ – 0,9 мЕД/л, св. Т4 – 13,2 пмоль/л, св. Т3 – 2,4 пмоль/л (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Сохранялся рост уровня С-реактивного белка – 61 мг/л, лейкоцитов –  $16,3 \times 10^9$ /л. Основываясь на целевых значениях среднего АД, было начато снижение дозы гидрокортизона. Уровень натрия в плазме крови составил 151 ммоль/л.

С пятых суток была достигнута синусовая нормокардия на фоне Д-Т4 в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 200 мг.

На С6 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Гемодинамика стабильная: АД – 115-130/7-85 мм рт. ст., ЧСС – 62 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 13 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 8 см вод. ст., увеличением фракции  $O_2$  – 40 %, дыхательный объем – 550-620 мл, сатурация  $O_2$  – 99-100%.

При аускультации перистальтика выслушивается. Отмена прокинетики, прозерина. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 1500 мл без приема десмопрессина.

Учитывая синусовый ритм, усвоение энтерального питания, регулярный стул, доза L-Т4 была снижена до 100 мкг/2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

Наблюдался дальнейший рост уровня С-реактивного белка – 74 мг/л, лейкоцитов –  $18,3 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 150 ммоль/л.

На С7 прекращена терапия для оценки уровня сознания. Уровень сознания – кома I. Гемодинамика стабильная: – 120-140/60-75 мм рт. ст., ЧСС – 87 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 9 см вод. ст., увеличением фракции  $O_2$  – 50%, дыхательный объем – 550-580 мл, сатурация  $O_2$  – 98%. При аускультации перистальтика выслушивается. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 3 200 мл без приема десмопрессина.

В фазе согревания наблюдалось нарастание уровня АКТГ и кортизола: 11 пг/дл и 145 нмоль/л соответственно. ТТГ – 1,03 мЕД/л, св. Т4 – 15,4 пмоль/л, св. Т3 – 2,6 пмоль/л, (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Уровень С-реактивного белка – 90 мг/л, лейкоцитов –  $15,3 \times 10^9$ /л. Доза L-Т4 снижена до 100 мкг один раз в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

На С8 ШКГ – 9 баллов, нарастание маркеров воспаления (С-реактивный белок – 143,5 мг/л, прокальцитонин >0,5 нг/мл), источником которых являлась пневмония (Эшерихия Коли и Стенотрофомонас мальтофилия), SOFA 6 баллов. Была начата антибактериальная терапия (сульперазон, амикацин). Доза L-Т4 составила 100 мкг в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

В последние сутки проведения УТТ (С9) уровень АКТГ возрос до 18,9 пг/дл, уровень кортизола до 273 нмоль/л. ТТГ – 2,54 мЕД/л, св. Т4 – 19,2 пмоль/л, св. Т3 – 3,1 пмоль/л, (рис. 2, 3, 4, 5, 6). На 10 сутки уровень сознания по ШКГ составил 10 баллов. С десятых суток – отмена L-Т4. Суточная доза гидрокортизона составила 100 мг, а на С11 гидрокортизон был отменен.

Уровень ТТГ в фазе поддержания УТТ снизился до нижней границы нормы, при этом в последние сутки УТТ ТТГ возрос до середины референсных значений. Содержание св. Т4 отражало проводимую

заместительную терапию L-T4. Уровень св. Т3 в фазе поддержания снизился ниже нормы, а в фазе согревания возрос до референсных значений (рис. 4,5,6).

На С19 после разрешения двусторонней нижнедолевой пневмонии пациентка была переведена в профильное отделение. Качество жизни пациентки по шкале исходов Глазго составило 5 баллов.

Прежде чем рассмотреть надпочечниковую/тиреоидную дисфункции, вызванные КС, необходимо указать, почему эндокринопатия при развитии КС рассматривается в рамках дисфункции, а не недостаточности. «Дисфункция» – это нарушение функции системы, органа или ткани организма, выражающееся неадекватностью реакции на действие раздражителей [22], и именно термин «дисфункция» надпочечников/щитовидной железы наиболее полноценно характеризует неоднозначность как лабораторных, так и клинических результатов в диагностике НДВКС/ТДВКС. В общепринятых критериях оценки надпочечниковая и тиреоидная недостаточности не рассматриваются: кортикорезистентность в условиях КС; быстрота развития клинических проявлений гипотиреоза при КС [23].

В работе Margriet F.C. de Jong и др. [12] не выявили эффективность терапии гидрокортизоном. Нельзя исключить, что полученные результаты в отношении отсутствия влияния гидрокортизона на снижение летальности были обусловлены двумя факторами: 1) разной степенью проявления надпочечниковой дисфункции; 2) разной степенью тяжести резистентности к кортизолу, что не исключает введение гидрокортизона.

Оценка колебания уровня кортизола в плазме крови в зависимости от уровня маркеров воспаления при индуцированной гипотермии (33,5 °С) является главной задачей исследователей, при этом, к сожалению, не указываются параметры гемодинамики, была ли потребность в вазопрессорах, рассматривались ли данные группы пациентов в рамках эндокринопатий критических состояний [11].

Синдром эутиреоидной патологии в острой фазе КС рассматривается как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень и не требует коррекции заместительной терапией [13]. В существующих работах по оценке ГГТ системы в условиях УТТ также анализируется только колебание ТТГ, тиреоидных гормонов в рамках «синдрома эутиреоидной патологии» [14]. Однако не следовало бы рассматривать данную рекомендацию как единственно верное решение. Аналогичное отрицание в применении гидрокортизона наблюдалось у пациентов с септическим шоком до 2016 г., когда проблема «надпочечниковая дисфункция при критических состояниях» прошла свой путь от «не нужно лечить» до «необходимо лечить» [25]. Кроме того, рассмотрение «синдрома эутиреоидной патологии» не является верным в условиях управления температурой тела. Так как высокоагрессивный метод (УТТ) создает иные условия в организме, то низкий или низконормальный уровень ТТГ (наравне с сниженными тиреоидными гормонами в плазме крови) и клинические проявления гипотиреоза не могут быть рассмотрены как норма. Снижение уровня тиреоидных гормонов на фоне низкого или низконормального уровня ТТГ в подострой и хронической фазах КС может быть следствием истощения гипоталамических центров, регулирующих гипофизарную активность [26, 27].

На сегодняшний день не существует единого мнения о необходимости проведения заместительной гормональной терапии L-T4 пациентам в подострой и хронической фазах КС. Научные работы по данной тематике датируются 80-ми и 90-ми годами XX века [28, 29]. Сомнения в назначении заместительной терапии L-T4 основаны на следующих данных: отсутствии доказательной базы в отношении наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции; ограниченном числе рандомизированных контролируемых исследований и небольшой выборке пациентов; подавлении активности ТТГ при назначении экзогенных Т4 и Т3. Кроме того, несогласованность в длительности, дозировке, наличии различных комбинаций гормональных препаратов (левотироксина натрия, трийодтиронина и их сочетание или тиреотропин-рилизинг гормона совместно с соматотропным гормоном) также усложняют построение концепции заместительной гормональной терапии тиреоидной дисфункции при КС [29]. В проводимых ранее работах пациенты рассматриваются только с позиции колебаний уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Отсутствовал и персонифицированный подход, требующий оценки и других функций эндокринной системы, необходимых в преодолении стресс-ответа. Рандомизированный подход в лечении эндокринных нарушений при КС недопустим, так как каждый пациент индивидуален в развитии нейроэндокринной

реакции при воздействии тяжелых физических стрессоров [30]. Необходимость оценки клинических проявлений гипотиреоза при КС позволит своевременно снижать заместительную гормональную терапию. Особо следует отметить, что прежде всего необходимо оценить возможные эндокринные нарушения у пациента при КС и только после этого принимать решение о необходимости коррекции и о последовательности назначения той или иной заместительной гормональной терапии. Также во всех проведенных работах не оценивались клинические признаки гипотиреоза на фоне низких уровней Т4 и Т3.

В условиях повреждения головного мозга препаратом выбора является Т4 в дозе 2–3 мкг/кг/сут [31]. Целесообразность комбинации Т4 с Т3 в качестве стартовой терапии является спорной [32, 33]. Однако комбинированная Т4-Т3-терапия может быть оправдана у пациентов, имеющих клинические проявления гипотиреоза на фоне уже проводимой терапии препаратами Т4 в дозе 3 мкг/кг/сут. Применение тиреотропин-релизинг гормона в сочетании с соматотропным гормоном восстанавливало пульсовую волну ТТГ и уровни Т3 и Т4 [29]. Ввиду отсутствия в/в формы левотироксина натрия в нашем клиническом наблюдении мы использовали пероральную форму L-Т4. Кроме того, мы не применяли трийодтиронин ввиду его физического отсутствия на территории Российской Федерации.

Перед началом лечения тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием, (ТДВКС) необходимо оценить наличие/отсутствие данных о надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС). Данные критерии рассматриваются в рамках «клинической эндокринологии». При выявлении НДВКС, в первую очередь, назначали гидрокортизон и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном к терапии добавляли L-Т4. Так как на уровень ТТГ в плазме крови возможно влияние таких факторов, как введение гидрокортизона (хотя угнетающее действие на синтез и секрецию ТТГ оказывают стероидные глюкокортикоиды), гепарина, наркотических анальгетиков, амиодарона, мы не рассматривали снижение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов как единственный критерий начала заместительной гормональной терапии L-Т4.

Развитие ТДВКС у данного пациента обусловлено повреждением ЦНС, что подтверждается снижением уровня ТТГ ниже нормы. Кроме того, развитие брадикардии, кишечной дисфункции также относится к клинической картине гипотиреоза.

По результатам проведенного нами исследования, развитие НДВКС и ТДВКС при применении умеренной терапевтической гипотермии наблюдалось у пациента вследствие нескольких причин.

Во-первых, развитие КС, вызванное повреждением ЦНС, является независимым фактором в нарушении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом длительность КС приводит к истощению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и уже не может рассматриваться как «синдром эутиреоидной патологии» [29].

Во-вторых, целью применения УТТ является подавление активности метаболических процессов в головном мозге, что, в свою очередь, также и угнетает активность гипоталамической области [34].

В-третьих, длительное применение седативных, наркотических и наркотических препаратов с целью управления температурой тела и преодоления мышечной дрожи, особенно при целевых значениях 35 °С, подавляет в том числе гипоталамо-гипофизарную систему. Использование пропофола, бензодиазепинов и барбитуратов повышает чувствительность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) к медиатору ГАМК и приводит к угнетению активности деятельности коры мозга [35], что, в свою очередь, может вызывать угнетение активности системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа/надпочечники [36]. Применение селективных агонистов  $\alpha$ 2-адренорецепторов (дексмедетомидина) подавляет активность голубого пятна ствола головного мозга [35]. Также норадренергическая система, помимо уровня сознания, регулирует и функциональную активность гипоталамуса при стресс-реакции [37]. Так как опиатные рецепторы расположены не только на путях проведения боли, но и в гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидных телах, то и эти зоны подвержены угнетающему воздействию наркотических средств. Таким образом, лекарственные средства для проведения общей анестезии, седации и анальгезии, рутинно используемые при УТТ и при проведении ЭКМО, приводят к угнетению функции эндокринной системы и, в частности, в системах гипоталамус-гипофиз-надпочечники/щитовидная железа.

**Выводы.** Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует пациента с неоперабельным геморрагическим инсультом с кровоизлиянием в ствол мозга. Было принято решение о проведении терапевтической умеренной гипотермии – 35 °С. Наблюдаемый в день поступления низконормальный уровень кортизола в плазме крови на фоне сосудистой недостаточности был обусловлен повреждением центров нейроэндокринной регуляции (диэнцефальная зона). В динамике, при поддержании управляемой гипотермии, у пациента развилось резкое снижение уровня кортизола и ТТГ. Развитие сосудистой недостаточности без признаков сепсиса и острой кардиальной патологии следует рассматривать как НДВКС. Назначение гидрокортизона позволило компенсировать сосудистую недостаточность к С4. Развитие клинической картины гипотиреоза (брадикардия, кишечная дисфункция) на фоне низкого ТТГ и св. Т3 при проведении терапевтической умеренной гипотермии также следует рассматривать в качестве клинических проявлений ТДВКС.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.**

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу.**

Альтшулер Н.Э. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу);

Куцый М.Б. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Кругляков Н.М. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Багжанов Г.М. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Докукин А.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Попугаев К.А. – 20% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

#### **Данные о соответствии научной специальности.**

Научная специальность 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

#### **Список литературы:**

1. Stroke Statistics in Korea. Part I: Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013 Jan. 15 (1). 2-20. Published online 2013 Jan 31.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 populationbased studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009 Apr. 8 (4). 355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии* 2001. 1. 34-40.
4. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012. (8-2). 424-7.
5. Kyu H.H., Abate D., Abate K.H., et al. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disabilityadjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017. 390. 1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
6. Andresen M., Gazmuri J.T., Marín A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015. 23:42. doi: 10.1186/s13049-015-0121-3.
7. Lord A.S., Karinja S., Lantigua H. et al. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014. 21. 200-206. doi: 10.1007/s12028-013-9948-5.

