

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

2
2022



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2022_2_1

УДК 616-06

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г.

ПАРАМЕТРЫ МИКРОКРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 С ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

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

Цель исследования. Оценить микроциркуляцию у больных с органной дисфункцией при тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS. Для оценки степени органной дисфункции использовалась шкала SOFA. Пациенты были поделены на 2 группы: 1 группа (n=20), без признаков органной дисфункции (≤ 2 баллов по шкале SOFA), 2 группа (n=10), с признаками органной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) оценивали параметры микроциркуляции

Результаты. Установлено, что у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции снижался показатель микроциркуляции, усиливался нейрогенный и миогенный тонус, увеличивался показатель шунтирования, как относительно контрольной группы, так и относительно больных тяжелой пневмонией без признаков органной дисфункции.

Заключение. Снижение показателя микроциркуляции и увеличение показателя шунтирования, с одной стороны, отражают степень микроциркуляторных расстройств, при этом, с другой стороны, указанные изменения, являясь патофизиологическими компонентами микрогемодинамической недостаточности, вносят вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, пневмония, микроциркуляция, органная дисфункция.

Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.

MICROFLOW PARAMETERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH A/H1N1 INFLUENZA WITH ORGAN DYSFUNCTION

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

Aims. To assess microcirculation in patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza.

Materials and methods. The study included 30 patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza. The CURB/CRB-65 scales were used to diagnose and assess the severity of pneumonia; SMART-COP, as well as the Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Community-Acquired Pneumonia in Adults" and the IDSA/ATS criteria. The SOFA scale was used to assess the degree of organ dysfunction. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n=20), without signs of organ dysfunction (≤ 2 points on the SOFA scale), group 2 (n=10), with signs of organ dysfunction (≥ 2 points on the SOFA scale). The control group consisted of 15 healthy volunteers. The parameters of microcirculation were assessed by the method of laser Doppler flowmetry (LDF), on the device LAKK-02 (NPP Lazma, Russia).

Results. It was found that in patients with severe pneumonia with signs of organ dysfunction, the microcirculation index decreased, neurogenic and myogenic tone increased, the bypass index increased, both relative to the control group and relative to patients with severe pneumonia without signs of organ dysfunction.

Conclusion. A decrease in the microcirculation index and an increase in the bypass index, on the one hand, reflect the degree of microcirculatory disorders, while, on the other hand, these changes, being pathophysiological components of microhemodynamic insufficiency, contribute to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza.

Key words: influenza A(H1N1), pneumonia, microcirculation, organ dysfunction.

Критические состояния различного генеза часто сопровождаются развитием органной дисфункции, ведущей патофизиологической составляющей которой является системное воспаление. В гипервоспалительную фазу системного воспалительного ответа экспрессируются провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6), приводящие к феномену так называемого «цитокинового шторма», что в конечном счете способствует развитию органного повреждения [1, 2]. Обладая плеiotропным действием, провоспалительные цитокины способны не только генерировать воспалительный ответ, но и активно воздействуют на эндотелий, вызывая его повреждение. При этом эндотелиальное повреждение способствует возникновению прокоагулянтных условий с последующими микротромбозами [3]. Тяжелые пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1 часто сопровождаются развитием органной дисфункции с нарушениями гемостаза и микроциркуляции [4]. Кроме того, обладая эндотелиотропностью, вирус гриппа А способен непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, что на фоне системного воспалительного ответа усиливает эндотелиальную дисфункцию [5]. Системный воспалительный ответ на вирусную инвазию и прямое повреждающее действие вируса гриппа на эндотелий способствуют нарушению гемостаза и микроциркуляции, что лежит в основе органной дисфункции и усугубляет течение заболевания [4].

Цель исследования. Оценить микроциркуляцию у больных с органной дисфункцией при тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Критерии включения: пневмония тяжелого течения, наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/КТ органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода ПЦР (идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины – 47,8 %, женщины – 52,2 % соответственно. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Для оценки степени органной дисфункции использовались шкала qSOFA (частота дыхательных движений ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) по 1 баллу за каждый блок и шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале ком Глазго в баллах; модифицированный респираторный коэффициент, как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах (SpO₂/FiO₂); уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови, количество тромбоцитов крови, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Пациенты были поделены на 2 группы: 1 группа (n=20), без признаков органной дисфункции (≤ 2 баллов по шкале SOFA), 2 группа (n=10), с признаками органной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA). Для оценки параметров микроциркуляции использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Датчик устанавливался по наружной поверхности предплечья в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Оценивались показатель микроциркуляции (в перфузионных единицах (пф.ед.)), стандартное отклонение (σ , пф. ед.), коэффициент вариации (Kv, %). С помощью вейвлет-преобразования осцилляций кровотока получали показатели шунтирования, нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, а также амплитуды колебаний (Amax) в различных диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный, сердечный диапазоны колебаний). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel for Windows

и Statistica 10. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Манна – Уитни, при попарном сравнении групп. Уровень статистической значимости p принимался равным 0,05.

Результаты. Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции ($SOFA \leq 2$) показатель микроциркуляции снижался в 1,3 раза относительно контрольной группы ($p=0,007$) (табл. 1). При этом, у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции ($SOFA \geq 2$) показатель микроциркуляции снижался более выражено, в 2,14 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы и в 1,6 раза ($p=0,004$) относительно пациентов 1 группы (табл. 1). При расчете показателей рассеивания значений случайной величины относительно её математического ожидания, выявлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции (σ) уменьшалось в 1,3 раза относительно контрольной группы ($p=0,015$). У больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции данный параметр уменьшался в 1,9 раза относительно контрольной группы ($p < 0,001$) и в 1,4 раза относительно пациентов 1 группы ($p=0,003$) (табл. 1). При расчете стандартной меры дисперсии установлено, что у больных 1 группы коэффициент вариации (Kv) снижался в 1,5 раза относительно контрольной группы ($p=0,009$), при этом у больных 2 группы рассчитанное значение коэффициента вариации больше в 1,5 раза относительно контрольной группы ($p=0,016$) и в 2,3 раза относительно пациентов 1 группы ($p < 0,001$) (табл. 1).

При анализе компонентов регуляции сосудистого тонуса установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции нейрогенный и миогенный тонус статистически значимо не отличались относительно параметров контрольной группы (табл.1). При этом у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции нейрогенный и миогенный тонус возрастали относительно контрольной группы в 1,3 раза при $p=0,041$ и $p=0,015$, соответственно (табл.1). Однако, у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции нейрогенный тонус не отличался от показателей 1 группы, тогда как, миогенный тонус возрастал в 1,3 раза ($p=0,021$) (табл. 1).

Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции показатель шунтирования статистически значимо не отличался от группы контроля (табл. 1). При этом, у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией показатель шунтирования возрастал в 1,2 раза относительно контрольной группы и относительно больных 1 группы при $p=0,010$ и $p=0,012$ соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Параметры микроциркуляции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Me (Q1; Q3))

Параметр	Контроль (n=15)	1 группа SOFA \leq 2 (n=20)	2 группа SOFA \geq 2 (n=10)
Показатель микроциркуляции (пф.ед)	5,11 (4,38; 5,38)	3,87 (3,57; 4,02) $p=0,007$	2,38 (1,45; 2,37) $p<0,001$ $p_1=0,004$
Стандартное отклонение, σ (пф.ед)	0,77 (0,68; 1,03)	0,59 (0,51; 0,75) $p=0,015$	0,41 (0,22; 0,64) $p<0,001$ $p_1=0,003$
Коэффициент вариации, Kv (%)	17,72 (15,25; 20,29)	11,43 (10,38;14,28) $p=0,009$	26,40 (25,80; 28,75) $p=0,016$ $p_1<0,001$

Нейрогенный тонус	1,88 (1,68; 2,40)	1,98 (1,94; 2,12) p=0,775	2,48 (2,08; 2,65) p=0,041 p ₁ =0,054
Миогенный тонус	2,11 (1,75; 2,40)	2,12 (2,02; 2,10) p=0,965	2,79 (2,42; 2,91) p=0,015 p ₁ =0,021
Показатель шунтирования	1,05 (0,99; 1,10)	1,06 (1,02; 1,14) p=0,877	1,28 (1,16; 1,49) p=0,010 p ₁ =0,012

Примечание:

p – статистическая значимость относительно контрольной группы;

p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой.

При анализе максимальных амплитуд колебаний кровотока (Аmax) в различных диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный и сердечный) у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции не выявлено статистически значимых отличий указанных показателей относительно контрольной группы (табл. 2). При этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией Аmax в эндотелиальном диапазоне уменьшалась в 1,8 раза относительно контрольной группы (p=0,004) и в 1,6 раза относительно 1 группы (p=0,006). Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией Аmax в нейрогенном диапазоне снижалась в 1,3 раза относительно контрольной группы (p=0,035) и не отличалась относительно пациентов 1 группы (табл. 2). Выявлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией значение Аmax в миогенном диапазоне снижалось в 1,8 раза относительно контрольной группы (p=0,001) и в 1,6 раза относительно пациентов 1 группы (p=0,008) (табл. 2). При анализе максимальных амплитуд колебаний кровотока в дыхательном и сердечном диапазонах у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией зафиксировано уменьшение их значений относительно контрольной группы в 1,9 (p=0,009) и в 3,6 (p<0,001) раза соответственно и в 1,7 (p=0,012) и в 4,3 раза (p<0,001) относительно пациентов 1 группы (табл. 2).