8. Xiao G., Guo Q., Shu M., et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* doi: 2013. 30. 91-100. 10.1136/emmermed-2012-201120.
9. Vaahersalo J., Hiltunen P., Tiainen M., et al. FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* 2013. 39. 826-37. doi: 10.1007/s00134-013-2868-1.
10. Mongardon N., Perbet S., Lemiale V., et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.* 2011. 39. 1359-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120b56.
11. Scaramuzza R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress.* 2015.18(1):129-33. doi: 10.3109/10253890.2014.987120.
12. De Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2008;78(3):281-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
13. Jagt van der M., Knoops S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxin during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care.* 2015; 23(2):198-204. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8>.
14. Meissner W., Krapp C., Kauf E. et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2003. 29. 44-48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
15. Itumur K., Olmez G., Ariturk Z. et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care.* 2005. 9. 416-424. doi.org/10.1186/cc3727.
16. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011. 25. 799-812. <https://doi.org/10.1016/j>.
17. Rudman D., Fleischer A.S., Kutner M.H. et al. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977. 45. 747-754. doi.org/10.1210/jcem-45-4-747.
18. Ziegler M.G., Morrissey E.C., Marshall L.F. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med.* 1990. 18. 253-258. doi.org/10.1097/00003246-199003000-00001.
19. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997. 336. 1730-1737. doi.org/10.1056/nejm199706123362407.
20. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4 supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine.* 1998;26(4):645-650. doi.org/10.1097/00003246-199804000-00010
21. Vishal G. and Marilyn L. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011. 15(Suppl2). S99-S106. doi: 10.4103/2230-8210.83337.
22. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Практическое пособие. М. Медицина. 2007.
23. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. Российская ассоциация эндокринологов. 2021.
24. Балаболкин И.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство. М. Медицина. 2007.
25. Альтшулер Н.Э., Губарев К.К., Куцый М.Б., Попугаев К.А. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2023. 12 (1). 55-66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-55-66
26. Bello G., Ceacchisciuc I., Silva S., Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Nov. 76 (11). 919-28.

27. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Thyroid Hormone Levels Help to Predict Outcome of Critically Ill Patients Undergoing Early Neurological Rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 10. 2022. 8447080. doi: 10.1155/2022/8447080.
28. Stathatos N., Levetan C., Burman K.D., Wartofsky L. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec. 15 (4). 465-78. doi: 10.1053/beem.2001.0164.
29. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Jun. 32 (2). 385-410. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00005-7.
30. Альтшулер Н.Э., Алещенко Е.И., Куцкий М.Б., Кругляков Н.М. Влияние физических стрессоров на нейроэндокринный ответ у пациентов в критическом состоянии. *Якутский медицинский журнал.* 2022. 1 (77). 99-104. doi: 10.25789/УМЖ.2022.77.25.
31. Sakharova O.V., Inzucchi S.I. Endocrine assessment during critical illness. *Crit Care Clin.* 2007. 23. 467-490. doi: 10.1016/j.ccc.2007.05.007.
32. Slawik M., Klawitter B., Meiser E., et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92. 4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.
33. Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E., et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88. 4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.
34. Альтшулер Н.Э., Куцкий М.Б., Кругляков Н.М. Центральный гипотиреоз при проведении управления температурой тела. *Анестезиология и реаниматология.* 2022 (2). 60-65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160.
35. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action. Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.
36. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. и др. Эндокринология по Вильямсу. *Нейроэндокринология.* Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А.. М. ГЭОТАР-Медиа. 2019.
37. Шмидт Р.В., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М. Лаборатория знаний. 2011.

### References:

1. Stroke Statistics in Korea. Part I: Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013 Jan. 15 (1). 2-20. Published online 2013 Jan 31.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 populationbased studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009 Apr. 8 (4). 355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
3. Vereshchagin N.V., Varakin Yu.Ya. Stroke registers in Russia: results and methodological aspects of the problem. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Suppl. Stroke)* 2001. 1. 34-40. in Russian.
4. Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. Analysis of stroke incidence using information technologies. *Fundamental research* 2012. (8-2). 424-7. in Russian.
5. Kyu H.H., Abate D., Abate K.H., et al. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disabilityadjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017. 390. 1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
6. Andresen M., Gazmuri J.T., Marín A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015. 23. 42. doi: 10.1186/s13049-015-0121-3.
7. Lord A.S., Karinja S., Lantigua H. et al. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014. 21. 200-206. doi: 10.1007/s12028-013-9948-5.

8. Xiao G., Guo Q., Shu M., et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* doi: 2013. 30. 91-100. 10.1136/emered-2012-201120.
9. Vaahersalo J., Hiltunen P., Tiainen M., et al. FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* 2013. 39. 826-37. doi: 10.1007/s00134-013-2868-1.
10. Mongardon N., Perbet S., Lemiale V., et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.* 2011. 39. 1359-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120b56.
11. Scaramuzza R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress.* 2015. 18(1). 129-33. doi: 10.3109/10253890.2014.987120.
12. De Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2008. 78(3). 281-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
13. Jagt van der M, Knoop S, Jong de MF et al. Increased thyroxin during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care.* 2015. 23(2). 198-204. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8>.
14. Meissner W, Krapp C, Kauf E et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2003. 29. 44-48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
15. Iltumur K, Olmez G, Ariturk Z et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care.* 2005. 9. 416-424. doi.org/10.1186/cc3727.
16. Ranasinghe A.M, Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011. 25. 799-812. doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.003.
17. Rudman D., Fleischer A.S., Kutner M.H. et al. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977. 45. 747-754. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-4-747>.
18. Ziegler M.G., Morrissey E.C., Marshall L.F. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med.* 1990. 18. 253-258. <https://doi.org/10.1097/00003246-199003000-00001>.
19. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997. 336. 1730-1737. doi.org/10.1056/nejm199706123362407.
20. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. doi.org/10.1002/14651858.CD002243.
21. Vishal G., Marilyn L. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011. 15(Suppl2). S99-S106. doi: 10.4103/2230-8210.83337.
22. Pokrovsky V.I. *Encyclopedic Dictionary of Medical Terms.* M. Medicine. 2007. in Russian.
23. *Clinical guidelines. Primary adrenal insufficiency.* Russian Association of Endocrinologists. 2021. in Russian.
24. Balabolkin I.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamental and clinical thyroidology: a guide.* M. Medicina. 2007. in Russian.
25. Altshuler N.E., Gubarev K.K., Kutsiy M.B., Popugaev K.A. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023. 12(1). 55-66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77. in Russian.
26. Bello G., Ceachisciuc I., Silva S., Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Nov. 76(11). 919-28.
27. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Thyroid Hormone Levels Help to Predict Outcome of Critically Ill Patients Undergoing Early Neurological Rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 10. 2022. 8447080. doi: 10.1155/2022/8447080.

28. Stathatos N., Levetan C., Burman KD., Wartofsky L. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec. 15(4). 465-78. doi: 10.1053/beem.2001.0164.
29. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Jun. 32(2). 385-410. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00005-7.
30. Altshuller N.E., Aleschenko E.I., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M. Effect of physical stressors on neuroendocrine response in critically ill patients. *Yakut medical journal.* 2022. 1(77). 99-104. doi: 10.25789/YMJ.2022.77.25. in Russian.
31. Sakharova O.V., Inzucchi S.I. Endocrine assessment during critical illness. *Crit Care Clin.* 2007. 23. 467-490. doi: 10.1016/j.ccc.2007.05.007.
32. Slawik M., Klawitter B., Meiser E., et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92. 4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.
33. Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E., et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88. 4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.
34. Altshuler N.E., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M. Central hypothyroidism in targeted temperature management. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022(2). 60-65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160. in Russian.
35. Crowder C.M., Evers A.S. *Mechanisms of anesthetic action.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.
36. Melmed Sh., Polonsky K.S., Larsen P.R. et al.; *Endocrinology according to Williams.* Neuroendocrinology. Edited by Dedova I.I., Melnichenko G.A. M. GEOTAR-Media. 2019. in Russian.
37. Schmidt R.V., Lang F., Heckmann M. *Human physiology with the basics of pathophysiology.* M. Laboratory of Knowledge. 2011. in Russian.

<sup>1</sup>Жукова С.И., <sup>1</sup>Самсонов Д.Ю., <sup>2</sup>Чанчиков К.А.  
**МНОЖЕСТВЕННЫЕ АСТРОЦИТАРНЫЕ ГАМАРТОМЫ  
 У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ**

<sup>1</sup>*Иркутский филиал Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337;*

<sup>2</sup>*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100*

Туберозный склероз является мультисистемным поражением организма человека, заключающимся в образовании доброкачественных новообразований в различных органах и системах. Специфичность заболевания связана с генетическими мутациями в генах *TSC-1* и *TSC-2*, являющимися супрессорами опухолевого роста. Диагностика туберозного склероза в раннем детском возрасте крайне затруднительна и зачастую данные пациенты наблюдаются и лечатся с диагнозом эпилепсия, задержка умственного развития и многочисленные новообразования различных тканей органов и систем.

В представленной статье показаны два клинических случая туберозного склероза с характерными офтальмологическими проявлениями данной патологии. Наличие астроцитарных гамартом, которые являются первичным диагностическим критерием заболевания, обуславливает необходимость проведения своевременной офтальмодиагностики с целью выявления основного заболевания.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, ретинальные астроцитарные гамартомы, факоматозы, туберозный склерозный комплекс

<sup>1</sup>Zhukova S.I., <sup>1</sup>Samsonov D.Yu., <sup>2</sup>Chanchikov K.A.

**MULTIPLE ASTROCYTIC HAMARTOMAS IN PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS**

<sup>1</sup>*Irkutsk branch of S. Fyodorov “Eye microsurgery” Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664033, Irkutsk, Lermontov str., 337;*

<sup>2</sup>*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100*

Tuberous sclerosis is a multisystem lesion of the human body, consisting in the formation of benign neoplasms in various organs and systems. The specificity of the disease is associated with genetic mutations in the *TSC – 1* and *TSC – 2* genes, which are suppressors of tumor growth. Diagnosis of tuberous sclerosis in early childhood is extremely difficult and often these patients are observed and treated with a diagnosis of epilepsy, mental retardation and numerous neoplasms of various tissues of organs and systems.

The presented article shows two clinical cases of tuberous sclerosis with ophthalmological manifestations of this pathology. The presence of astrocytic hamartomas, which are the primary diagnostic criterion of the disease, makes it necessary to conduct full ophthalmic examination in time in order to identify the disease.

**Keywords:** tuberous sclerosis, retinal astrocytic hamartomas, phacomatoses, tuberous sclerosis complex

Туберозный склероз (ТС) – это генетически обусловленное мультисистемное наследственное заболевание, относящееся к группе факоматозов, поражающее различные органы и системы. Характеризуется формированием множественных новообразований (гамартом) вследствие нарушения пролиферации, миграции и дифференцировки клеток [1]. Основные патологические симптомы данного заболевания объединены в общую группу и определены как туберозный склерозный комплекс,

включающий эпилепсию, задержку умственного развития, многочисленные новообразования в организме человека.

В результате проводимых исследований были выявлены мутации генов TSC-1 и TSC-2, отвечающих за синтез белков гамартин и туберин, которые являются белками супрессорами опухолевого роста, опосредованно регулируя пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток в различных тканях организма. Данные генетические нарушения являются причиной развития туберозного склероза, имеющего аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью тип наследования. Согласно популяционным исследованиям, проведенным в Великобритании, частота заболеваемости вариабельна по возрастным группам и составляет от 1 на 10 000 новорожденных до 1 на 29 000 человек среди людей с возрастом до 65 лет [1, 5, 6, 7].

Диагностику туберозного склероза проводят на основании определенных клинических проявлений заболевания. В 2012 году на международной конференции Clinical Consensus Conference, США были утверждены диагностические критерии ТС, которые делят на первичные и вторичные признаки [2]. К первичным (большим) относят наличие ангиофибром лица (не менее трех) или фиброзных бляшек на лбу, гипопигментных пятен (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре), нетравматических околоногтевых фибром (не менее двух), участков «шагреновой кожи», множественных гамартом сетчатки, корковых дисплазий (не менее трех): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга, субэпендимальных узлов (не менее двух), субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, рабдомиом сердца множественных или одиночных, лимфангиолейомиоматоза легких, множественных ангиомиолипом почек (не менее двух). Вторичные (малые) признаки могут быть представлены многочисленными углублениями в эмали зубов (не менее трех), фибромами в полости рта (не менее двух), гамартомами внутренних органов, ахроматическими участками сетчатой оболочки глаза, пятнами «конфетти» на коже, множественными кистами почек.

Диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков. Возможный диагноз – на основании наличия 1 первичного признака или 2 (и более) вторичных признаков.