Таблица 2

Амплитуды колебаний кровотока у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Ме (Q1; Q3))

Параметр	Контроль (n=20)	1 группа SOFA ≤ 2 (n=20)	2 группа SOFA ≥ 2 (n=10)
Аmax (эндотелиальный диапазон)	0,36 (0,28; 0,45)	0,33 (0,28; 0,38) p=0,820	0,20 (0,14; 0,28) p=0,004 p ₁ =0,006
Аmax (нейрогенный диапазон)	0,33 (0,21; 0,46)	0,28 (0,22; 0,34) p=0,473	0,24 (0,18; 0,34) p=0,035 p ₁ =0,087
Аmax (миогенный диапазон)	0,31 (0,18; 0,36)	0,29 (0,26; 0,30) p=0,806	0,17 (0,11; 0,19) p=0,001 p ₁ =0,008
Аmax (дыхательный диапазон)	0,19 (0,13; 0,24)	0,17 (0,14; 0,21) p=0,217	0,10 (0,16; 0,13) p=0,009 p ₁ =0,012
Аmax (сердечный диапазон)	0,11 (0,09; 0,14)	0,13 (0,11; 0,16) p=0,232	0,03 (0,02; 0,08) p<0,001 p ₁ <0,001

Примечание: p – статистическая значимость относительно контрольной группы; p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой

Обсуждение. Критические состояния часто сопровождаются развитием органной дисфункции, являющейся одной из причин высокой летальности среди пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4]. В основе органной дисфункции лежит каскад молекулярно-клеточных взаимодействий, приводящий к развитию системного воспалительного ответа вследствие повреждения или инфекции [6]. Системный воспалительный ответ протекает двухфазно от гипервоспалительной системной реакции до стадии иммуносупрессии [6]. При этом на фоне экспрессии цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-6, сопровождающих развитие системного воспалительного ответа, создаются условия для развития гемостазиологических нарушений [1, 2, 7]. Нарушения гемостаза сопровождаются критическими состояниями в различных вариантах от активации свертываемости крови до ДВС-синдрома, коагулопатии потребления и микрососудистых тромбозов, способствующих развитию органной дисфункции [1, 2, 7]. Усиление экспрессии TNF α и IL-1, IL-2, IL-6 приводит к повреждению эндотелия и гликокаликса, способствуя повышению проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [8]. При этом, эндотелиальный гликокаликс играет одну из ключевых ролей в регуляции микрокровотока, сосудистой проницаемости и регуляции тромбообразования [9]. Повреждение гликокаликса способствует высвобождению оксида азота (NO) и эндотелина, основных факторов, регулирующих гладкомышечный сосудистый тонус [10]. Кроме того, провоспалительные условия способствуют экспрессии межклеточных и сосудистых молекул адгезии, способствуя миграции и адгезии лейкоцитов, усиливая тем самым, локальное воспаление и дальнейшее эндотелиальное повреждение [10]. При этом, эндотелиальное повреждение, в частности деградация сосудистого гепарансульфата способствует возникновению прокоагулянтных условий с последующим микротромбозом, потерей антиоксидантных свойств эндотелия с прогрессирующим окислительным его повреждением [3]. Тяжелые пневмонии при гриппе А/Н1N1 могут сопровождаться развитием органной дисфункции, одним из ведущих механизмов развития которой является нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, что приводит к макро- и микрогемодинамической недостаточности [4]. Кроме того, обладая эндотелиотропностью, вирусы гриппа А способны непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, о чем свидетельствует повышение уровня тканевого активатора пламиногена: при воздействии белков PB1-F2 в 2,5 раза, гемагглютинина (HA) – в 3, нейраминидазы (NA) – почти в 7 раз [5]. Нами зафиксировано статистически значимое снижение показателя микроциркуляции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с признаками органной дисфункции, что, по всей видимости, отражает вовлечение микрососудистого русла в континуум «системный воспалительный ответ – органная дисфункция» и является предиктором полиорганной недостаточности. Кроме того, мы зафиксировали снижение стандартного отклонения показателя микроциркуляции (σ), что связано с нарушением функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции [11], при этом, увеличение коэффициента вариации (Kv), отражает напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла [11]. Усиление нейрогенного и миогенного тонуса у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с признаками органной дисфункции может отражать ауторегуляторные процессы перераспределения кровотока не в сторону микроциркуляторного русла, тогда как увеличение показателя шунтирования, зафиксированное нами, свидетельствует о включении шунтового кровотока в обход нутритивного звена. Снижение колебательной активности во всех частотных диапазонах, вероятно, вызвано перестройкой микрогемодициркуляции как типовой ответной реакцией организма в ответ на стресс или воспаление и может отражать вовлечение микроциркуляторного русла в генез органной дисфункции у данной категории пациентов.

Заключение. Снижение показателя микроциркуляции и увеличение показателя шунтирования, с одной стороны, отражают степень микроциркуляторных расстройств, при этом, с другой стороны, указанные изменения, являясь патофизиологическими

компонентами микрогемодинамической недостаточности, вносят вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Малярчиков А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста (60 %).

Шаповалов К.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста (40 %).

Список литературы:

1. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. Сепсис-3: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. Инфекция и иммунитет. 2020. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
2. Бoleвич С.Б., Бoleвич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020. 11(2). 50-61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
3. Kolářová H., Ambrůzová B., Svihálková L., et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014: ID 694312. DOI: 10.1155/2014/694312
4. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом Н1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2017.1. 107.
5. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. Вопросы вирусологии. 2012. 2. 20-23.
6. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. Бюллетень сибирской медицины. 2019. 18(1). 18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
7. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. Медицинская иммунология. 2014. 16(2). 173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182>
8. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019. 23. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
9. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013. 83. 303-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015
10. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. 2. 32-39. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
11. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова / ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 256 с.

References.

1. Gusev E., Zotova N., Chereshevnev V. Sepsis-3: a new edition – the old problems. Analysis from the position of the general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629> in Russian.
2. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020. 11(2). 50-61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>. in Russian.

3. Kolářová H., Ambrůzová B., Svihálková L., et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014: ID 694312. DOI: 10.1155/2014/694312.
4. Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1 / 09 complicated by pneumonia. *Zabaikalsky Medical Bulletin*, 2017. 1. 107. in Russian.
5. Zhilinskaya I.N., Azarenok A.A., Ilyinskaya E.V., Prochukhanova A.R., Vorobyev S.L., Sokorin E.V., Tsareva T.R. Reproduction of the influenza virus in the endothelial cells of human blood vessels. *Questions of virology.* 2012. 2. 20-23. in Russian.
6. Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Yu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019. 18(1). 18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29> . in Russian.
7. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Lazareva M.A. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia).* 2014. 16(2). 173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182> . in Russian.
8. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019. 23. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
9. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013. 83. 303-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015
10. Ilyina Y.Y., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Y. Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019. 2. 32–9. in Russian.
11. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: guide for doctors / ed. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. JSC "Medicine Publishing House". 2005. 256. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_8

УДК 616-053.2-022-036.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Никифорова Т.Ф.

**МЕСТО РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В Г. ЧИТЕ**

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

Цель исследования. Изучить заболеваемость ротавирусной инфекцией у детей первого года жизни, госпитализированных в ККИБ г. Читы по поводу острой кишечной инфекции в период с 2014 по 2020 гг.

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ данных статистических отчетов ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг. Статистическая обработка проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0, Microsoft Office Excel 2010.

Результаты. Число госпитализаций младенцев по поводу острой кишечной инфекции сократилось в 2020 году в 1,8 раза ($p < 0,05$) в сравнении с 2014, показатель заболеваемости снизился на 43,1 %. Доля детей с вирусными диареями в структуре острых кишечных инфекций младенческого возраста в среднем составила 31,7 %. В динамике отмечено возрастание уровня заболеваемости диареей вирусной этиологии со средним темпом прироста 10,3 %. Доля ротавирусной инфекции у детей 1 года жизни составила в среднем 73,9 %. В 2019 году зарегистрировано уменьшение заболеваемости вызванной ротавирусом в 1,4 раза ($p < 0,05$) при возрастании заболеваний, обусловленных вирусами другой этиологии (норовирусами, астровирусами).

Выводы. Выявлено сокращение числа госпитализаций в 2020 году младенцев с острой кишечной инфекцией в период ограничительных мероприятий по поводу COVID-19. Зарегистрировано снижение уровня заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей первого года жизни в период с 2014 по 2019 гг. При этом отмечен рост заболеваемости вирусными диареями при одновременном уменьшении доли ротавирусной инфекции в их числе.

Ключевые слова. Дети, младенцы, вирусная диарея, ротавирусная инфекция, заболеваемость, острая кишечная инфекция, эпидемиология.

Andreeva E.V., Miromanova N.A., Nikiforova T.F.

THE PLACE OF ROTAVIRAL INFECTION IN THE STRUCTURE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN HOSPITALIZED CHILDREN IN THE FIRST YEAR OF LIFE IN CHITA*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

The aim of the research. To study the incidence of rotavirus infection in children of the first year of life were hospitalized in regional clinical infectious diseases hospital with acute intestinal infection in the period from 2014 to 2020.

Materials and methods of research. The analysis of the data of statistical reports of the regional clinical infectious diseases hospital of Chita for 2014-2020 was carried out. Statistical processing was carried out using programs STATISTICA 10.0, Microsoft Office Excel 2010.

Results. The number of hospitalizations of infants for acute intestinal infection decreased by 1,8 times in 2020 ($p < 0,05$) compared to 2014, the incidence decreased by 43,1 %. The morbidity rate of viral diarrhea in the structure of acute intestinal infections of infancy averaged 31,7 %. In dynamics, an increase in the incidence of diarrhea of viral etiology was noted with an average growth rate of 10,3 %. The morbidity rate of rotavirus infection in infants was 73,9 %. In 2019, a decrease in the incidence of infants with rotavirus diarrhea by 1,4 times ($p < 0,05$) was registered with an increase in diseases caused by viruses of other etiology.

Conclusions. The reduction in the number of hospitalizations in 2020 of infants with acute intestinal infection during the period of restrictive measures for COVID-19 revealed. There was a decrease in the incidence of acute intestinal infections in children of the first year of life in the period from 2014 to 2019. There was an increase in the morbidity rate of diarrhea of viral etiology and at the same time a decrease in the proportion of rotavirus infection.

Keywords. Children, infants, viral diarrhea, rotavirus infection, morbidity, acute intestinal infection, epidemiology.

Диарейные заболевания являются второй по значимости причиной смертей у детей в возрасте до пяти лет, и ежегодно от них умирает около 525 000 человек [1]. По данным Росстата, в Российской Федерации острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей лидируют среди других инфекционных заболеваний и занимают третье место [2]. Вирус-идентифицированные диареи определяются в среднем в 1/3 случаев всех ОКИ [3]. Вирусная диарея, вызванная ротавирусом, регистрируется в диапазоне 17,1-35,5 % от всех случаев острой кишечной инфекции [3, 4].

Ротавирусная инфекция (РВИ) стала причиной 128 500 смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире в 2016 году [5]. В возрасте до пяти лет ротавирусная диарея регистрируется в диапазоне 17-52 % случаев всех обращений в стационар по поводу острой кишечной инфекции [6, 7]. Подавляющее большинство ротавирусных госпитализаций происходит у детей в возрасте до двух лет (93 %) [6]. Самые высокие показатели выявления ротавируса отмечаются у детей в возрасте от 6 до 23 месяцев (41,8-58 %) [7, 8]. Распространенность ротавируса среди детей старшего возраста и подростков в совокупности составляет 8,7 % [9].

По данным некоторых исследователей, в 2020 году во время вспышки SARS-CoV-2 число кишечных, в том числе ротавирусных инфекций, у детей значительно сократилось [10]. Анализ заболеваемости инфекцией, вызванной ротавирусом у младенцев, госпитализированных с острыми кишечными инфекциями в период, захватывающий, в том числе, и ограничительные мероприятия по поводу новой коронавирусной инфекции, имеет большое практическое значение для разработки мер, направленных на профилактику, лечение и мониторинг ротавирусных диарей.

Цель исследования. Исследовать заболеваемость ротавирусной инфекцией среди детей первого года жизни, госпитализированных в Краевую клиническую инфекционную больницу (ККИБ) г. Читы по поводу острой кишечной инфекции в период с 2014 по 2020 гг.

Задачи исследования.

1. Оценить заболеваемость ОКИ у детей первого года жизни среди госпитализированных в ККИБ г. Читы пациентов от 0 до 17 лет, изучить динамику показателя заболеваемости ОКИ в данной возрастной когорте за период с 2014 по 2020 гг.
2. Изучить заболеваемость вирусными острыми кишечными инфекциями (ВОКИ) среди госпитализированных в ККИБ г. Читы по поводу ОКИ детей первого года жизни, исследовать динамику показателя заболеваемости вирусными ОКИ (ВОКИ) за период с 2014 по 2020 гг.
3. Проанализировать заболеваемость ротавирусной инфекцией в структуре ВОКИ среди госпитализированных детей первого года жизни и изучить динамику показателя заболеваемости РВИ.

Материалы и методы исследования. Выполнен ретроспективный анализ данных статистических отчетов ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг. Идентификация вирусных острых кишечных инфекций проводилась лабораторией ККИБ г. Читы с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) – обнаружение в кале РНК ротавируса, норовируса и астровируса.

Проанализирована госпитализированная заболеваемость младенцев: ОКИ, ВОКИ и РВИ. Расчеты проводились следующим образом:

1. Заболеваемость детей 1-го года жизни ОКИ = Число случаев ОКИ у детей от 0 до 1 года, выбывших из стационара x 100/ Общее число острых кишечных заболеваний детей 0-17 лет, выбывших из стационара за год.

2. Заболеваемость ВОКИ = Число случаев ВОКИ среди детей от 0 до 1 года, выбывших из стационара x 100/ Число случаев ОКИ у детей в возрасте 0-1 год, выбывших из стационара за год.
3. Заболеваемость РВИ в структуре ВОКИ = Число случаев РВИ среди детей от 0 до 1 года выбывших из стационара x 100/ Число случаев ВОКИ у детей от 0 до 1 года, выбывших из стационара за год.

Проведен расчет показателей динамики заболеваемости ОКИ, ВОКИ, РВИ в возрастной группе 0-1 год: цепные и базисные абсолютные приросты, темпы роста, темпы прироста, средний уровень ряда, средний темп роста, средний темп прироста. Выполнено аналитическое выравнивание: изучена временная зависимость динамики изучаемых показателей от периода равному один год. На этапе спецификации был выбран линейный тренд. Оценены его параметры методом наименьших квадратов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA 10.0, Microsoft Office Excel 2010, применялись методы непараметрической статистики с использованием критерия χ^2 , коэффициента детерминации и критерия Фишера, различия считались при ($p < 0,05$). Сравнимые группы не имели статистических различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В Краевую клиническую инфекционную больницу г. Читы за 7 лет было госпитализировано 2930 пациентов в возрасте от 0 до 1 года с различными этиологическими вариантами острой кишечной инфекции (ОКИ) (табл.1).

Таблица 1

Госпитализированные в ККИБ г. Читы пациенты от 0 до 17 лет с острыми кишечными инфекциями в период 2014–2020 гг.

Год	Госпитализированные дети в ККИБ с ОКИ	
	0 – 17 лет (абс/%)	0-1 год (абс/%)
2014	1118/100	460/41,1
2015	1327/100	514/38,7
2016	1284/100	459/35,7
2017	1518/100	505/33,3
2018	1337/100	448/33,5
2019	1255/100	353/28,1
2020	815/100	191/23,4
Всего	8654/100	2930/33,4

Число госпитализаций по поводу ОКИ в 2020 году в сравнении с 2019 снизилось в группе 0-17 лет в 1,5 раза ($p < 0,05$), в группе 0-1 год — в 1,8 раза ($p < 0,05$). Результаты исследования не противоречат существующим данным, представленным в публикациях другими авторами [10].

Анализируя многолетнюю динамику показателя заболеваемости ОКИ у детей первого года жизни в возрастной группе от 0 до 17 лет, среди госпитализированных пациентов с клиникой острого диарейного синдрома, мы отметили, что в 2020 году, по сравнению с 2019 годом, показатель заболеваемости ОКИ снизился на 16,7 %. Максимальный прирост изучаемого показателя зарегистрирован в 2018 г. (3,9 %), минимальный — в 2019 (-9,1 %). В 2020 году, по сравнению с 2014 годом, заболеваемость ОКИ пациентов в возрасте от 0 до 1 года уменьшилось на 43,1 % (табл. 2).

Среднее значение показателя заболеваемости острыми кишечными инфекциями среди младенцев за представленный период составило 33,4 %. Анализируемый показатель ежегодно в среднем сокращался на 9,0 % (средний темп прироста). Проведено аналитическое выравнивание ряда динамики и отмечено, что в исследуемой ситуации 81,2% общей вариабельности показателя заболеваемости объясняется изменением временного параметра: с каждым годом значение заболеваемости ОКИ в среднем уменьшалось на 2,6 (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателя заболеваемости ОКИ в группе 0-1 год среди госпитализированных детей с клиникой ОКИ в возрасте от 0 до 17 лет

Год	Заболеваемость ОКИ 0-1	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Содержание 1% прироста (абс.)
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2014	41,1	-	-	100,0	100,0	-	-	-
2015	38,7	-2,4	-2,4	94,2	94,2	-5,8	-5,8	0,4
2016	35,7	-3,0	-5,4	92,3	86,9	-7,8	-13,1	0,4
2017	33,3	-2,4	-7,8	93,3	81,0	-6,7	-18,9	0,4
2018	37,2	3,9	-3,9	111,7	90,5	11,7	-9,5	0,3
2019	28,1	-9,1	-13,0	75,5	68,4	-24,5	-31,6	0,4
2020	23,4	-4,7	-17,7	83,3	56,9	-16,7	-43,1	0,3

В группу вирусных диарей включены ротавирусная инфекция, заболевания, вызываемые вирусами группы Норволк (норовирусами) и астровирусами. Число госпитализаций по поводу ВОКИ в 2020 году стало меньше, чем в 2019 и 2018 гг. соответственно в 2,6 раза ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,05$).

На долю младенцев с идентифицированной вирусной диареей среди госпитализированных в ККИБ г. Читы пациентов первого года жизни по поводу острой кишечной инфекции в среднем за анализируемый период пришлось 31,7 % (табл. 3).

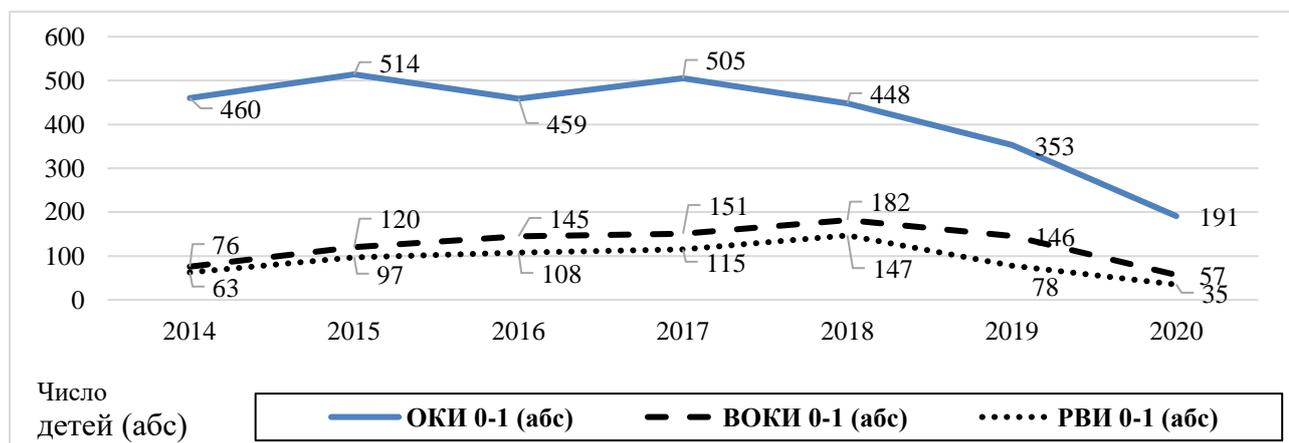


Рис. 1. Госпитализированные в ККИБ г. Читы дети в возрасте от 0 до 1 года с клиникой острого диарейного синдрома в период 2014–2020 гг.