К офтальмологическим проявлениям ТС относят гамартумы сетчатки, атрофию зрительного нерва, колобомы диска зрительного нерва, хориоидеи и радужки, нарушения пигментации радужки и глазного дна, изменения сосудов сетчатки, катаракту, субконъюнктивальные узелки, ангиофибромы век [3, 5, 6, 7]. Ретинальные астроцитарные гамартумы (РАГ) являются одним из основных офтальмологических проявлений заболевания и относятся к первичным признакам ТС. Появляются РАГ к первому году жизни ребенка и выявляются примерно у 50% больных. Представляют собой новообразования в слое нервных волокон сетчатки, от светло-серого до молочно-белого цвета, различного диаметра.

Pichi F., Massaro D. с соавторами в 2016 году представили ОКТ-классификацию данных новообразований, исходя из формы, размеров и взаимоотношения с соседними структурами заднего отрезка глаза [4]:

- РАГ I типа встречаются у 70% пациентов. Плоские, округлые, полупрозрачные, мелкие (не более 1 ДД) образования с гладкой поверхностью, располагаются в СНВС, без тракционного компонента. Нижележащая сетчатка и пигментный эпителий интактны.
- РАГ II типа. Более крупные, средней рефлексивности, проминирующие очаги с неровным контуром, лежащие над СНВС по ходу магистральных сосудов, с тракционным компонентом на поверхности опухоли.
- РАГ III типа встречаются у 46–55% пациентов. Более крупные, проминирующие, блестящие, многоузелковые, кальцинированные образования, экранирующие подлежащие структуры.
- РАГ IV типа. Приподнятые, куполообразные, расположены в нейросенсорной сетчатке с большой арефлективной одиночной полостью.

Данное заболевание является достаточно редким и его диагностика может вызывать трудности для врачей различных специальностей, к которым обращается пациент – дерматолог, невролог и офтальмолог. В тоже время ранняя диагностика заболевания дает пациентам шанс в получении своевременной и адекватной терапии, позволяющей ограничить клинические проявления ТС.

**Цель.** Представить два клинических случая, демонстрирующих основные офтальмологические проявления туберозного склероза.

**Материалы и методы.** Все пациенты прошли комплексное офтальмологическое обследование, включающее ОКТ дисков зрительного нерва и центральных отделов сетчатки, а также был проведен сбор анамнеза заболевания.

**Описание клинических случаев.**

**Пациентка 1.** Диагноз ТС был выставлен в 12 лет с учетом наличия новообразований в головном мозге, кишечнике, почках, забрюшинном пространстве, на коже. С 1 года наблюдается у невролога с диагнозом эпилепсия, задержка внутриутробного развития. Получает противосудорожную терапию. Офтальмологом осматривалась впервые. Со стороны органа зрения жалоб не предъявляет. При внешнем осмотре выявлено изменение кожи по типу «шагреновой» на щеках, подбородке, в области крыльев носа, ангиофибромы в области век



Рисунок 1. Пациентка 1. Наличие на лице изменений кожи по типу шагрени.

Максимально корригированная острота зрения правого глаза – 1,0, левого глаза – 0,8. При биомикроскопии правого глаза патологических изменений не выявлено. При осмотре левого глаза в строме радужки по зрачковому краю определялись мелкие узелковые образования, интенсивное напыление гранул пигмента на передней поверхности радужки в проекции узелков, секторальное истончение поверхностного листка стромы с 2 до 5 ч., в данном сегменте лакуны сглажены, просвечивает пигментный листок, сосудистый энтропион. В хрусталике визуализируются множественные помутнения различной степени плотности под передней капсулой, распространяющиеся на кортикальные слои (рис. 2).

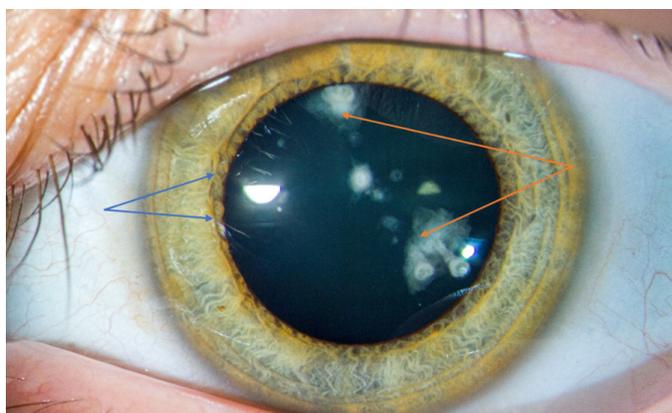


Рисунок 2. Передний отрезок глаза пациентки 1: в строме радужки по зрачковому краю мелкие узелковые образования, интенсивное напыление гранул пигмента на передней поверхности радужки в проекции узелков (синие стрелки); множественные помутнения хрусталика различной степени плотности под передней капсулой, распространяющиеся на кортикальные слои (оранжевые стрелки).

Изменения глазного дна пациента характеризовались умеренной проминенцией диска зрительного нерва, границы оставались четкими, диск деколорирован, изменения симметричные на обоих глазах. При биомикроскопии правого глаза перипапиллярно в верхнем квадранте определялись 2 многоузловых кальцинированных образования белого цвета с четкими границами и фестончатыми краями. По ходу верхне-темпоральной аркады – овальное поверхностное полупрозрачное белесое образование (рис. 3). На глазном дне левого глаза выявлена единичная гаматрома.



Рисунок 3. Фоторегистрация глазного дна пациента 1. Ретинальные астроцитарные гамартомы глазного дна правого глаза

ОКТ-исследование подтвердило наличие множественных новообразований на уровне слоя нервных волокон сетчатки (Рис. 4). Перипапиллярно с назальной стороны визуализируется мелкое плоское, полупрозрачное образование с нечеткими границами (гамартома 1-го типа), по ходу верхне-темпоральной аркады – овальное поверхностное полупрозрачное белесое образование с нечеткими границами (гамартома 2-го типа), 2 гиперрефлективных полиморфных кальцинированных очага с фестончатым краем, белесым ореолом (гамартома 3-го типа).

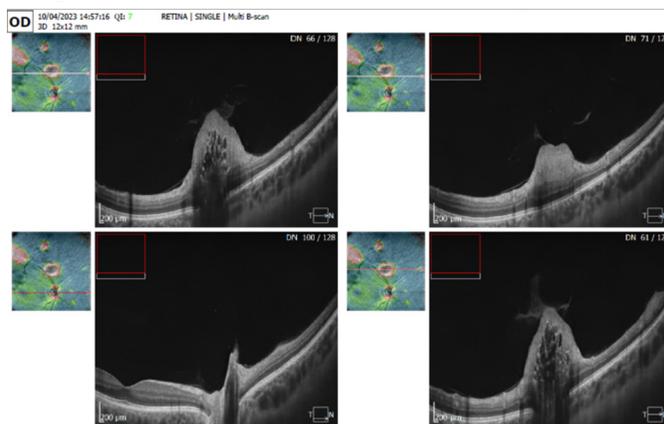


Рисунок 4. ОКТ-картина множественных новообразований правого глаза в различных областях сетчатки

По совокупности полученных данных был выставлен диагноз: OD – множественные ретинальные астроцитарные гамартомы, частичная атрофия зрительного нерва, OS – ретинальная астроцитарная гамартома, частичная атрофия зрительного нерва, неполная осложненная катаракта.

**Пациентка 2.** 24 года, обратилась к офтальмологу с диагнозом "Подозрение на гамартому сетчатки". При осмотре на лице определялись кожные проявления, аналогичные изменениям, выявленным у первой пациентки: наличие шагренево́й кожи на щеках, подбородке, в области крыльев носа, ангиофибромы в

области век. Миопия с детства, пользуется очками для дали.

Максимально скорригированная острота зрения правого глаза – 0,5, левого глаза – 1,0. При осмотре переднего отрезка характерных изменений не выявлено. Оценка состояния глазного дна позволила установить формирование проминирующих образований с четкими границами и фестончатыми краями перипапиллярно по ходу нижней сосудистой аркады, ДЗН деколорирован.

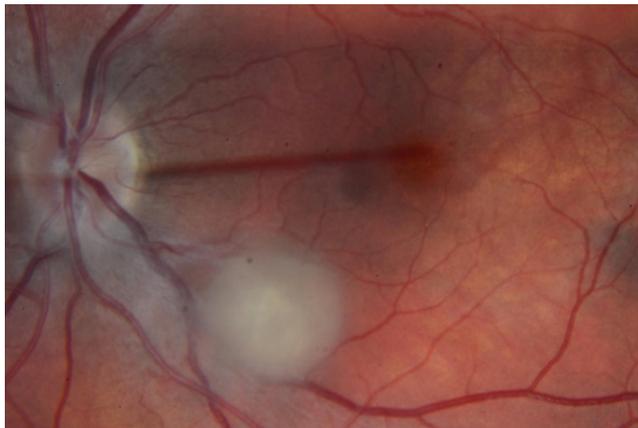


Рисунок 5. Новообразование перипапиллярно.

ОКТ сетчатки подтвердила наличие образования средней гиперрефлективности с единичными арефлективными полостями, расположенного перипапиллярно по ходу нижней височной аркады, соответствующее III типу по принятой ОКТ – классификации Pichi F., Massaro D., 2016.

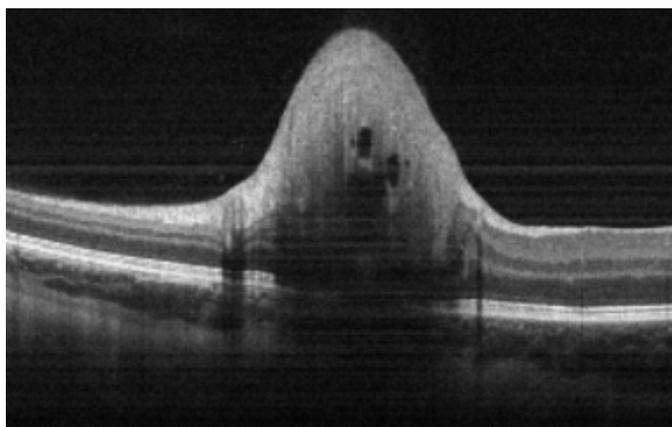


Рисунок 6. ОКТ – картина новообразования

**Заключение.** Представленные клинические случаи убедительно продемонстрировали наличие у больных специфических изменений органа зрения в виде узелковых образований радужки и ретинальных астроцитарных гамартом, которые относятся к первичным диагностическим критериям ТС. С учетом того, что ТС является достаточно редким заболеванием, освещение клинических проявлений в каждом отдельном случае может способствовать своевременной постановке правильного диагноза, раннему назначению адекватной терапии и уменьшению тем самым риска развития осложнений.

#### Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует

#### Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Жукова С.И. – 70 % (анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; утверждение финального текста статьи)

Самсонов Д.Ю. – 20 % (разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование, техническое редактирование)

Чанчиков К.А. – 10 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое и научное редактирование статьи).

#### Список литературы:

1. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. М. 2017.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021. 123. 50-66. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
3. Мосин И.М., Балаян И.Г. Офтальмологические проявления туберозного склероза. В кн.: Туберозный склероз. Под ред. Дорофеевой М.Ю. – М. Практическая медицина. 2012.
4. Pichi F., Massaro D., Serafino M., et al. Retinal astrocytic hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2016. 36 (6). 1199-208.
5. Ольшанская А.С., Дмитренко Д.В., Малов И.В., Шнайдер Н.А. Ассоциация поражения органа зрения и головного мозга при нейрокожных синдромах. *Современные проблемы науки и образования.* 2020. 4. 116.
6. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigevano F., Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2011. 22 (4). 735-9.
7. O'Callaghan F.J.K., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N. Prevalence of tuberous sclerosis in UK. *Lancet.* 1998. 23. 318-319.
8. Islam M.P. Tuberous Sclerosis Complex. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2021. 37. 100875. doi:10.1016/j.spen.2021.100875

#### References:

1. Dorofeeva M.Yu. Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. M. 2017.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021. 123. 50-66. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
3. Mosin I.M., Balayan I.G. Ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis // In the book: Tuberous sclerosis. Ed. Dorofeeva M.Y. M. Practical medicine. 2012. in Russian.
4. Pichi F., Massaro D., Serafino M., et al. Retinal astrocytic hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2016. 36(6). 1199-208.
5. Olshanskaya A.S., Dmitrenko D.V., Malov I.V., Shneider N.A. Association of visual organ and brain damage in neurocutaneous syndromes. *Modern problems of science and education.* 2020. 4. 116. in Russian.
6. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigevano F., Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2011. 22(4). 735-9.
7. O'Callaghan F.J.K., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N. Prevalence of tuberous sclerosis in UK. *Lancet.* 1998. 23. 318-319.
8. Islam M.P. Tuberous Sclerosis Complex. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2021. 37. 100875. doi:10.1016/j.spen.2021.100875

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_119

УДК : 616.132.2-004.6-079.89

<sup>1</sup>Иванов Д.П., <sup>2</sup>Фёдорова А.П., <sup>1</sup>Нардин Д.Б., <sup>1,2</sup>Дурова О.А.

**ИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ  
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

<sup>1</sup>Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»,  
Забайкальский край, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7;

<sup>2</sup>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 приводятся данные о методах инвазивного выявления ишемии миокарда на основании оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий. Рассматривается область применения фракционного и моментального резерва кровотока в соответствии с клиническими рекомендациями, приведены ограничения и сложности при их использовании, описана методика проведения. Представлен клинический пример определения моментального резерва кровотока у пациентки с «пограничными» стенозами коронарных артерий.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока

<sup>1</sup>Ivanov D.P., <sup>2</sup>Fedorova A.P., <sup>1</sup>Nardin D.B., <sup>1,2</sup>Durova O.A.

**INVASIVE DETERMINATION OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CORONARY  
ARTERY STENOSES IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE**

<sup>1</sup>Regional clinical hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita, Russia, 672038;

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000

*Abstract.* This article presents data on methods of invasive detection of myocardial ischemia based on the assessment of the functional significance of coronary artery stenoses. The scope of application of fractional flow reserve and instantaneous flow reserve according to the clinical guidelines is considered, limitations and difficulties of their use are given, the technique of their application is described. A clinical example of determining the instantaneous flow reserve in a patient with "borderline" coronary artery stenoses is presented.

**Keywords:** coronary artery disease, fractional flow reserve, instantaneous flow reserve

«Золотым стандартом» визуализации венечных артерий является коронарная ангиография, которая позволяет оценить анатомию коронарного русла, выявить стенозы коронарных артерий, определить их локализацию, а также выраженность и протяженность поражения. В современном понимании хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) включает в себя не только обструктивное атеросклеротическое поражение коронарного русла, но и другие формы, при которых у пациентов отсутствуют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий [1, 2]. Таким образом, в основе диагностики хронической ИБС лежит, в том числе, верификация ишемии миокарда. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, с этой целью применяются различные неинвазивные методики [3]. У пациентов с уже установленной ИБС неинвазивные стресс-тесты рекомендованы для определения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе после оперативного вмешательства на коронарных артериях, при увеличении тяжести симптомов, когда возможно проведение реваскуляризации миокарда [3]. При невозможности применения или неинформативности неинвазивных стресс-тестов у пациентов с симптомами рекомендуется проведение коронароангиографии (КАГ) с определением фракционного резерва кровотока (ФРК, FFR – fractional flow reserve) или моментального резерва кровотока (МРК, iFR – instantaneous wave-free ratio) [3]. Определение ФРК и МРК в настоящее время относят к инвазивным методикам определения функциональной значимости коронарных стенозов [3, 4].

Показатель ФРК определяется как отношение давления дистальнее стеноза коронарной артерии

к давлению в аорте при медикаментозно индуцированной вазодилатации, посредством введения вазодилататоров (аденозин или папаверин) интракоронарно или внутривенно, с проведением измерений на протяжении всего сердечного цикла [5, 6]. Стандартная формула ФРК =  $Pd/Pa$ , где  $Pd$  – дистальное давление,  $Pa$  – аортальное давление [7]. Теоретически ФРК в нормальной коронарной артерии при гиперемии должен быть равен 1,0 [8]. ФРК  $\leq 0,80$  указывает на физиологическую значимость стеноза и, следовательно, на то, что он, вероятно, вызывает ишемию [6]. Известно, что гемодинамическая значимость сужения коронарной артерии при ФРК  $\leq 0,8$  не всегда соответствует визуальной оценке сужения по диаметру просвета артерии по данным ангиографии. Согласно исследованию FAME, в большей степени это касается стенозов, определяемых при КАГ как 50-70%, из которых только 35% являются гемодинамически значимыми. В случае визуального определения степени сужения как 71-90%, значимыми являются 80% стенозов, а при оценке стеноза как  $>90\%$  выявлено соответствие гемодинамической значимости около 96%. [4]. Таким образом, показатель ФРК позволяет определить функциональную значимость стеноза независимо от ангиографической картины.

Определение ФРК в клинической практике ограничено из-за необходимости применения вазодилататоров, увеличения времени исследования, повышенных затрат на процедуру [6, 9, 10]. В исследованиях показано, что применение обычно используемого гиперемического агента – аденозина, связано с такими побочными эффектами, как тахикардия, брадикардия, бронхоспазм [6, 10]. К клинически значимым побочным эффектам интракоронарного введения папаверина относят удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков [5, 10]. При многососудистом поражении существующая необходимость повторного введения вазодилататора приводит к еще большему увеличению времени вмешательства и лучевой нагрузки [11].

МРК является модифицированной методикой ФРК, не требующей введения вазодилататоров, которая выполняется в течение определенного интервала времени диастолы сердца, известного как «период без волн» [5, 6, 10, 12]. В этот период капиллярное сопротивление стабильно и минимально, а коронарный кровоток максимален [6, 13]. Значение МРК  $\leq 0,89$  является критерием значимости стеноза [3, 4]. В клинических исследованиях была продемонстрирована диагностическая сопоставимость методов ФРК и МРК при проведении ангиопластики со стентированием у больных с «пограничными» стенозами коронарных артерий (степень сужения 50-70% диаметра просвета, по данным КАГ) [4, 6]. Показано, что методы МРК и ФРК сопоставимы по диагностической значимости с неинвазивными стресс-методами выявления ишемии миокарда при «пограничных» коронарных стенозах [10]. Значения ФРК  $\leq 0,80$  и МРК  $\leq 0,89$  являются независимыми предикторами высокого риска ССО [2, 3].

Точность измерения ФРК/МРК напрямую зависит от правильности выполнения методики исследования [14]. Перед измерением проводится процедура нормализации – сопоставления артериального давления с кончика катетера и проводника. Только после этого датчик инвазивного давления, расположенный на проводнике, заводится за зону стеноза коронарной артерии. Измерение МРК проводится непосредственно после позиционирования проводника, в то время как для измерения ФРК дополнительно вводятся фармакологические препараты. Перед оценкой полученных результатов необходимо повторно сверить давление на кончике катетера и на проводнике. Если разница превышает 5 мм рт. ст., результат не может считаться оптимальным и процедура нормализации и измерения повторяется.

Конечной целью диагностических исследований при ИБС является стратификация риска ССО, что необходимо для выявления группы лиц высокого риска, у которых реваскуляризация миокарда позволит добиться уменьшения симптомов заболевания и улучшить прогноз [2, 3]. КАГ с определением при необходимости ФРК/МРК, рекомендуется у пациентов с тяжелой стабильной ИБС (стенокардия III–IV функционального класса), особенно при неэффективности медикаментозной терапии [2, 3]. Кроме того, проведение КАГ с дополнительным измерением ФРК/МРК рекомендовано малосимптомным или бессимптомным пациентам, получающим лечение, при наличии высокого риска по данным неинвазивной стратификации, когда оперативное лечение рассматривается для улучшения прогноза [2, 3]. У пациентов с доказанной ИБС для определения показаний к хирургическому лечению определение ФРК/МРК показано при стенозах коронарных артерий  $<90\%$ , когда нагрузочное стресс-тестирование не проводилось [3]. Отказ от реваскуляризации миокарда при стенозах с ФРК  $\geq 0,80$  с предпочтением

медикаментозной терапии обоснован в клинических исследованиях [2, 15]. Оправданным является определение ФРК у пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом, так как может влиять на выбор тактики хирургического лечения (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование) [16]. Выполнение ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением на основе данных ФРК позволяет снизить частоту операционных осложнений и уменьшить стоимость лечения [4, 17].

**Клиническое наблюдение.** Пациентка С., 66 лет, поступила в отделение кардиологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» с жалобами на сжимающие боли в левой половине грудной клетки при минимальных физических нагрузках, проходящие в покое и после приема нитроглицерина в течение 2-3 минут. В анамнезе повышение артериального давления в течение 15 лет. Манифестация ИБС два года назад, когда перенесла инфаркт миокарда, проведена ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальном отделе. После перенесенного инфаркта миокарда медикаментозную терапию принимала регулярно, боли в грудной клетке при нагрузках не беспокоили. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, в течение последних 6 месяцев отмечается появление клиники стенокардии напряжения с нарастанием до III функционального класса. Направлена в отделение кардиологии, нагрузочное стресс-тестирование не проводилось.

При проведении КАГ у пациентки было выявлено два «пограничных стеноза» коронарных артерий: огибающей ветви (ОВ) левой коронарной артерии в среднем отделе до 50%, а также ПНА в среднем отделе до 60%. Установленный ранее стент в проксимальном отделе ПНА проходим. Для определения функциональной значимости стенозов проведено измерение МРК. Результат определения МРК в огибающей ветви – 0,81 (рис. 1), в ПНА – 0,92 (рис. 2). Таким образом, стеноз ОВ является функционально значимым, пациентке проведена ангиопластика со стентированием ОВ. После проведения оперативного лечения ангинозные боли при увеличении физической активности не отмечаются.

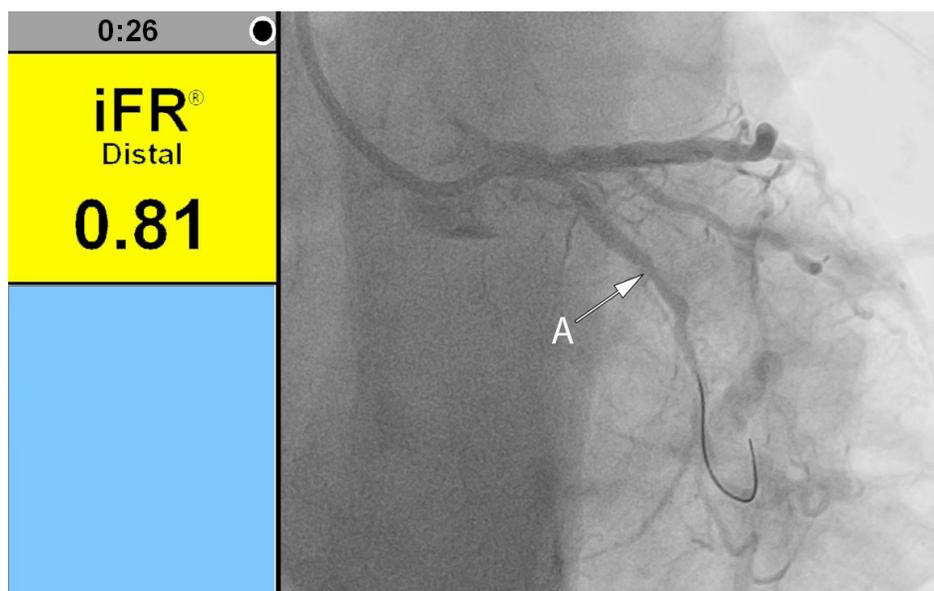


Рисунок 1. Измерение МРК в огибающей ветви левой коронарной артерии. В просвет артерии введен проводник для измерения давления. А – стеноз в средней трети огибающей ветви левой коронарной артерии – 50%

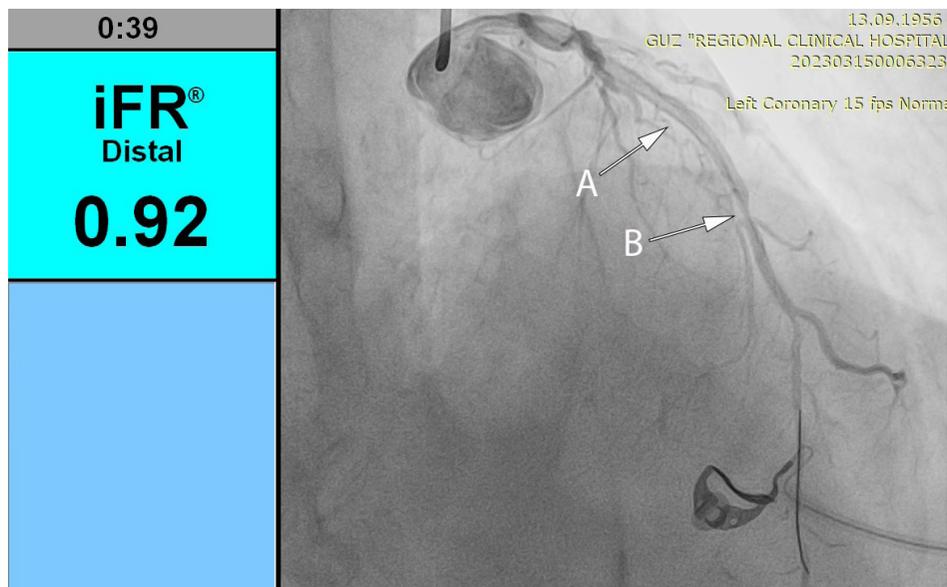


Рисунок 2. Измерение МРК в передней нисходящей артерии. В просвет артерии введен проводник для измерения давления. А – в области ранее установленного коронарного стента без признаков повторного сужения просвета артерии. В – стеноз в средней трети передней нисходящей артерии – 60%

**Заключение.** Таким образом, методы инвазивной объективизации ишемии миокарда расширяют возможности современной кардиологии, способствуют развитию персонализированного подхода в лечебной тактике пациента, выбору оптимальной методики реваскуляризации миокарда, позволяют избежать ненужных вмешательств, снизить затраты на лечение и улучшить прогноз.