Исследуя семилетнюю динамику показателя заболеваемости вирусными диареями у детей в возрасте от 0 до 1 года, госпитализированных по поводу острого диарейного синдрома (табл. 3), мы зафиксировали снижение уровня заболеваемости ВОКИ в 2020 году в сравнении с 2019 годом на 28,1 %. Наибольший прирост показателя зарегистрирован в 2018 году (10,7 %), наименьший – в 2020 (-11,6 %). Темп наращивания ряда указывает на тенденцию к возрастанию заболеваемости вирусными диареями среди младенцев, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции. В 2020 году, в сравнении с 2014 годом, изучаемый показатель увеличился на 80,2 %, но был ниже показателя 2019 года на 70,3 % (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателя заболеваемости ВОКИ в структуре ОКИ госпитализированных в ККИБ г. Читы детей первого года жизни

Год	Заболеваемость ВОКИ 0-1	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Содержание 1% прироста (абс.)
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2014	16,5	-	-	100,0	100,0	-	-	-
2015	23,4	6,8	6,8	141,8	141,2	41,2	41,2	0,2
2016	31,5	8,2	15,0	135,1	190,7	35,1	90,7	0,2
2017	29,9	-1,6	13,4	94,9	181,1	-5,0	81,1	0,3
2018	40,6	10,7	24,1	135,7	245,7	35,7	145,7	0,3
2019	41,4	0,8	24,9	101,9	250,5	1,9	150,5	0,4
2020	29,8	-11,6	13,3	71,9	180,2	-28,1	80,2	0,4

В среднем темп прироста показателя заболеваемости ВОКИ составил 10,3 %. Среднее значение абсолютного прироста составило 2,2.

Число госпитализаций по поводу РВИ в 2020 году, в сравнении с 2019 и 2018 гг., снизилось в 2,3 раза ($p < 0,05$) и в 4,2 раза, соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Анализ динамики показателя заболеваемости ротавирусной инфекцией среди больных, госпитализированных с верифицированной вирусной диареей в возрасте от 0 до 1 года (табл. 4), показал следующее: ротавирусная инфекция в структуре ВОКИ занимала значительную долю, которая в среднем составила 73,9 % (643 человека) (рис.2).

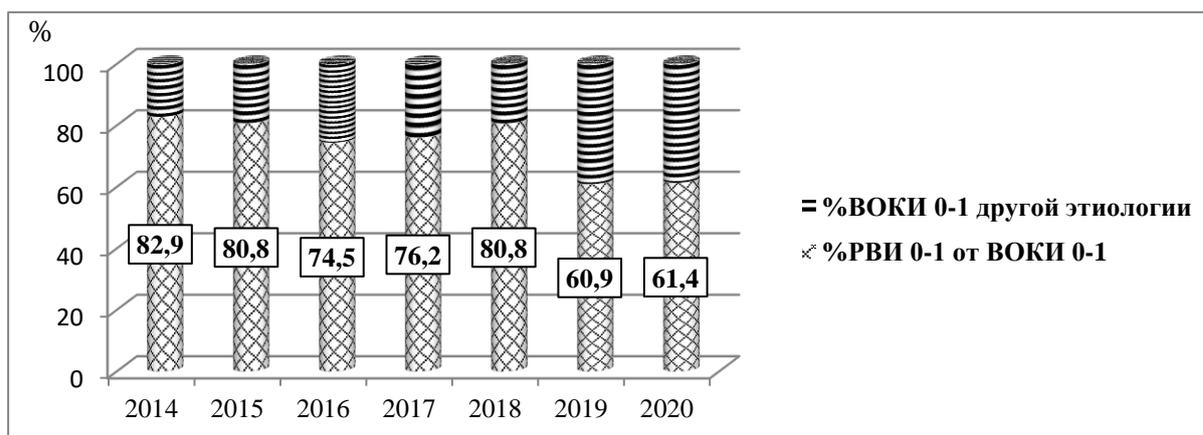


Рис. 2. Доля РВИ в структуре ВОКИ среди детей первого года жизни по данным ККИБ в 2014-2020 гг.

Заболеваемость ротавирусной диареей в 2020 году, по сравнению с 2019 годом, среди младенцев, госпитализированных по поводу вирусной диареи, достоверно не увеличилась ($p > 0,05$). В 2018 году зарегистрирован максимальный прирост (4,61), в 2019 — минимальный (-19,8). В сравнении с 2014 годом показатель заболеваемости РВИ в 2020 и 2019 гг. снизился соответственно на 26,5 % и 25,9 %. Зафиксированы значительные колебания показателя заболеваемости в сторону уменьшения в 1,3 раз ($p=0,0018$), отмеченные в 2019 году в сравнении с 2018; в 2020 году наметилась тенденция к возрастанию. Уменьшение доли младенцев, больных ротавирусной инфекцией, в 2019 и 2020 гг. объясняется увеличением процента вирусных диарей другой этиологии, не связанной с ротавирусом (рис. 2).

Таблица 4

Динамика показателя заболеваемости РВИ в структуре ВОКИ госпитализированных в ККИБ г. Читы детей первого года жизни

Год	Заболеваемость РВИ 0-1	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Содержание 1% прироста (абс.)
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2014	82,9	-	-	100,0	100,0	-	-	-
2015	80,8	-2,1	-2,1	97,5	97,5	-2,5	-2,5	0,8
2016	74,5	-6,4	-8,4	92,1	89,9	-7,9	-10,2	0,8
2017	76,2	1,7	-6,7	102,3	91,9	2,3	-8,1	0,7
2018	80,8	4,6	-2,1	106,1	97,4	6,1	-2,6	0,8
2019	61,0	-19,8	-21,9	75,5	73,5	-24,5	-26,5	0,8
2020	61,4	0,4	-21,5	100,7	74,1	0,7	-25,9	0,6

Таким образом, произошло значительное снижение уровня заболеваемости РВИ в 2019 году среди госпитализированных с вирусными диареями детей, результат зарегистрирован до введения ограничительных мероприятий по поводу новой коронавирусной инфекции. В 2020 году было зафиксировано уменьшение числа госпитализаций, снижение заболеваемости ОКИ и РВИ в возрастной когорте 0-1 год, что, вероятно, связано с изменением жизни общества, в условиях эпидемии вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также введением на территории страны и Забайкальского края мероприятий, направленных на ограничение распространения и ликвидацию COVID-19. Полученные данные не противоречат опубликованным ранее результатам, представленным другими авторами [10].

Выводы.

1. В 2020 отмечено значительное сокращение числа госпитализаций по поводу острой кишечной инфекции, вирусной диареи и ротавирусной инфекции среди детей первого года жизни.
2. С 2014 года показатель заболеваемости ОКИ у младенцев с каждым годом сокращался на 9,0 %, к 2020 стал ниже на 43,1 %.
3. Доля детей с вирусными диареями в структуре ОКИ младенческого возраста за анализируемый период в среднем составила 31,7 %.
4. В динамике с 2014 по 2020 гг. отмечено возрастание уровня заболеваемости вирусными диареями среди детей первого года жизни со средним темпом прироста 10,3 %, в 2020 году отмечено резкое снижение темпа прироста в сравнении с 2019 годом.
5. Ротавирусная инфекция в структуре ВОКИ среди детей 1 года жизни занимала значительную долю, которая в среднем составила 73,9 %. В 2019 году зарегистрированы разнонаправленные изменения в структуре ВОКИ: уменьшение доли РВИ с одновременным увлечением процента вирусной диареи, обусловленной другими этиологическими вариантами (норовирусами, астровирусами).
6. Мероприятия, направленные на ограничение распространения COVID-19 в 2020 году, способствовали сокращению числа госпитализаций по поводу ОКИ, ВОКИ, РВИ, а также снижению уровня заболеваемости острыми кишечными инфекциями в младенческой группе. Уменьшение доли ротавирусной инфекции в этот период обусловлено, как общими ограничительными мерами по поводу новой коронавирусной инфекции, так и изменениями в этиологической структуре вирусных диарей.

Вклад авторов:

Андреева Е.В. – 80 % (разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование).

Мироманова Н.А. – 10 % (утверждение окончательного текста статьи).

Никифорова Т.Ф. – 10 % (сбор данных).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO), Diarrhoea Disease, retrieved by 17 April 2018 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (26 марта 2022).
2. Федеральная служба государственной статистики. Здоровье населения в России 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218#> (26 марта 2022).
3. Gyu Ri Kim, Si Hyun Kim, Ga Won Jeon, Jeong Hwan Shin Prevalence of Eleven Infectious Viruses Causing Diarrhea in Korea. *Jpn J Infect Dis.* 2020 Nov 24; 73 (6):427-430. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.069.
4. Sidhartha Giri, Nayana P. Nair, Ann Mathew, B Manohar, Anna Simon, Tejinder Singh, S Suresh Kumar, M. A. Mathew, Sudhir Babji, Rashmi Arora, C. P. Girish Kumar, S. Venkatasubramanian, Sanjay Mehendale, Mohan D. Gupte, Gagandeep Kang. Rotavirus gastroenteritis in Indian children < 5 years hospitalized for diarrhoea, 2012 to 2016. *BMC Public Health.* 2019 Jan 15;19 (1):69. doi: 10.1186/s12889-019-6406-0.
5. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-
6. Palwasha Anwari, Najibullah Safi, Daniel C. Payne, Mary Carol Jennings, Shugufa Rasikh, Abdul Shakoor Waciqi, Sardar M. Parwiz. Rotavirus is the leading cause of hospitalizations for severe acute gastroenteritis among Afghan children < 5 years old. PMID: 29510917 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.072
7. Nazifa Mursalova, Nazim Shugayev, Javahir Suleymanova, Danni S. Daniels, Annemarie Wasley, Adam L. Cohen, Negar Aliabadi. Rotavirus gastroenteritis surveillance in Azerbaijan, 2011-2016. *Vaccine.* 2018 Dec 14;36(51):7790-7793. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.045.
8. C.P. Girish Kumar, Sidhartha Giri, Mamta Chawla-Sarkar, Varanasi Gopalkrishna, Shobha D. Chitambar, Pratima Ray, S. Venkatasubramanian, Biswajyoti Borkakoty, Subarna Roy, Jyothi Bhat, Bhagirathi Dwibedi, Vijayachari Paluru, Pradeep Das, Rashmi Arora, Gagandeep Kang, Sanjay M. Mehendale, National Rotavirus Surveillance Network investigators. Epidemiology of rotavirus diarrhea among children less than 5 years hospitalized with acute gastroenteritis prior to rotavirus vaccine introduction in India. PMID: 33168345. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.084
9. Lola Arakaki, Deanna Tollefson, Brenda Kharono, Paul K. Drain. Prevalence of rotavirus among older children and adults with diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021 Jul 30;39(33):4577-4590. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.073.
10. Wei Li, Yueling Zhu, Jingan Lou, Jie Chen, Xiaojun Xie, Jianhua Mao. Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou, China *Transl Pediatr.* 2021 Sep;10(9):2281-2286. doi: 10.21037/tp-21-150.

References.

1. World Health Organization (WHO), Diarrhoea Disease, retrieved by 17 April 2018 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (26 марта 2022).
2. State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019". [internet] June 2, 2020 [Electronic resource]. Access mode: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (Mart 26, 2022)

3. Gyu Ri Kim, Si Hyun Kim, Ga Won Jeon, Jeong Hwan Shin Prevalence of Eleven Infectious Viruses Causing Diarrhea in Korea. *Jpn J Infect Dis.* 2020 Nov 24; 73 (6):427-430. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.069.
4. Sidhartha Giri, Nayana P. Nair, Ann Mathew, B Manohar, Anna Simon, Tejinder Singh, S. Suresh Kumar, M. A. Mathew, Sudhir Babji, Rashmi Arora, C. P. Girish Kumar, S. Venkatasubramanian, Sanjay Mehendale, Mohan D. Gupte, Gagandeep Kang. Rotavirus gastroenteritis in Indian children < 5 years hospitalized for diarrhoea, 2012 to 2016. *BMC Public Health.* 2019 Jan 15;19 (1):69. DOI: 10.1186/s12889-019-6406-0.
5. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30362-
6. Palwasha Anwari, Najibullah Safi, Daniel C Payne, Mary Carol Jennings, Shugufa Rasikh, Abdul Shakoor Waciqi, Sardar M Parwiz. Rotavirus is the leading cause of hospitalizations for severe acute gastroenteritis among Afghan children < 5 years old. PMID: 29510917 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.072
7. Nazifa Mursalova, Nazim Shugayev, Javahir Suleymanova, Danni S. Daniels, Annemarie Wasley, Adam L. Cohen, Negar Aliabadi. Rotavirus gastroenteritis surveillance in Azerbaijan, 2011-2016. 2018 Dec 14;36(51):7790-7793. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.045.
8. C.P. Girish Kumar, Sidhartha Giri, Mamta Chawla-Sarkar, Varanasi Gopalkrishna, Shobha D. Chitambar, Pratima Ray, S. Venkatasubramanian, Biswajyoti Borkakoty, Subarna Roy, Jyothi Bhat, Bhagirathi Dwibedi, Vijayachari Paluru, Pradeep Das, Rashmi Arora, Gagandeep Kang, Sanjay M. Mehendale, National Rotavirus Surveillance Network investigators. Epidemiology of rotavirus diarrhea among children less than 5 years hospitalized with acute gastroenteritis prior to rotavirus vaccine introduction in India. PMID: 33168345. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.084
9. Lola Arakaki, Deanna Tollefson, Brenda Kharono, Paul K. Drain. Prevalence of rotavirus among older children and adults with diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021 Jul 30;39(33):4577-4590. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.06.073.
10. Wei Li, Yueling Zhu, Jingan Lou, Jie Chen, Xiaojun Xie, Jianhua Mao . Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou, China *Transl Pediatr.* 2021 Sep;10(9):2281-2286. DOI: 10.21037/tp-21-150.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_16

УДК 572.087:611.9

Медведева Н.Н., Деревцова С.Н., Романенко А.А.

**КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ И ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Цель исследования. Выявление особенностей топографии жировой ткани и оценка содержания жирового компонента в зависимости от морфотипа человека.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 228 мужчин и 270 женщин в возрасте 17–20 лет. Проведена калиперометрия жировых складок на восьми областях тела с последующим расчетом абсолютного количества жировой ткани по J. Matiegka. Тип телосложения определяли по индексу полового диморфизма J. Tanner. При обработке полученных данных использованы методы непараметрической статистики и корреляционный анализ. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы SPSS 22.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 , коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Установлено, что самым распространенным типом телосложения, как у мужчин, так и у женщин является мезоморфный. Данный тип был зарегистрирован у 64,0 % мужчин и 64,9 % женщин. Соответствие телосложения генотипическому полу, т. е. андроморфия у представителей мужского пола и гинекоморфия у женского, выявлена лишь в 25,0 % и 12,6 % соответственно. При проведении калиперометрии выявлено, что наибольшие величины жировых складок имеют представители андроморфного типа (как мужчины, так и женщины). Соответственно абсолютные величины жировой массы также преобладают у андроморфов, независимо от генетического пола. По топографии подкожного жира типологических различий выявлено не было.

Заключение. В популяции молодых людей независимо от пола преобладает мезоморфия, характеризующая умеренную степень дисплазии телосложения в сторону противоположного пола. Андроморфия, независимо от генетического пола, характеризуется повышенным накоплением жировой массы. Сравнение абсолютных величин жировых складок и их топографии в зависимости от морфотипа по J. Tanner продемонстрировало их однотипность и независимость от половой принадлежности обследуемых.

Ключевые слова: калиперометрия, жировая масса, морфотип, юноши, девушки.

Medvedeva N.N., Derevtsova S.N., Romanenko A.A.

**CONSTITUTIONAL AND TOPOGRAPHIC FEATURES OF SUBCUTANEOUS TISSUE
IN ADOLESCENTS**

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str. Krasnoyarsk, Russia, 660022

The aim of the research. The fat tissue studying is area of different fields of medicine. The adipose tissue topography and its content in the human body are responsible for development socially significant diseases. Search new data of the fat tissue in according sex and body types needs additional studies.

Materials and methods. Participants were 228 males and 270 females aged 17–20 years. Thickness of fat folds was performed on eight areas of the body by J. Matiegka's method. The body types were determined by the index of sexual dimorphism of J. Tanner. All analyses were performed by SPSS v. 22.0. The data were analyzed by methods of non-parametric statistics: the Mann–Whitney U test, the chi-squared test and Spearman's rank correlation coefficient.

Results. The skin fold measurements showed that males and females of the andromorphic body type had the largest skin folds, then the same measures of mesomorphic and gynecomorphic body types of both sexes. The absolute value of the adipose tissue was examined in andromorphic males and females. The studying of the subcutaneous adipose tissue topography didn't have any differences between the study males and females different types of the sexual dimorphism.

Conclusion. *The mesomorphic body type is the most common body type of the participants. The body type is characterized features of physique dysplasia to the opposite sex. Males and females of andromorphic body type have higher of skin-fold thickness and content of fat, then young people who are mesomorphic and gynecomorphic.*

Key words: *skin folds, fat mass, morphotype, male, female, adolescents.*

К числу интенсивно развивающихся разделов морфологии человека относится изучение состава тела [1, 2]. Жировая ткань является многофункциональной структурой, именно поэтому она является объектом пристального внимания ученых разных специальностей. В настоящее время общепризнано, что жировая ткань играет большую роль в метаболической регуляции как энергетического равновесия в организме, так и сосудистого гомеостаза, механически защищает различные органы, участвует в процессах терморегуляции, а секретируемые жировой тканью вещества обладают разнообразными метаболическими эффектами [3, 4].

Количество жировой ткани в организме определяется многими факторами, среди которых важнейшие – это пол и возраст. Как возрастные, так и половые особенности количества и топографии подкожного жира изучены хорошо [5]. Однако в последние два десятилетия исследователям в области конституциональной антропологии часто приходится сталкиваться с феноменом инверсии типа телосложения, когда телосложение женского организма приобретает мужские черты и наоборот [6]. Инверсия типа телосложения характеризуется не только изменением соотношений ширины плеч и таза, но и перераспределением компонентного состава тела.