#### **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:**

Иванов Д.П. – 35% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Фёдорова А.П. – 35% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Нардин Д.Б. – 15% (анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование).

Дурова О.А. – 15% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование).

#### **Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Клиническая медицина: 3.1.18. внутренние болезни; 3.1.20. кардиология; 3.1.1 рентгенэндоваскулярная хирургия.

#### **Список литературы:**

1. Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш. и соавт. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf)
2. Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020. 25 (2). 119-180. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
3. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». Российский кардиологический журнал. 2020. 25 (11). 201-250. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.

4. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019. 24 (8).151–226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
5. Бубнов Д.С., Матчин Ю.Г. Применение методов фракционного резерва кровотока и моментального резерва кровотока при оценке протяженных и многоуровневых поражений коронарных артерий. Эндоваскулярная хирургия. 2021. 8 (3). 245–55. doi: 10.24183/2409-4080-2021-8-3-245-255.
6. Fogelson B., Tahir H., Livesay J., Baljepally R. Pathophysiological factors contributing to fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio discordance. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb. 23 (2). 70. doi: 10.31083/j.rcm2302070.
7. Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В. и соавт. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2018. 58 (12). 85-92. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10164.
8. Corcoran D., Hennigan B., Berry C. Fractional flow reserve: a clinical perspective. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017. 33. 961-974. doi: 10.1007/s10554-017-1159-2.
9. Maini R., Moscona J., Katigbak P. et al. Instantaneous wave-free ratio as an alternative to fractional flow reserve in assessment of moderate coronary stenoses: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018. 19. 613-620. doi: 10.1016/j.carrev.2017.12.014.
10. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. и соавт. Сравнение методов моментального и фракционного резервов кровотока с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке пограничных коронарных стенозов у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2017. 57 (8). 11-19. doi:10.18087/cardio.2017.8.10012.
11. Ермаков Д.Ю. Инвазивные методы выявления ишемии миокарда в эндоваскулярной хирургии. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020. 15 (2). 114-119. doi:10.25881/BPNMSC.2020.83.29.020.
12. Шукуров Ф.Б., Баронец Т.П., Руденко Б.А., Васильев Д.К., Фещенко Д.А. Изменение показателя моментального резерва кровотока в “артерии-доноре” при многососудистом поражении коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2022. 27 (8). 5090. doi:10.15829/1560-4071-2022-5090.
13. van de Hoef T.P., Lee J.M., Echavarria-Pinto M. et al. Non-hyperaemic coronary pressure measurements to guide coronary interventions. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Oct.17 (10). 629-640. doi: 10.1038/s41569-020-0374-z.
14. Vranckx P., Cutlip D.E., McFadden E.P. et al. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. *Proposals for integration in clinical trials. Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Apr. 5(2). 312-317. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968511.
15. Thomas S., Gokhale R., Boden W.E., Devereaux P.J. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013. 29. 472–482. doi:10.1016/j.cjca.2012.07.010.
16. Botman K.J., Pijls N.H., Bech J.W. et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Oct. 63 (2). 184-191. doi: 10.1002/ccd.20175.
17. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Терещенко А.С. и соавт. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014. 2 (15). 7-22.

## References:

1. Bojcov S.A., Barbarash O.L., Vajsman D.Sh. et al. Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease. Consensus of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Pathologists and Medical Statisticians. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf). in Russian.

2. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020.25(2):3757. in Russian.
3. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076. in Russian.
4. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019. 24(8):151-226. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>. in Russian.
5. Bubnov D.S., Matchin Yu.G. Application of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio methods in the assessment of extended and multilevel lesions of coronary arteries. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021. 8(3). 245-55. doi: 10.24183/2409-4080-2021-8-3-245-255. in Russian.
6. Fogelson B., Tahir H., Livesay J., Baljepally R. Pathophysiological factors contributing to fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio discordance. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb. 23(2). 70. doi: 10.31083/j.rcm2302070.
7. Gognieva D.G., Syrkin A.L., Vassilevski Yu.V. et al. Noninvasive Assessment of Fractional Flow Reserve Using Mathematical Modeling of Coronary Flow. *Kardiologiya*. 2018. 58(12).85–92. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10164. in Russian.
8. Corcoran D., Hennigan B., Berry C. Fractional flow reserve: a clinical perspective. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017. 33. 961–974. doi: 10.1007/s10554-017-1159-2.
9. Maini R., Moscona J., Katigbak P. et al. Instantaneous wave-free ratio as an alternative to fractional flow reserve in assessment of moderate coronary stenoses: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018. 19. 613–620. doi: 10.1016/j.carrev.2017.12.014.
10. Darenskiy D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A. et al. Comparison of Diagnostic Values of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve With Noninvasive Methods for Evaluating Myocardial Ischemia in Assessment of the Functional Significance of Intermediate Coronary Stenoses in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2017. 57(8). 11-19. (In Russ.) doi:10.18087/cardio.2017.8.10012. in Russian.
11. Ermakov D.Yu. Invasive Methods For The Study Of Myocardial Ischemia In Interventional Cardiology. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020.15(2).114-119. doi:10.25881/BPNMSC.2020.83.29.020. in Russian.
12. Shukurov F. B., Baronets T. P., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Feshchenko D. A. Change in instantaneous wave-free ratio in the donor artery in multivessel coronary disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022. 27(8). 5090. doi:10.15829/1560-4071-2022-5090. in Russian.
13. van de Hoef T.P., Lee J.M., Echavarria-Pinto M. et al. Non-hyperaemic coronary pressure measurements to guide coronary interventions. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Oct.17(10). 629-640. doi: 10.1038/s41569-020-0374-z.
14. Vranckx P., Cutlip D.E., McFadden E.P. et al. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Apr. 5(2). 312-317. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968511.
15. Thomas S., Gokhale R., Boden W.E., Devereaux P.J. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013. 29. 472–482. doi:10.1016/j.cjca.2012.07.010.
16. Botman K.J., Pijls N.H., Bech J.W. et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Oct. 63(2). 184-191. doi: 10.1002/ccd.20175.
17. Mironov V. M., Merkulov E. V., Tereschenko A. S. et al. Fractional Flow Reserve Measurement For Decision Making In Multivessel And Diffuse Coronary Artery Disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014. 2(15). 7-22. in Russian.

Каюкова Е.В., Троицкая Н.И., Батоева С.Г.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького 39 а*

*Лекарственный остеонекроз челюсти (ЛОНЧ) является редким осложнением антирезорбтивной терапии, которая в онкологии используется в лечении костных метастазов для профилактики возникновения и лечения неблагоприятных костных событий (болевого синдром, патологические переломы, компрессионный синдром). В статье представлен клинический случай возникновения ЛОНЧ у пациента с прогрессированием рака почки с наличием костных метастазов, который длительно получал таргетную терапию в сочетании с Деносумабом (антитело, ингибирующее резорбцию костной ткани). Приведен обзор литературы по частоте встречаемости, факторах риска и методах лечения ЛОНЧ. Необходимость тщательного сбора анамнеза, в том числе онкологического, наличие связи с приемом антирезорбтивных препаратов, выявление клинических и инструментальных признаков ЛОНЧ позволят поставить диагноз. Следует помнить о возможности возникновения ЛОНЧ у онкологических больных, получающих антирезорбтивную терапию, как для онкологов, так и стоматологов, врачей-терапевтов с целью профилактики развития ЛОНЧ, своевременной диагностики и лечения, учитывая возможность фатального исхода из-за развития сепсиса.*

**Ключевые слова:** *лекарственный остеонекроз челюсти, антирезорбтивная терапия, побочные эффекты лекарств, злокачественное новообразование*

Kajukova E.V., Troitskaya N.I., Batoeva S.G.

**DRUG-DRUG OSTEONECROSIS OF THE JAW AS A RARE COMPLICATION OF BONE METASTASES TREATMENT IN CANCER PATIENTS***Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, Russia, 672000*

*Drug-induced osteonecrosis of the jaw (DONJ) is a rare complication of antiresorptive therapy, which in oncology is used in the treatment of bone metastases to prevent the occurrence and treatment of adverse bone events (pain syndrome, pathological fractures, compression syndrome). The article presents a clinical case of the occurrence of DOC in a patient with progression of kidney cancer with the presence of bone metastases, who received long-term targeted therapy in combination with Denosumab (an antibody that inhibits bone tissue resorption). A review of the literature on the incidence, risk factors and treatment methods of LONJ is provided. The need to carefully collect anamnesis, including oncological history, the presence of a connection with the use of antiresorptive drugs, and identification of clinical and instrumental signs of LOC will allow a diagnosis to be made. It is necessary to remember the possibility of the occurrence of LOC in cancer patients receiving antiresorptive therapy, both oncologists and dentists, general practitioners in order to prevent the development of LOC, timely diagnosis and treatment, taking into account the possibility of a fatal outcome due to the development of sepsis.*

**Key words:** *drug-induced osteonecrosis of the jaw, antiresorptive therapy, side effects of drugs, malignant neoplasm*

Ежегодно костные метастазы выявляются более чем у 1,5 млн пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), из которых около 500 тысяч умирают. Развитие поражения костного скелета существенно снижает качество жизни пациентов онкологического профиля в связи с развитием болевого синдрома, нарушением подвижности [1]. Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при раке предстательной железы (85%), раке молочной железы (70%), раке легкого (40%) и раке почки (40%) [2].

В основе мультидисциплинарного подхода ведения больных с костными метастазами, помимо

специфического противоопухолевого лечения, лежит применение антирезорбтивной терапии. Одним из осложнений применения препаратов, модифицирующих костную ткань, является развитие лекарственного остеонекроза челюсти (ЛОНЧ), характеризующегося омертвением и оголением участка кости, сохраняющегося более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [3]. Впервые данное осложнение при применении Золендроновой кислоты было описано R.E. Marx в 2003 г. [4, 5].

По данным литературы, частота встречаемости ЛОНЧ у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты, колеблется от 1% до 9% [6]. В зависимости от способа введения, вида препарата и его дозы, меняется и распространенность данного осложнения. Так, при парентеральном пути введения частота встречаемости ЛОНЧ выше, чем при пероральном пути введения [7]. Доказано, что чем выше полученная доза препарата, тем выше риск развития указанного осложнения [8]. При применении Золендроновой кислоты частота развития ЛОНЧ колеблется от 1 до 8 %, при введении Деносумаба – 0,7-6,9 % [9, 10]. В 73% случаев ЛОНЧ развивается в нижней челюсти, в 22,5% — в верхней челюсти, и в 4,5% поражаются обе челюсти одновременно [11].

Факторами риска развития ЛОНЧ являются: плохая гигиена полости рта, хроническая инфекция ротовой полости, лучевая терапия на область головы и шеи, заболевания, хирургические манипуляции в ротовой полости, постоянная травматизация слизистой оболочки полости рта зубными протезами, травмы ротовой полости, при которых обнажается кость [3]. Риск возникновения указанного осложнения также возрастает у пациентов, имеющих остеопороз в сочетании с ревматоидным артритом или некомпенсированным сахарным диабетом [12].

Механизм развития ЛОНЧ обусловлен тем, что опухолевые клетки продуцируют биологически-активные вещества, стимулирующие остеокласты. В свою очередь, препараты, моделирующие костную ткань, подавляют дифференцировку остеокластов, происходит стимуляция остеокласт-подавляющего фактора, и в результате, за счет повышения прочности, кость теряет способность к регенерации [13].

Кость состоит из кортикального слоя и губчатой кости. В губчатой костной ткани преобладают остеобласты, остеоцитов значительно меньше, поэтому губчатая кость менее прочная и твердая, но за счет процессов реполяризации, происходящих в костной ткани, в итоге происходит большое накопление лекарственного препарата в данной области. Также существенную роль играет и закисление среды полости рта при приёме пищи и воспалительных процессах [14].

Основными жалобами, позволяющими заподозрить у пациента развитие ЛОНЧ, являются боли в ротовой полости при приеме пищи, неприятный запах изо рта, выделение гноя. По мере прогрессирования заболевания болевой симптом усиливается, приобретает постоянный характер, не купируется нестероидными противовоспалительными препаратами, появляются нарушение конфигурации лица, невозможность открывать рот в полном объеме, принимать пищу, говорить. При появлении наружных свищей на коже возникают гиперемия и мацерация. В некоторых случаях больных беспокоит наличие обнаженного участка кости [3].

Критериями диагностики развития ЛОНЧ являются:

- 1) факт получения пациентом в прошлом или настоящем антирезорбтивной терапии или ингибиторов ангиогенеза;
- 2) кость обнажена или прощупывается через внутриротовой или внеротовой свищ челюстно-лицевой области, данное состояние отмечается на протяжении более 8 недель;
- 3) отсутствие в анамнезе лучевой терапии в области челюстей и метастазов в челюсти [5].

Всем пациентам с подозрением на развитие ЛОНЧ необходимо морфологическое подтверждение диагноза для исключения наличия метастатического поражения челюсти. Ведущими в диагностике указанного осложнения являются лучевые методы исследования, такие как рентгенография костей черепа, мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография челюстно-лицевой области [5].