Особенности топографии подкожного жира рассматривались в науке неоднократно в самых разных аспектах – возрастном, половом, этническом [7, 8]. Традиционные представления о «мужском» и «женском» телосложении сводятся, прежде всего, к соотношению ширины плеч и ширины таза. Считается, что мужское телосложение сопряжено с широкими плечами и узким тазом, а женское, наоборот, с узкими плечами и широким тазом. Нарушение этого соотношения и проявляется в виде андроморфии у женщин и гинекоморфии у мужчин. Наряду с этим существует промежуточный вариант – мезоморфия. В то же время, вопросы топографии подкожного жира при инверсии типа полового диморфизма остаются на сегодняшний день малоизученной областью конституциональной анатомии, что и определяет новизну нашего исследования. Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей топографии жировой ткани в зависимости от морфотипа человека.

Материалы и методы исследования. Обследование предложено молодым людям юношеского возраста: 228 мужчинам, средний возраст 18,41 ($\pm 0,51$) и 270 женщинам, средний возраст 18,79 ($\pm 0,28$) лет. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Обследование проводилось с письменного согласия участников и включало соматометрическое обследование по классической методике В.В. Бунака с использованием стандартного набора инструментов. Определены габаритные размеры (длина и масса тела), поперечные костные размеры тела (ширина плеч и ширина таза) [9].

Измерение жировых складок проводилось калипером, изготовленным ООО «Вереск» (Россия, Красноярск). Толщину складок определяли в восьми точках: на плече спереди и сзади, предплечье, спине, грудной клетке, животе, бедре, голени. Содержание жировой ткани в организме определяли по формуле J. Matiegka [10].

По индексу полового диморфизма Д. Таннера (ИПД) определяли степень соответствия телосложения генотипическому полу [11]. Формула ИПД имеет следующий вид: $ИПД = 3 \times ДП - ДТ$, где ДП – диаметр плеч (ширина плеч), см; ДТ – диаметр таза (ширина таза), см. Тип полового диморфизма диагностировали как гинекоморфный при величине ИПД менее 83,7 у мужчин и 73,1 у женщин. Мезоморфный тип у мужчин соответствовал значениям от 83,7 до 93,1, у женщин – от 73,1 до 82,1. При значениях ИПД, превышающих 93,1 и 82,1 у мужчин и женщин соответственно, тип телосложения определялся как

андроморфный. Нормальным вариантом развития является гинекоморфное телосложение у женщин и андроморфное у мужчин. Проявление феминизации или маскулинизации в развитии костной системы регистрировали у мужчин гинекоморфного и женщин андроморфного морфотипов. Легкая степень дисплазии типа телосложения в сторону противоположного пола соответствовала мезоморфному морфотипу телосложения у представителей обоих полов.

При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков оценивались медианой, третьим и первым квартилями, а также минимальным и максимальными значениями. Значимость межгрупповых различий количественных признаков проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, качественных – критерия χ^2 . Для оценки степени сопряженности между признаками использован корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Распределение юношей и девушек по типам полового диморфизма показало, что среди представителей обоих полов наиболее распространенным морфотипом является мезоморфия. Данный тип был зарегистрирован у 64,0 % мужчин и 64,9 % женщин юношеского возраста. Соответствие телосложения генотипическому полу, т.е. андроморфия у представителей мужского пола и гинекоморфия у женского, выявлена лишь в 25,0 % и 12,6 % соответственно. Крайняя степень инверсии типа телосложения в виде гинекоморфии обнаружена у 11,0 % мужчин. Андроморфия у женщин зарегистрирована в 22,5 % наблюдений.

Проведено сравнение величин жировых складок у юношей и девушек, относящихся к одному морфотипу (табл. 1-3). Средняя жировая складка у девушек независимо от типа телосложения была значимо больше, чем у юношей. С одной стороны, этот факт является ожидаемым, так как женский генотип предопределяет лучшее развитие жировой ткани. С другой стороны, детализируя полученные данные, мы выявили, что только представители мезоморфного морфотипа имели выраженные половые различия по величине всех измеренных жировых складок, которые были у женщин значимо больше. По топографии подкожного жира мужчины-мезоморфы и женщины-мезоморфы не отличались друг от друга. Наименьшие размеры жировых складок выявлены на верхних конечностях, наибольшие – на животе и бедре.

Таблица 1

Соматометрические показатели мужчин и женщин юношеского возраста мезоморфного морфотипа (N=321)

№	Показатели	Пол(Ме [Q ₁ ; Q ₃])		p*
		Мужской, n=146	Женский, n=175	
1	Длина тела, см	176,00 [171,50; 182,00]	164,75 [160,00; 169,00]	0,000
2	Масса тела, кг	67,00 [60,00; 74,10]	56,00 [51,13; 61,75]	0,000
5	Жировая складка плеча спереди, мм	4,00 [3,20; 6,00]	8,85 [6,33; 12,00]	0,000
6	Жировая складка предплечья, мм	5,20 [4,00; 7,00]	9,00 [7,00; 10,88]	0,000
7	Жировая складка плеча сзади, мм	9,20 [7,80; 12,00]	15,60 [13,36; 17,48]	0,000
8	Жировая складка спины, мм	12,00 [9,50; 16,00]	14,50 [11,13; 17,28]	0,008
9	Жировая складка груди, мм	7,30 [6,00; 9,20]	10,00 [7,85; 12,48]	0,000
10	Жировая складка живота, мм	14,00 [11,00; 22,00]	21,25 [16,25; 25,50]	0,000
11	Жировая складка бедра, мм	14,00 [10,50; 18,30]	24,25 [21,13; 28,00]	0,000
12	Жировая складка голени, мм	11,50 [8,50; 14,00]	17,00 [14,00; 20,00]	0,000
13	Средняя жировая складка, мм	4,91 [3,99; 6,08]	7,72 [6,25; 8,87]	0,000
14	Ширина плеч, см	38,40 [37,40; 39,10]	35,00 [34,00; 35,00]	0,000
15	Ширина таза, см	26,30 [25,00; 27,40]	26,00 [25,00; 27,20]	0,570

Таблица 2

Соматометрические показатели мужчин и женщин юношеского возраста андроморфного морфотипа (N=118)

№	Показатели	Пол(Ме [Q ₁ ; Q ₃])		p*
		Мужской, n=57	Женский, n=61	
1	Длина тела, см	180,00 [176,00; 184,63]	167,00 [162,00; 174,50]	0,000
2	Масса тела, кг	77,20 [66,83; 85,00]	60,00 [54,35; 65,50]	0,000
3	Жировая складка плеча спереди, мм	5,00 [3,88; 8,00]	7,80 [5,45; 13,80]	0,001
4	Жировая складка предплечья, мм	6,35 [5,15; 9,10]	8,80 [7,35; 10,65]	0,012
5	Жировая складка плеча сзади, мм	13,00 [9,00; 16,25]	15,00 [13,50; 18,40]	0,016
6	Жировая складка спины, мм	14,50 [10,00; 21,25]	15,00 [11,60; 18,50]	0,908
7	Жировая складка груди, мм	10,00 [6,95; 13,00]	8,20 [7,40; 12,00]	0,519
10	Жировая складка живота, мм	18,80 [12,40; 28,63]	19,00 [16,50; 24,20]	0,957
11	Жировая складка бедра, мм	16,50 [12,00; 21,08]	24,00 [21,75; 29,00]	0,000
12	Жировая складка голени, мм	13,45 [10,00; 16,25]	19,00 [15,30; 22,10]	0,000
13	Средняя жировая складка, мм	6,42 [4,51; 7,94]	7,83 [6,40; 8,69]	0,029
14	Ширина плеч, см	40,80 [40,00; 41,43]	37,00 [36,45; 37,75]	0,000
15	Ширина таза, см	26,95 [26,10; 28,83]	27,00 [24,65; 27,95]	0,333

Сравнение жировых складок у юношей и девушек при андроморфии показало, что на животе, спине и груди толщина складок не имеет статистически значимых различий между полами. При этом максимальная жировая складка у девушек-андроморфов была обнаружена на бедре, а у юношей на животе (табл. 2). У представителей гинекоморфного типа также отсутствовали различия по величине жировых складок груди, живота и спины (табл. 3).

Таблица 3

Соматометрические показатели мужчин и женщин юношеского возраста гинекоморфного морфотипа (N=59)

№	Показатели	Пол(Ме [Q ₁ ; Q ₃])		p*
		Мужской, n=25	Женский, n=34	
1	Длина тела, см	181,00 [174,00; 184,30]	170,50 [165,25; 172,25]	0,001
2	Масса тела, кг	72,00 [60,80; 84,60]	66,18 [50,85; 78,50]	0,020
5	Жировая складка плеча спереди, мм	9,00 [4,00; 10,20]	11,25 [7,75; 12,10]	0,012
6	Жировая складка предплечья, мм	8,00 [4,50; 11,40]	10,13 [8,75; 11,00]	0,020
7	Жировая складка плеча сзади, мм	14,80 [9,00; 16,20]	17,68 [12,60; 19,50]	0,029
8	Жировая складка спины, мм	20,00 [10,50; 20,70]	22,35 [14,00; 24,50]	0,186
9	Жировая складка груди, мм	13,50 [6,30; 15,00]	12,00 [8,30; 15,00]	0,331
10	Жировая складка живота, мм	28,00 [15,80; 31,20]	23,25 [17,50; 29,35]	0,505
11	Жировая складка бедра, мм	20,30 [12,80; 29,28]	27,38 [25,75; 35,50]	0,003
12	Жировая складка голени, мм	16,00 [10,00; 17,00]	21,00 [14,70; 28,00]	0,026
13	Средняя жировая складка, мм	7,83 [4,85; 9,25]	9,11 [6,88; 10,43]	0,041
14	Ширина плеч, см	36,00 [35,00; 37,00]	32,47 [32,10; 35,50]	0,003
15	Ширина таза, см	27,80 [26,00; 28,40]	26,13 [25,60; 34,45]	0,477

Примечание: * – уровень значимости U-критерия Манна-Уитни

Характеристика величин жировых складок в зависимости от полового диморфизма продемонстрировала наличие особенностей при инверсии типа телосложения. У юношей мезоморфного морфотипа средняя жировая складка представлена наименьшими значениями – 4,91 [3,99; 6,08] мм. Наибольшие значения средняя жировая складка имела у мужчин-гинекоморфов – 7,83 [4,85; 9,25] мм. Юноши андроморфного типа по данному показателю занимали промежуточное положение – их средняя жировая складка составила 6,42 [4,51; 7,94] мм.

По топографии жировой ткани у мужчин-представителей разных морфотипов выявлены следующие особенности. У юношей андроморфного и гинекоморфного морфотипов максимальные значения жировых складок зарегистрированы на животе – 18,80 [12,40; 28,63] мм и 28,00 [15,80; 31,20] мм, соответственно. При этом абсолютные значения жировой складки живота у юношей с инверсией типа телосложения были существенно больше. У представителей мезоморфного морфотипа наибольшие значения жировых складок выявлены в двух точках – на животе и бедре – 14,00 [11,00; 22,00] мм и 14,00 [10,50; 18,30] мм соответственно. Наименьшие значения жировых складок у юношей андроморфного и мезоморфного морфотипов отмечены на плече спереди, у представителей гинекоморфного морфотипа – на предплечье.

У девушек гинекоморфного морфотипа величина средней жировой складки была равна 9,11 [6,88; 10,43] мм, что значимо больше, чем у лиц андроморфного и мезоморфного морфотипов – 7,83 [6,40; 8,69] мм и 7,72 [6,25; 8,87] мм соответственно. Независимо от морфотипа самые большие по толщине складки выявлены в области бедра, а минимальные на верхних конечностях – плече спереди и предплечье.

Расчет жировой массы на основе калиперометрии показал, что как у юношей, так и у девушек, андроморфия сопряжена с повышенным жиротложением. Так, у женщин – андроморфов абсолютная жировая масса составила в среднем 17,05 [12,12; 25,95] кг, у мезоморфов – 11,8 [8,40; 16,4] кг, у гинекоморфов – 9,15 [7,0; 13,5] кг. Относительные показатели жировой массы у представительниц разных морфотипов составили 17,62 [13,86; 23,13] % у гинекоморфов, 20,37 [15,41; 25,68] % у мезоморфов и 25,70 [19,62; 33,81] % у андроморфов.

У юношей при крайней степени инверсии типа телосложения в виде гинекоморфии жировая масса составила 14,10 [10,55; 18,65] кг, что значимо меньше, чем при мезоморфии (17,60 [12,45; 23,75] кг) и андроморфии (19,84 [12,79; 25,21] кг).

Корреляционный анализ подтвердил факт наличия связей между индексом полового диморфизма. Как у мужчин, так и у женщин юношеского возраста его величина имела связи средней силы ($r=0,589$, $p=0,032$) с абсолютными значениями жировой массы.

Обсуждение. Физическое здоровье молодежи складывается из многих показателей жизнедеятельности организма. Интегральными физиологическими маркерами здорового состояния организма может служить индекс массы тела и индекс полового диморфизма, позволяющие выявить отклонения в телосложении и в метаболических процессах. Однако, часто бывает, что индекс массы тела без учета его тканевых компонентов (прежде всего, жировой массы), оказывается мало информативным. Поэтому степень развития жирового компонента массы тела всегда находилась в зоне повышенного внимания специалистов в сфере профилактической медицины [12]. Усиленный интерес к данной проблеме обусловлен еще и тем, что количество подкожного жира является предиктором социально значимых заболеваний, прежде всего сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии [13, 14].

К проблеме различий состава тела между представителями различных конституциональных типов антропологи обращаются уже не первое десятилетие. В наиболее ранних работах, посвященных сопряженности подкожного жиротложения с типом телосложения, использована методика соматотипирования В. В. Бунака, где было четко показано, что мужчины брюшного соматотипа имеют максимальную величину жировых складок в области живота и бедра, то есть по женскому типу. В то же время женщины эурипластического типа, имеющие избыточную жировую массу по характеру топографии жира соответствуют общепринятым женским показателям [15].

Одним из распространенных в последнее время способов оценки морфологической составляющей общей конституции является метод J. Tanner, отражающий соответствие генотипического пола его фенотипическим проявлениям. Популярность метода связана с участвовавшими случаями так называемой инверсии типа телосложения, когда телосложение женщин приобретает мужские черты и наоборот [16]. По данному вопросу наши результаты согласуются с аналогичными исследованиями, проведенными в последние годы в других

регионах – повсеместно прослеживается закономерность, заключающаяся в увеличении доли лиц с инверсией типа телосложения [17, 18].

Инверсия типа телосложения часто сопряжена с рядом факторов. Так, имеются сведения о более высокой скорости старения у женщин андроморфного и мужчин гинекоморфного морфотипов [19], о связи состояния репродуктивной системы женщин с инверсией типа телосложения [20]. Все это не просто подогревает интерес к данной проблеме, но и еще раз подчеркивает ее актуальность.

В нашем исследовании использование калиперометрии позволило установить различия в характере распределения подкожного жира у мужчин и женщин различных морфотипов по индексу полового диморфизма J. Tanner, что позволило сделать следующие выводы:

1. В популяции молодых людей независимо от пола преобладает мезоморфия, характеризующая умеренную степень дисплазии телосложения в сторону противоположного пола.
2. Андроморфия, независимо от генетического пола, характеризуется повышенным накоплением жировой массы, что подтверждено результатами корреляционного анализа между индексом полового диморфизма и абсолютным содержанием жирового компонента.
3. Сравнение абсолютных величин жировых складок и их топографии в зависимости от морфотипа по J. Tanner продемонстрировало их однотипность и независимость от половой принадлежности обследуемых.

Вклад авторов:

Медведева Н.Н. – 20 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Деревцова С.Н. – 60 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романенко А.А. – 20 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Конфликт интересов отсутствует. Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ

Список литературы:

1. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М. Наука, 2009. 392 с.
2. Flores-García A.L., Sánchez-Ramírez C.A., Newton-Sánchez Ó. A., Fabián R.-L. Correlation between skinfold thickness and bioelectrical impedance analysis for the evaluation of body composition in patients on dialysis. *Nutr Hosp.* 2018 Jan 10. 35(1). 117-122. doi: 10.20960/nh.1284.
3. Dai M., Yang X., Yu Y., Pan W. Helminth and Host Crosstalk: New Insight Into Treatment of Obesity and Its Associated Metabolic Syndromes. *Front Immunol.* 2022 Feb 25. 13. 827486. doi: 10.3389/fimmu.2022.827486. eCollection 2022.
4. Khodamoradi K., Khosravizadeh Z., Seetharam D., Mallepalli S., Farber N., Arora H. The role of leptin and low testosterone in obesity. *Int J Impot Res.* 2022 Jan 31. doi: 10.1038/s41443-022-00534-y. Online ahead of print.
5. Аллахвердиев М.К., Кесеменли А.К. Количественная характеристика жирового компонента тела у девушек: конституциональный аспект. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2017. 6(3). 9–12. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-3-9-12.

6. Деревцова С.Н., Медведева Н.Н. Половой диморфизм подкожной основы у представителей юношеского возраста. Сибирское медицинское обозрение. 2021. 131(5). 80-87. doi: 10.20333/25000136-2021-5-80-87.
7. Максинева Д.В., Фролова Е.А., Карпова Н.В. Конституциональные особенности жирового компонента массы тела у студенток медицинского института г. Тамбова. The Scientific Heritage. 2022. 82-2 (82). 38-41. doi: 10.24412/9215-0365-2022-82-2-38-41.
8. Деревцова С.Н., Романенко А.А., Ефремова В.П., Евдокимова Е.Ю., Синдеева Л.В., Никель В.В., Горбунов Н.С., Медведева Н.Н. Калиперометрия и ультразвуковое исследование в изучении подкожной основы у юношей. Вестник новых медицинских технологий. 2020. 27(3). 69-73. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16647.
9. Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе: учеб. Пособие. М.: Физическая культура. 2010. 120 с.
10. Matiegka J. The testing of physical efficiency. Am. J. Phys. Anthropol. 1921. 4(3). 223-230. doi:10.1002/ajpa.1330040302.
11. Tanner J. M. Current advances in the study of physique photogrammetric anthropometry and an androgyny scale Lancet. 1951. Mar 10. 1(6654). 574-9. doi: 10.1016/s0140-6736(51)92260-x.
12. Козловский А.Ю., Спиридонова В.В., Торопова А.Р., Пикалова Л.П. Исследование индекса массы тела, доли жировой ткани и количества жировой ткани у студентов ТГМУ. Тверской медицинский журнал. 2018. 6. 73-74.
13. Горбунова Е.А., Караханян А.Р., Янкина Я.А., Медведева Н.Н., Зуков Р.А. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели как диагностические предикторы у пациентов с раком желудка. Морфологические ведомости. 2020. 28(4). 18-24. doi:10.20340/mv-mn.2020.28(4):473.
14. Naibo L., Dong H. Value of body fat mass measured by bioelectrical impedance analysis in predicting abnormal blood pressure and abnormal glucose metabolism in children. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. January 2020. 22(1). 17-23.
15. Шепелькевич А.П., Лобашова В.Л. Особенности распределения жирового компонента тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела. Медицинский журнал. 2020. 1. 133-138.
16. Коледаева Е.В., Петров С.Б., Потехина С.В., Харинова Д.В., Обухов И.П. Гендерные особенности антропометрических параметров у студентов медиков разных соматотипов. Вятский медицинский вестник. 2021. 2 (70). 39-42. doi:10.24412/2220-2021-3-39-42.
17. Каспарова Е.Н. Комплексный подход к оценке маскулинности студенческой молодежи Беларуси. Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология. 2022. 12(1). 126-134.
18. Алексеева В.А., Гурьева А.Б. Характеристика телосложения женщин Якутии с диагнозом сахарный диабет 2 типа. Национальное здоровье. 2019. 4. 26-31.
19. Синдеева Л.В., Николаев В.Г., Петрова М.М., Каскаева Д.С., Медведева Н.Н. Коэффициент скорости старения – один из маркеров в оценке физического здоровья населения. Сибирское медицинское обозрение. 2016. 102(6). 52-59.
20. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Региональные особенности полового развития девочек в условиях монопрофильного города Хакасии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. 2. 21-26. doi:10.24411/1816-2134-2018-12002.