Согласно классификации Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов, выделяют 4 стадии ЛОНЧ [15].

Лечение ЛОНЧ включает в себя борьбу с инфекцией и болью, предупреждение прогрессирования и

развития новых очагов некроза. С этой целью применяются медикаментозные средства, физиотерапия и хирургическое лечение. К методам лекарственного лечения ЛОНЧ относится применения антисептиков, антибиотиков, анальгетиков, прекращение приема антирезорбтивной терапии. К физиотерапевтическим методам лечения относится использование озонотерапии, лазеротерапии и гипербарической оксигенации. Основным методом лечения ЛОНЧ является хирургический, включающий различные объемы удаления некротизированных тканей [11].

Профилактика развития ЛОНЧ до начала антирезорбтивной терапии включает в себя: санацию ротовой полости и своевременное выполнение инвазивных процедур высокого риска, таких как удаление зубов, лечение гингивита, изготовление протезов и пр., обучение пациентов гигиене ротовой полости, отказ от курения. На фоне проведения антирезорбтивной терапии помогают снизить риск развития ЛОНЧ выполнение профилактической чистки зубов, своевременное пломбирование зубов, проведение нетравматичных процедур и протезирования без фиксации в кости, обучение пациентов гигиене полости рта, проведение профилактических стоматологических осмотров с интервалом 1 раз в 3 месяца [11].

**Клинический случай.** Пациент П, 72 года, наблюдается в ГУЗ Краевом онкологическом диспансере г. Читы с 2019 г. с диагнозом: Рак (светлоклеточный, G3) левой почки IIIA стадии T3aNxM0. 5 декабря 2019 г. была выполнена нефрэктомия слева. В октябре 2020 г. при проведении планового дообследования выявлено прогрессирование заболевания, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки установлено метастатическое поражение правого легкого. Больной получил 6 лечебных курса Ниволумабом, на фоне которого была отмечена стабилизация процесса. В декабре 2020 г. пациенту была выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого. В мае 2022 г. при проведении очередного обследования выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в теменной кости, увеличение размеров и количества метастатических очагов в легких, рецидив в ложе левой почки, метастазы в правую бедренную кость, Th12. По этому поводу пациент получил 7 курсов Сунитиниб + Деносумаб.

В марте 2023 г. пациент обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на боль в нижней челюсти слева, ограничение открывания рта, невозможность принимать пищу, субфебрильную температуру тела. Из анамнеза известно, что указанные жалобы беспокоили пациента в течение 2 недель, за медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал Кеторол, без эффекта.

Пациент был направлен на консультацию челюстно-лицевого хирурга в отделение челюстно-лицевой хирургии ГУЗ Краевая клиническая больница г. Читы. При осмотре ротовой полости: 36, 37 зубы слева резко-болезненные при пальпации и перкуссии (рис. 1).



Рисунок 1. Состояние ротовой полости пациента

Больной был госпитализирован. Пациенту выполнена одонтопантограмма, по результатам

которой выявлен участок некроза нижней челюсти слева (рис. 2). Пациенту был выставлен диагноз: Лекарственный остеонекроз нижней челюсти. В условиях круглосуточного стационара проведено хирургическое лечение: удаление 36, 37 зубов слева с участком некротизированной кости. В послеоперационном периоде получал антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия, обезболивающую и противовоспалительную терапию. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, пациент был выписан с улучшением самочувствия на 7-е сутки после оперативного лечения, ожидаемые результаты госпитализации были достигнуты.

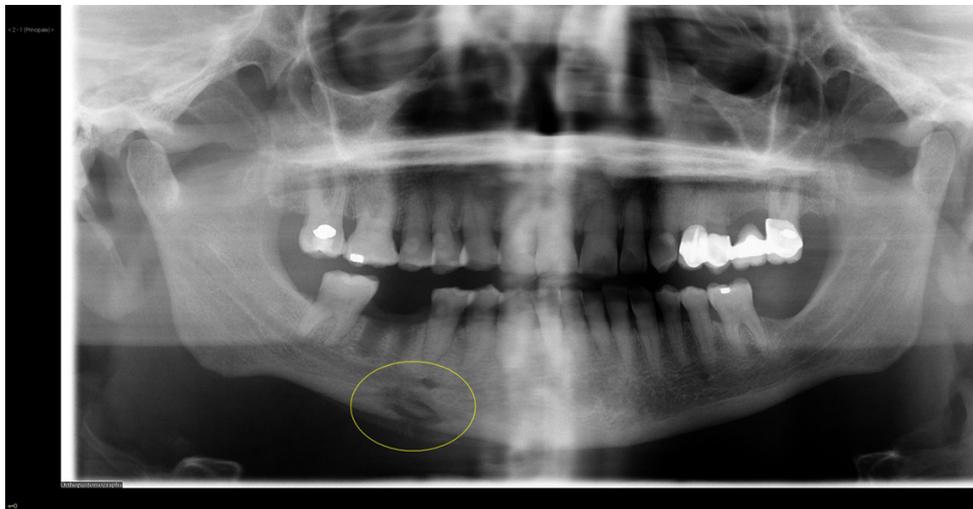


Рисунок 2. Однотопаноморграмма



Рисунок 3. Удаленный зуб

**Обсуждение.** Нами продемонстрирован клинический случай развития лекарственного остеонекроза нижней челюсти у пациента, получавшего антирезорбтивную терапию по поводу рака почки с костными метастазами. Факторами риска развития указанного осложнения у конкретного пациента послужили: возраст, длительное парентеральное введение Деносумаба, факт наличия ЗНО, метастазы в кости, курение. Имеет место низкая осведомленность и настороженность онкологов, стоматологов по выявлению осложнения специализированного лечения опухолей и тактики его лечения.

В исследованиях Тимофеева А.А. и соавторов, 2019 г., проанализировано 36 случаев развития ЛОНЧ у больных, получающих бисфосфонаты после удаления ЗНО челюстно-лицевой области. Всем пациентам с развитием указанного осложнения выполнялась расширенная секвестрнекрэктомия с резекцией пораженного участка челюсти. Авторами установлено, что особенностями ЛОНЧ являются обширность поражения кости, хронический рецидивирующий характер течения заболевания, неудовлетворительное заживление послеоперационных ран и низкая эффективность послеоперационных лечебных

мероприятий. Указано, что отмена бисфосфонатов без проведения специализированного лечения не приводит к самостоятельному излечиванию пациентов [16].

В работе Алеевой М.М. и соавторов, 2017 г., были обследованы 48 пациентов с ЛОНЧ получавших антирезорбтивную терапию более 2 лет по поводу ЗНО различных локализаций. Все больные получали комплексное лечение указанного осложнения. Все пациенты до начала применения биофосфонатов имели фоновые заболевания полости рта. Начало ЛОНЧ у всех обследованных лиц было связано с удалением зуба, после которого отмечалось плохое заживление послеоперационной раны. Больным выполнялось дренирование гнойного очага, назначение антибактериальной и противовоспалительной терапии, сосудистых препаратов. При наличии секвестров выполнялась некрсеквестрэктомия. Авторами указано, что ЛОНЧ является тяжелым осложнением применения биофосфонатов, инициировать которое может любое стоматологическое вмешательство и при отсутствии лечения привести к развитию сепсиса [7].

**Заключение.** В связи с постоянным ростом числа больных с ЗНО количество пациентов, получающих антирезорбтивную терапию будет неуклонно увеличиваться, что повлечет за собой и большее число осложнений, в том числе и развития ЛОНЧ. Для своевременной диагностики и лечения указанного осложнения необходимо знать клинику, а также грамотно использовать возможности диагностических методов обследования и своевременно направлять больных с подозрением на развитие данной патологии к челюстно-лицевым хирургам, стоматологам.

#### **Сведения о вкладе каждого автора в работу:**

Каюкова Е.В. – 40 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Троицкая Н.И. – 40 % (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Батоева С.Г. – 20 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов**

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соответствие научной специальности**

Материал соответствует научной специальности:

3.1.6. онкология (медицинские науки).

#### **Список литературы:**

1. Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов (ома) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2021. 10 (3s2-2). 35-44.
2. Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022. 12 (3s2). 40–54.
3. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы. Казанский медицинский журнал. 2017. 98 (1). 91-95.
4. Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Ярыгина Е.Н., Подольский В.В., Нестеров А.А. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. 1 (69). 3-8.
5. Минабудинова А.К., Хомутова Е.Ю. Лучевая диагностика лекарственного остеонекроза челюстей. Современные технологии: тенденции и перспективы развития. 2022. 204-213.
6. Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. J. Clin Oncol. 2019. 37 (25). 2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186.

7. Алеева М.М., Уракова Е.В., Лексин Р.В. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: факторы риска и особенности лечения. *Практическая медицина*. 2017. 8 (109). 13-17.
8. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J. Bone Miner Metab.* 2017. 35 (1). 6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7.
9. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. 37-2. 24-31.
10. Стенина М.Б., Петрова А.Д. Таргетный подход в лечении патологии костной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010. 4. 43-48.
11. Лесняк О.М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента. *Остеопороз и остеопатии*. 2023. 1 (26). 4-12.
12. Горобец С.М., Романенко И.Г., Джерелей А.А., Бобкова С.А., Крючков Д.Ю. и соавт. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018. 21 (3). 166-174.
13. Чагаев М.В., Калоева А.М. Остеонекроз челюстей, вызванный приемом антирезорбтивных лекарственных средств. *Научный Лидер*. 2022. 16-20.
14. Kawahara M., Kuroshima S., Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021. 7 (1). 47. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>.
15. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022. 80 (5). 920-943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
16. Тимофеев А.А., Ушко Н.А., Устимов А.В., Мирошник А.А. Остеонекроз химиотерапевтический. *Collection of scientific works of Stomatology Institute, Shupyk NMAPE*. 2019. 7. 125-131.

#### References:

1. Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Manzjuk L.V., Semiglazova T.Ju. The use of osteomodifying agents (oma) for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennye opuholi*. 2021. 10(3s2-2). 35-44. in Russian.
2. Bagrova S.G., Basin E.M., Valiev A.K. et al. Prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO*. 2022. 12(3s2). 40–54. in Russian.
3. Spevak E.M., Cymbal A.N. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: current state of the problem. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017. 98 (1). 91-95. in Russian.
4. Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Jarygina E.N., Podol'skij V.V., Nesterov A.A. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2019. 1(69). 3-8. in Russian.
5. Minabudinova A.K., Homutova E.Ju. Radiation diagnostics of drug-induced osteonecrosis of the jaws. *Sovremennye tehnologii: tendencii i perspektivy razvitija*. 2022. 204-213. in Russian.
6. Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J. Clin Oncol.* 2019. 37(25). 2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186.
7. Aleeva M.M., Uraikova E.V., Leksin R.V. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: risk factors and treatment features. *Prakticheskaja medicina*. 2017. 8(109). 13-17. in Russian.
8. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J. Bone Miner Metab.* 2017. 35(1). 6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7. in Russian.
9. Kulieva I.Je., Besova N.S. Experience with the use of zoledronic acid (Rezorba) for the treatment of patients with bone metastases. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2012. 37-2. 24-31. in Russian.
10. Stenina M.B., Petrova A.D. Targeted approach in the treatment of pathology of the skeletal system. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2010. 4. 43-48. in Russian.

11. Lesnjak O.M. Osteonecrosis of the jaw on antiresorptive therapy for osteoporosis: prevention, diagnosis, patient management. *Osteoporoz i osteopatii*. 2023. 1(26). 4-12. in Russian.
12. Gorobec S.M., Romanenko I.G., Dzherelej A.A., Bobkova S.A., Krjuchkov D.Ju. et al. Dental aspects of adverse drug reactions. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2018. 21(3). 166-174. in Russian.
13. Chagaev M.V., Kaloeva A.M. Osteonecrosis of the jaws caused by taking antiresorptive drugs. *Nauchnyj Lider*. 2022. 16 – 20. in Russian.
14. Kawahara M., Kuroshima S., Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021. 7(1). 47. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>.
15. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022. 80(5). 920-943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
16. Timofeev A.A., Ushko N.A., Ustimov A.V., Miroshnik A. A. Chemotherapy osteonecrosis. Collection of scientific works of Stomatology Institute, Shupyk NMAPE 2019. 7. 125 – 131. in Russian.

doi : 10.52485/19986173\_2023\_4\_132

УДК : 616-089.5-031.83

<sup>1,2</sup>Ямщиков О.Н., <sup>1,2</sup>Марченко А.П., <sup>1,2</sup>Емельянов С.А., <sup>1,2</sup>Игнатова С.А., <sup>1</sup>Марченко Н.А.**ОСОБЕННОСТИ ФИКСАЦИИ ЭПИДУРАЛЬНОГО КАТЕТЕРА  
В РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Медицинский институт, 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33;*<sup>2</sup>*ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска», 393190, Российская Федерация, Тамбовская область, г. Котовск, ул. Пионерская, 24*

*Качество продленной эпидуральной анальгезии зависит от множества факторов, один из которых — это каким способом и в каких условиях выполняется крепление эпидурального катетера (ЭК) на коже. Несмотря на наличие большого выбора, казалось бы, надежных фиксирующих устройств, анатомические особенности формы поверхности в месте эпидурального доступа могут препятствовать прочной и длительной фиксации ЭК на коже.*

**Цель:** *показать на клинических примерах возможность использования дифференцированного подхода к выбору способа фиксации ЭК с учетом анатомических особенностей формы поверхности места эпидурального доступа при проведении продленной послеоперационной эпидуральной анальгезии.*

**Результаты.** *Представлены три клинических наблюдения проведения продленной эпидуральной анальгезии при оперативном лечении переломов костей нижней конечности, где фиксация ЭК осуществлялась в первом и в третьем наблюдении с учетом анатомических особенностей формы поверхности места эпидурального доступа, а во втором наблюдении — без учета этих особенностей.*

**Заключение.** *В первом и третьем клиническом наблюдении при выборе способа фиксации ЭК были учтены анатомические особенности формы поверхности места эпидурального доступа, что позволило провести длительную и качественную эпидуральную анальгезию. Во втором наблюдении фиксацию ЭК выполнили без учета анатомических особенностей, что привело к нарушению адгезии устройства с кожей, клинически значимой дислокации ЭК и преждевременному прекращению эпидурального обезболивания.*

**Ключевые слова:** *эпидуральный катетер, эпидуральная анальгезия, методы фиксации эпидурального катетера, форма поверхности спины, туннелирование эпидурального катетера*

<sup>1,2</sup>Yamshikov O.N., <sup>1,2</sup>Marchenko A.P., <sup>1,2</sup>Emelyanov S.A., <sup>1,2</sup>Ignatowa S.A., <sup>1</sup>Marchenko N.A.**FEATURES OF EPIDURAL CATHETER FIXATION IN DIFFERENT CLINICAL CASES**<sup>1</sup>*Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33 Internatsionalnaya Str., Tambov, Russia, 392000;*<sup>2</sup>*Kotovsk City Clinical Hospital, 24 Pionerskaya Str., Kotovsk Tambov Region, Russia, 393190*

*The quality of the prolonged epidural analgesia depends on a lot of factors, one of which is what method and what conditions the attachment of epidural catheter (EC) on the skin is performed. Despite the presence of a large selection seemingly reliable fixing devices, the anatomical features of surface shape in the site of the epidural approach can prevent solid and long the EC fixation on the skin.*

**Aim:** *to show on clinical cases the possibility of using a differentiated approach to the choice of the EC fixation method, taking into account the anatomical features of the surface shape of the epidural access site during prolonged postoperative epidural analgesia.*

**Results.** *This article describes three clinical observations of carrying out prolonged epidural analgesia during surgical treatment of fractures of the lower limb, where the epidural catheter (EC) fixation was carried out in the first and third observations depending on anatomical features of the surface shape of the epidural approach site.*

**Conclusions.** *In the first and third clinical observation when choosing the method of EC fixation, the anatomical features of the surface shape of the epidural site approach were taken into account, which allowed to perform the prolonged and high-quality epidural analgesia. In the second observation EC fixation was performed*

*excluding the anatomical features, which led to a disorder of the adhesion of the device to the skin, clinically significant EC dislocation, and premature termination of epidural analgesia.*

**Keyword:** *to the choice of the method of EC fixation, taking into account the anatomical features of the surface shape of the epidural access site during prolonged postoperative epidural analgesia*

Эпидуральная анальгезия более ста лет остается одним из самых эффективных методов послеоперационного обезбоживания. Несмотря на значительный процент неудач при катетеризации эпидурального пространства, трудоемкость эксплуатации эпидуральных катетеров и появление новых эффективных методов обезбоживания, интерес к этому виду нейроаксиальной блокады у врачей анестезиологов не ослабевает [1]. Большое количество исследований показывают эффективность послеоперационной эпидуральной анальгезии при лечении острого и хронического болевого синдрома. Результаты исследований показывают уменьшение стрессового ответа, болевого синдрома и иммунных нарушений. Этот вид нейроаксиальной блокады дает возможность увеличить объем, глубину и длительность послеоперационного обезбоживания [2-4].

Все большую популярность завоевывает комбинация спинальной и эпидуральной анестезии, которая позволяет получить надёжный спинальный блок и провести продленное послеоперационное эпидуральное обезбоживание [5]. Почётный В.М и Подоляк В.Ф предполагают, что при проведении такого вида анестезии за счет того, что ЭК «шинирует» твёрдую мозговую оболочку к паутинной, а введение раствора местного анестетика в эпидуральное пространство предупреждает истечение ликвора из субарахноидального пространства, существенно снижается частота развития постпункционных головных болей [6].

Для проведения продленной эпидуральной анальгезии проводят катетеризацию эпидурального пространства. Фиксацию ЭК осуществляют различными способами: пластырными наклейками, специальными фиксирующими устройствами, такими как: «Epi-Fix», «Perifix», «Lockit», подкожным туннелированием и туннелированием с формированием подкожной петли. Устройство «Epi-Fix» представляет из себя плотную клейкую пластину размером 55 мм, с помощью которой проводится фиксация катетера на коже в месте эпидурального доступа, а затем высокопроницаемой окончатой центральной частью укрывается клейкая пластина с фиксированным катетером. Туннелирование ЭК проводится в латеральном направлении под кожей на расстояние от 70 до 80 мм от места эпидурального доступа, также в целях более надёжной фиксации ЭК формируется подкожная петля ЭК после его проведения в подкожном туннеле, что дает более надёжную фиксацию катетера [7, 8].

В своей работе авторы Пан П.Х., Богард Т.Д., Оуэн М.Д. отмечают, что эффективность эпидуральной анестезии и анальгезии может значительно снижаться по причине того, что катетер может выпасть из эпидурального пространства, мигрировать латерально и в сосудистое русло, что приведет к окончанию анальгезии, одностороннему блоку и токсическому действию соответственно [9]. Оценка степени наружной дислокации ЭК является важным инструментом в повседневной практике врача-анестезиолога для успешного проведения длительного эпидурального обезбоживания. Размер смещения правильно установленного ЭК относительно поверхности кожи соответствует определенным степеням наружной дислокации: от 0 мм до 5 мм – 1 степень, более 5 мм до 10 мм – 2 степень, более 10 мм до 15 мм – 3 степень, более 15 мм до 20 мм – 4 степень, более 20 мм до 30 мм – 5 степень, более 30 мм – 6 степень. При этом 1 степень — это отсутствие дислокации ЭК, 2-3 степени указывают на отсутствие изменения качества обезбоживания в послеоперационном периоде, 4-5 степени указывают на возможность ухудшения качества обезбоживания, а 6 степень указывает на выпадение ЭК из эпидурального пространства. Это имеет прямое отношение к качеству обезбоживания. Использование данного способа позволяет по степени дислокации ЭК определить вероятность ухудшения качества эпидурального обезбоживания и принять необходимые меры, направленные на недопущение дальнейшей миграции катетера и ухудшение качества эпидурального обезбоживания [10].

Одной из наиболее трудных задач является создание условий надёжной фиксации катетера, установленного в эпидуральное пространство, так как от этого зависит качество и длительность проводимого обезбоживания. Особенно трудновыполнима эта задача у пациентов, у которых имеются

анатомические особенности формы поверхности спины в месте эпидурального доступа, которые не позволяют провести надежное крепление эпидурального катетера на поверхности кожи. Проведя исследовательскую работу по изучению формы поверхности спины, мы выделили четыре формы поверхности поясничной области в месте эпидурального доступа: V-форма, М-форма, л-форма и ровная поверхность. V-форма характеризуется тем, что по срединной линии имеется возвышение над поверхностью кожи (выступающие остистые отростки) (рис. 1).



Рисунок 1. V-форма поверхности поясничной области спины

Если возвышение больше 7 мм, то это будет определено как относительно неудобное место для крепления ЭК на коже и будет являться относительным противопоказанием для крепления катетера на коже фиксирующим устройством, поэтому для более надежной фиксации ЭК лучше выбрать подкожное туннелирование. Если возвышение по срединной линии будет равно или меньше 7 мм, то это будет определено как относительно удобное место для крепления катетера на коже и будет являться относительным показанием для крепления катетера на коже фиксирующим устройством. Абсолютно удобным местом фиксации будет считаться ровная форма поверхности спины, но в этой статье мы не приводим клинические наблюдения пациентов с такой формой поверхности. Учитывая анатомические особенности формы поверхности места эпидурального доступа, можно выбрать наиболее надежный и удобный способ фиксации ЭК. В результате проведенной исследовательской работы получен патент на изобретение RU № 2804342 С1, от 28.09.2023 «Способ выбора метода фиксации эпидурального катетера в зависимости от анатомических особенностей поверхности поясничной области».

В данной статье рассмотрены три клинических примера у пациентов с V-формой поверхности поясничной области спины в месте эпидурального доступа с разными способами фиксации ЭК. Учет анатомических особенностей пациентов в двух клинических наблюдениях способствовал выбору оптимального способа фиксации ЭК, надежной его фиксации и качественному послеоперационному обезболиванию. В клиническом наблюдении, где не учитывались анатомические особенности, такие хорошие результаты не наблюдались.

**Клиническое наблюдение 1.** Пациент С., 40 лет, госпитализирован в травматологическое отделение. После комплексного обследования выставлен основной диагноз: «Закрытый перелом левой бедренной кости со смещением отломков». Сопутствующий диагноз: «Гипертоническая болезнь 2 ст., артериальная гипертония 1 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 2 ст; хроническая

сердечная недостаточность 1 ст. (функциональный класс 2)». Физический статус пациента по ASA – 2 класс. 29.12.2022 года было выполнено оперативное вмешательство «Открытая репозиция отломков бедренной кости, погружной остеосинтез закрытого перелома левой бедренной кости». При измерении формы поверхности спины пациента были получены следующие данные: размер возвышения остистых отростков над поверхностью кожи составил 9 мм, что определено как V-форма поверхности спины с относительно неудобным местом фиксации ЭК, что явилось относительным противопоказанием для крепления катетера на коже фиксирующим устройством. Учитывая анатомические особенности формы поверхности места эпидурального доступа, принято решение фиксацию ЭК провести способом подкожного туннелирования с формированием подкожной петли катетера. Анестезиологическое обеспечение оперативного вмешательства: «Комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия с фиксацией эпидурального катетера в подкожном канале с использованием спинальной и эпидуральной иглы и формированием подкожной петли катетера» (рис. 2).



Рисунок 2. Фиксация эпидурального катетера способом подкожного туннелирования с формированием подкожной петли эпидурального катетера у пациента с V-формой поверхности поясничной области и относительно неудобным местом фиксации катетера (трое суток после операции)

Оперативное вмешательство проводилось в течение 110 минут, пациент перенес его удовлетворительно. Послеоперационное обезболивание проводилось в виде эпидуральной анальгезии в течение трех суток раствором ропивакаина 2 мг/мл в дозе 14 мг/час. Ежедневно проводилась смена асептической наклейки средним медицинским персоналом под наблюдением врача анестезиолога. На четвертые сутки послеоперационного периода перед удалением эпидурального катетера дислокация ЭК составила 0 мм, что соответствует 1 степени наружной дислокации – «дислокации нет». Во время проведения послеоперационного эпидурального обезболивания оценивался уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Уровень боли по ВАШ составил от 0 см до 2 см, что оценивается как слабая боль. Качество послеоперационного эпидурального обезболивания было хорошее. В дальнейшем пациенту проводилась послеоперационная анальгезия раствором кеторола 30 мг в/в 2 раза в сутки в течение 3 суток. Пациент вертикализирован на вторые сутки после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 10 сутки больной выписан на амбулаторное лечение у травматолога.

**Клиническое наблюдение 2.** Пациент С., 48 лет, госпитализирован в травматологическое отделение. После комплексного обследования выставлен основной диагноз: «Закрытый перелом средней трети

левой большеберцовой кости со смещением отломков». Сопутствующий диагноз: «Сахарный диабет 1 типа. Анемия легкой степени тяжести». Физический статус пациента по ASA – 2 степени. 20.09.2022 года было выполнено оперативное вмешательство «Открытая репозиция отломков большеберцовой кости, остеосинтез закрытого перелома средней трети левой большеберцовой кости титановой пластиной и винтами». При измерении формы поверхности спины пациента были получены следующие данные: размер возвышения остистых отростков над поверхностью кожи составил 9 мм, что определено как V-форма поверхности с относительно неудобным местом фиксации ЭК, что является относительным противопоказанием для крепления катетера на коже фиксирующим устройством (рис. 3).



Рисунок 3. Измерение формы поверхности спины в области эпидурального доступа: определена V-форма, и размер возвышения по срединной линии составил 9 мм

Несмотря на это, фиксацию ЭК решено провести с помощью фиксирующего устройства «Epi-Fix». Анестезиологическое обеспечение оперативного вмешательства: «Комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия с фиксацией эпидурального катетера с помощью фиксирующего устройства «Epi-Fix» (рис. 4).



Рисунок 4. Фиксация эпидурального катетера фиксирующим устройством «Epi-Fix» у пациента с V-формой поверхности поясничной области и относительно неудобным местом фиксации катетера (перед оперативным вмешательством)

Оперативное вмешательство проводилось в течение 80 минут, пациент перенес его удовлетворительно. Послеоперационное обезболивание проводилось в виде эпидуральной анальгезии в течение трех часов раствором ропивакаина 2 мг/мл в дозе 12 мг/час. Через три часа после оперативного вмешательства было отмечено нарушение адгезивных свойств фиксирующего устройства «Epi-Fix» из-за неплотного прилегания к коже. Дислокация ЭК составила 32 мм, что соответствует 6 степени наружной дислокации, что расценивается как «выпадение катетера». Эпидуральный катетер удален. Уровень боли по ВАШ боли в первые три часа послеоперационного периода составил от 4 см до 6 см, что оценивается как сильная боль. После удаления ЭК и перехода на обезболивание наркотическим и ненаркотическим анальгетиком уровень боли по ВАШ боли составил от 2 см до 4 см, что оценивается как умеренная боль. Дислокация ЭК, приведшая к полному его выпадению из эпидурального пространства, привела к прекращению послеоперационного эпидурального обезболивания и ухудшению качества обезболивания. В дальнейшем пациенту проводилась послеоперационная анальгезия раствором тримеперидина в дозе 20 мг в/м 2 раза в сутки в течение двух суток и раствором кеторолака 30 мг в/в 2 раза в сутки в течение трех суток. Пациент вертикализирован на третьи сутки после операции, так как из-за умеренной и сильной боли пациенту было тяжело присаживаться в постели и вставать. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 11 сутки больной выписан на амбулаторное лечение у травматолога.

**Клиническое наблюдение 3.** Пациент В., 55 лет, госпитализирован в травматологическое отделение. После комплексного обследования выставлен основной диагноз: «Закрытый перелом шейки левого бедра». Сопутствующий диагноз: «Сахарный диабет 2 типа. Анемия средней степени тяжести. Хронический холецистит». Физический статус пациента по ASA – 2 степени. 05.10.2022 года было выполнено оперативное вмешательство «Остеосинтез закрытого перелома шейки левого бедра». При измерении формы поверхности спины пациента были получены следующие данные: размер возвышения остистых отростков над поверхностью кожи составил 6 мм, определена V-форма поверхности спины с относительно удобным местом фиксации ЭК, что является относительным показанием для крепления катетера на коже фиксирующим устройством. Учитывая анатомические особенности формы поверхности места эпидурального доступа, принято решение фиксацию ЭК провести устройством «Epi-Fix». Анестезиологическое обеспечение оперативного вмешательства: «Комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия с фиксацией эпидурального катетера с помощью фиксирующего устройства «Epi-Fix» (рис. 5).



Рисунок 5. Фиксация эпидурального катетера фиксирующим устройством «Epi-Fix» у пациента с V-формой поверхности поясничной области и относительно удобным местом фиксации катетера (перед оперативным вмешательством)

Оперативное вмешательство проводилось в течение 95 минут, пациент перенес его удовлетворительно. Послеоперационное обезболивание проводилось в виде эпидуральной анальгезии в течение трех суток

раствором ропивакаина 2 мг/мл в дозе 14 мг/час. Смена фиксирующего устройства не проводилась. На третьи сутки перед удалением эпидурального катетера адгезивные свойства фиксирующего устройства не нарушены, дислокация эпидурального катетера составила 4 мм, что соответствует 1 степени наружной дислокации. Во время проведения послеоперационного эпидурального обезболивания оценивался уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Уровень боли по ВАШ составил от 0 см до 2 см, что оценивается как слабая боль. Качество послеоперационного эпидурального обезболивания было хорошее. В дальнейшем пациенту проводилась послеоперационная анальгезия раствором кеторола 30 мг в/в 2 раза в сутки в течение 2 суток. Пациент вертикализирован на вторые сутки после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 10 сутки больной выписан на амбулаторное лечение у травматолога.

**Обсуждение.** Данные три клинических наблюдения показали, что при V-форме поверхности спины в месте эпидурального доступа при относительно неудобном месте крепления ЭК на коже, когда возвышение по срединной линии больше 7 мм, оптимальным способом фиксации было подкожное туннелирование катетера, а крепление катетера к коже фиксирующим устройством «Epi-Fix» было ненадежным, с клинически значимой дислокацией и выпадением катетера из эпидурального пространства. При наличии у пациента относительно удобного места крепления катетера на коже, когда возвышение по срединной линии равно или меньше 7 мм, фиксация ЭК с использованием специального фиксирующего устройства «Epi-Fix» была надежной, что обеспечило хорошее качество эпидуральной анальгезии.

При проведении эпидуральной или спинально-эпидуральной анестезии и особенно продленной эпидуральной анальгезии качество обезболивания будет зависеть от ряда факторов, таких как правильная установки катетера в эпидуральное пространство (отсутствие внутрисосудистого и интратекального расположения катетера, отсутствие узлообразования), правильный подбор дозы вводимого анестетика, инфекционная безопасность и отсутствие дислокации как внутренней, так и наружной. Степень дислокации ЭК будет зависеть от надежности его фиксации. Важным аспектом этого является выбор оптимального способа крепления ЭК, который в немалой степени будет зависеть от анатомических особенностей формы поверхности места эпидурального доступа, которая у разных пациентов может значительно отличаться и влиять на надежность крепления ЭК на коже. Учитывая эти особенности, врач, проводящий установку катетера в эпидуральное пространство и планирующий проведение длительной эпидуральной анальгезии, может выбрать оптимальный способ фиксации катетера, который будет надежным, удобным в эксплуатации и будет комфортен для пациента.

**Заключение.** Проанализировав описанные в статье клинические наблюдения, можно заключить, что подкожное туннелирование ЭК у пациента с V-формой поверхности спины в месте эпидурального доступа, даже при наличии относительно неудобного места крепления, обеспечивает надёжную фиксацию без клинически значимой наружной дислокации и хорошее качество проводимого обезболивания. Использование фиксирующего устройства «Epi-Fix» у пациента с V-формой поверхности спины в области эпидурального доступа при относительно удобном месте крепления катетера позволило провести длительную качественную эпидуральную анальгезию за счет надежного крепления устройства на коже. Учет анатомических особенностей формы поверхности спины при выборе способа фиксации ЭК является важным компонентом, обеспечивающим хорошее качество и длительность проводимого эпидурального обезболивания.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов**

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Сведения о вкладе авторов в работу**

Ямщиков О.Н. – 30%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, окончательное утверждение для публикации.

Марченко А.П. – 25%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи.

Емельянов С.А. – 25%: ответственность за целостность всех частей рукописи.

Игнатова С.А. – 15%: доработка или исправление рукописи.

Марченко Н.А. – 5%: доработка или исправление рукописи.

### Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

#### Список литературы:

1. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *European journal of anaesthesiology*. 2016. 33 (3). 160-71. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366.
2. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C., Okamoto K., Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2007. 98 (2). 196-203. doi: 10.1093/bja/ael334.
3. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015. 9 (2). 29—39.
4. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014. 8 (2). 5-16.
5. Mane R.S., Patil M.C., Kedareshvara K.S., Sanikop C.S. Combined spinal epidural anesthesia for laparoscopic appendectomy in adults: A case series. *Saudi journal of anaesthesia*. 2012. 6 (1). 27-30. doi: 10.4103/1658-354X.93051.
6. Почётный В.М., Подоляк В.Ф., Опыт применения комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при операции кесарево сечение. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2017. 1. 55-57.
7. Ямщиков О.Н., Емельянов С.А., Марченко Р.А., Игнатова М.А., Попов И.С. Клиническое наблюдение проведения спинально-эпидуральной анестезии с оригинальным способом фиксации эпидурального катетера в травматологической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2023. 2. 76–83. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302176>
8. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А. и др. Способ фиксации эпидурального катетера под кожей поясничной области. Патент на изобретение RU № 2794407 С 1 класс МПК А 61В 17/34 от 17.04.2023.
9. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2004. 13 (4). 227-33. doi: 10.1016/j.ijoa.2004.04.008.
10. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А. и др. Способ оценки степени наружной дислокации эпидурального катетера при проведении комбинированной двухуровневой спинально-эпидуральной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2021. 15 (3). 207-214. DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2021-15-3-207-214>.

#### References:

1. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *European journal of anaesthesiology*. 2016. 33(3). 160-71. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366.
2. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C., Okamoto K., Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2007. 98(2). 196-203. doi: 10.1093/bja/ael334.
3. Ovechkin A.M. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2015. 9 (2). 29—39 in Russian.
4. Ovechkin A.M. Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology: foreign guidelines and our reality. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014. 8(2). 5-16. in Russian.
5. Mane R.S., Patil M.C., Kedareshvara K.S., Sanikop C.S. Combined spinal epidural anesthesia for

- laparoscopic appendectomy in adults: A case series. Saudi journal of anaesthesia. 2012. 6(1). 27-30. doi: 10.4103/1658-354X.93051.
6. Pochetny V.M., Podolyak V.F. Experience in the use of combined spinal-epidural anesthesia during cesarean section. Zdravoohranenie YUgry: opyt i innovacii. 2017. 1. 55-57. in Russian.
  7. Yamshchikov O.N., Emelyanov S.A., Marchenko R.A., Ignatova M.A., Popov I.S. Spinal-epidural anesthesia with original fixation of epidural catheter in traumatology. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2023. 2. 76-83. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302176>. in Russian.
  8. Yamshchikov O.N., Marchenko A.P., Yemel'yanov S.A. et al. Method for fixing an epidural catheter under the skin of the lumbar region Patent RU №2794407 S 1 class MPK A 61V 17/34 ot 17.04.2023. in Russian.
  9. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. International journal of obstetric anesthesia. 2004. 13(4). 227-33. doi: 10.1016/j.ijoa.2004.04.008.
  10. Yamshchikov O.N., Marchenko A.P., Emelyanov S.A. et al. A method for assessing the degree of external dislocation of an epidural catheter during combined two-level spinal-epidural anesthesia. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2021. 15(3). 207–214. DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2021-15-3-207-214>. in Russian.

## СОДЕРЖАНИЕ

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****Андреева Е.В., Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В.**

ОЦЕНКА ДОСТИЖЕНИЯ КРИТЕРИЯ «ОБЕСПЕЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА ПЛАНОВЫХ ПАЦИЕНТОВ ВРАЧАМИ СТРОГО ПО ВРЕМЕНИ И ПО ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЗАПИСИ» НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ.....1

**Богомолова И.К., Емельянова О.Н., Левченко Н.В., Нардина И.В.**

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ЗА ПЕРИОД С 2012 ПО 2021 гг. ....8

**Ермаков И.А., Валетова В.В., Савушкин А.В., Гридчик И.Е., Молчанов И.В.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОДЛЕННОЙ ВНУТРИРАНЕВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОПЕРАЦИЙ ЗАКРЫТИЯ ДВУСТВОЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ СТОМЫ ИЗ МЕСТНОГО ДОСТУПА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....17

**Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А.**

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ВАРИАНТА ГЕНА SCNN1G(RS4401050) У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....27

**Иосифов А.В., Штегман О.А., Бабушкин В.А.**

ЗАСТОЙНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....34

**Орлова Г.М., Ромазина Н.Ю., Фонарев Н.К.**

АЛЬБУМИНУРИЯ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ.....42

**Пашкевич А.В., Серебрякова О.В.**

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА.....49

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ****Быков Ю.В.**

АНТИОКСИДАНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....56

**Проскурина М.В., Таранушенко Т.Е.**

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА КАК ФАКТОР МЕДИЦИНСКОЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....67

**Четверяков А.В., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.**

РОЛЬ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.....77

**Шарипова А. С., Курмангулов А. А., Бойков В. А.**

ОБЗОР МЕТОДИК И ПРАКТИК ВНЕДРЕНИЯ РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕГО МЕТОДА ОБСЛУЖИВАНИЯ ОБОРУДОВАНИЯ В СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....89

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

**Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Багжанов Г.М., Докукин А.А., Попугаев К.А.**

ЭНДОКРИНОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, ПОТРЕБОВАВШЕМ ПРИМЕНЕНИЯ УМЕРЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ.....97

**Жукова С.И., Самсонов Д.Ю., Чанчиков К.А.**

МНОЖЕСТВЕННЫЕ АСТРОЦИТАРНЫЕ ГАМАРТОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ.....113

**Иванов Д.П., Фёдорова А.П., Нардин Д.Б., Дурова О.А.**

ИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....119

**Каюкова Е.В., Троицкая Н.И., Батоева С.Г.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....125

**Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Игнатова С.А., Марченко Н.А.**

ОСОБЕННОСТИ ФИКСАЦИИ ЭПИДУРАЛЬНОГО КАТЕТЕРА В РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....132