References

1. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedance analysis of human body composition. М.: Nauka, 2009. — 392 p. in Russian.
2. Flores-García A.L., Sánchez-Ramírez C.A., Newton-Sánchez Ó.A., Fabián R.-L. Correlation between skinfold thickness and bioelectrical impedance analysis for the evaluation of body composition in patients on dialysis. Nutr Hosp. 2018 Jan 10;35(1):117-122. doi: 10.20960/nh.1284.

3. Dai M., Yang X., Yu Y., Pan W. Helminth and Host Crosstalk: New Insight Into Treatment of Obesity and Its Associated Metabolic Syndromes. *Front Immunol.* 2022 Feb 25; 13:827486. doi: 10.3389/fimmu.2022.827486. eCollection 2022.
4. Khodamoradi K, Khosravizadeh Z., Seetharam D., Mallepalli S., Farber N., Arora H. The role of leptin and low testosterone in obesity. *Int J Impot Res.* 2022 Jan 31. doi: 10.1038/s41443-022-00534-y. Online ahead of print.
5. Allakhverdiev M.K., Kesemenli A.K. Quantitative Characteristic of Fat Body Component in Girls: Constitutional Aspect. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017. 6(3). 9–12. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-3-9-12. in Russian.
6. Derevtsova S.N., Medvedeva N.N. Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents. *Siberian Medical Review.* 2021;131(5). 80-87. doi: 10.20333/25000136-2021-5-80-87. in Russian.
7. Maksinev D.V., Frolova E.A., Karpova N.V. Constitutional features of fat component of body weight in female students Tambov medical institute. *The Scientific Heritage.* 2022. 82-2 (82). 38-41. doi: 10.24412/9215-0365-2022-82-2-38-41. in Russian.
8. Derevtsova S.N., Romanenko A.A., Efremova V.P., Evdokimova E.Yu., Sindeeva L.V., Nikel' V.V., Gorbunov N.S., Medvedeva N.N. Subcutaneous adipose tissue variability in young men with different morphotypes. *Bulletin of new medical technologies.* 2020. 27(3). 69-73. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16647. in Russian.
9. Martirosov E.G., Rudnev S.G., Nikolaev D.V. Implementation of anthropological methods in sports, sport medicine and fitness. *Benefit. M.: Fizicheskaya kul'tura.* 2010. 120 p. in Russian.
10. Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1921. 4(3). 223–230. doi:10.1002/ajpa.1330040302.
11. Tanner J. M. Current advances in the study of physique photogrammetric anthropometry and an androgyny scale *Lancet.* 1951. Mar 10;1(6654):574-9. doi: 10.1016/s0140-6736(51)92260-x.
12. Kozlovsky A.Yu., Spiridonova V.V., Toropova A.R., Pikalova L.P. The study of body mass index, the proportion of adipose tissue and the amount of adipose tissue in students of TSMU. *Tver medical journal.* 2018. 6. 73–74. in Russian.
13. Gorbunova E.A., Karakhyan A.R., Yankina Ya.A., Medvedeva N.N., Zukov R.A. anthropometric and bio-impedansometric parameters as diagnostic predictors in patients with gastric cancer. *Morphological newsletter.* 2020; 28(4). 18-24. doi:10.20340/mv-mn.2020.28(4):473. in Russian.
14. Haibo L., Dong H. Value of body fat mass measured by bioelectrical impedance analysis in predicting abnormal blood pressure and abnormal glucose metabolism in children. January 2020. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics.* 22(1). 17-23.
15. Shepel'kevich A.P., Lobashova V.L. Features of the distribution of the body fat component in patients with type 2 diabetes mellitus and overweight. *Medical Journal.* 2020. 1. 133-138. in Russian.
16. Koledaeva E.V., Petrov S.V., Potekhina S.V., Kharinova D.V., Obukhov I.P. Anthropometric and somatotype characteristics of male and female medical students. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2021. 2(70). 39-42. doi:10.24412/2220-2021-3-39-42. in Russian.
17. Kasparova E.N. An integrated approach to assessing the masculinity of student youth in Belarus. *Vesnik of Yanka Kupala State University of Grodno. Series 5. Economics. Sociology. Biology* 2022.12(1). 126-134. in Russian.
18. Alekseeva V.A., Guryeva A.B. Characteristics physique women Yakutia with diagnosis diabetes 2 type. *National Health.* 2019. 4. 26-31. in Russian.
19. Sindeeva L.V., Nikolaev V.G., Petrova M.M., Kaskaeva D.S., Medvedeva N.N. Coefficient of aging rate – one of the markers in evaluation of the population physical health. *Siberian Medical Review.* 2016. 102(6). 52-59. in Russian.
20. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L. Regional features of the sexual development of girls in the conditions of the single-industry city of Khakassia. *Reproductive health of children and adolescents.* 2018. 2. 21-26. doi:10.24411/1816-2134-2018-12002. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_24

УДК 616.831-005.1

Эверстова Т.Е., Николаева Т. Я., Чугунова С.А.

ПРЕДИКТОРЫ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

Цель исследования. Определить предикторы аспиринорезистентности среди пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта с учетом демографических и клинических характеристик.

Материалы и методы. Обследованы 100 пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (Якутск) в период с 2020 по 2021 годы. Оценка агрегации тромбоцитов проводилась на 5-7-е сутки со дня начала приема аспирина с использованием компьютерного агрегометра Multiplate. Для поиска предикторов развития аспиринорезистентности изучались клинико-демографические характеристики пациентов.

Результаты. Не было обнаружено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью ($p = 0,052$). Выявлена связь между наличием сахарного диабета и высокими показателями агрегометрии ($p = 0,042$; ОШ=0,412; 95 % ДИ: 0,173-0,979). Курение, злоупотребление алкоголем и перенесенный в анамнезе инсульт не имели значения для развития аспиринорезистентности ($p = 0,585$; $p = 0,158$; $p = 0,656$ соответственно). Высокие значения липидного спектра также не были ассоциированы с риском развития аспиринорезистентности ($p = 0,01$ для ХС, $p = 0,034$ для ЛПНП, $p = 0,021$ для ЛПВП). Тяжесть инсульта по шкале NIHSS не зависела от показателей агрегации тромбоцитов ($p = 0,297$ при поступлении и $p = 0,108$ при выписке). Гепатопатии статистически значимо приводили к повышению агрегации тромбоцитов ($p = 0,001$; ОШ=0,123; 95 % ДИ: 0,032-0,471). Обнаружен дозозависимый эффект антиагрегантной терапии. Доза аспирина была обратно ассоциирована с показателями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$; ОШ=0,318; 95 % ДИ: 0,234-0,432).

Заключение. Полученные данные доказывают связь между степенью агрегации тромбоцитов и заболеванием сахарным диабетом. Предиктором риска развития аспиринорезистентности являются заболевания печени различной этиологии. Доза назначаемого антиагреганта напрямую влияет на уровень агрегации тромбоцитов. Феномен аспиринорезистентности нуждается в более углубленном изучении с применением методик молекулярно-генетического тестирования.

Ключевые слова: ишемический инсульт, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, аспиринорезистентность.

Everstova T. E., Nikolaeva T. Ya., Chugunova S.A.

PREDICTORS OF ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 58, Belinsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677000

Objective. To determine predictors of aspirin resistance among atherothrombotic ischemic stroke patients considering demographic and clinical characteristics.

Materials and Methods. We examined 100 patients with atherothrombotic stroke hospitalized to the Regional Vascular Center (Yakutsk) in 2020-2021. Platelet aggregation measured by a computerized whole blood Multiplate aggregometer on the 5th-7th day after the acetylsalicylic acid therapy initiation. To search for predictors of the development of aspirin resistance, the examined group's clinical and demographic characteristics investigated.

Results. No relationship was found between the development of aspirin resistance and race ($p=0.052$). There was an association between the presence of diabetes mellitus and high aggregometry scores ($p=0.042$; $OR=0.412$; 95 % CI: 0.173-0.979). Smoking, alcohol abuse and previous stroke were not significant for the development of aspirin resistance ($p = 0.585$; $p = 0.158$; $p = 0.656$, respectively). High lipid spectrum values were also associated with the risk of developing aspirin resistance ($p = 0.01$ for CH, $p = 0.034$ for LDL, $p = 0.021$ for HDL). NIHSS stroke severity was not associated with the platelet aggregation scores

($p=0.297$ at admission and $p=0.108$ at discharge). Hepatopathies were statistically significantly related with the increasing platelet aggregation ($p = 0.001$; $OR=0.123$; 95 % $CI: 0.032-0.471$). A dose-dependent effect of antiaggregant therapy was found. Aspirin dose was inversely associated with platelet aggregation scores ($p < 0.001$; $OR=0.318$; 95 % $CI: 0.234-0.432$).

Conclusion. The findings prove the connection between the degree of platelet aggregation and diabetes mellitus. The liver diseases of various etiologies are aspirin resistance predictors. The dose of the prescribed antiplatelet directly affects the level of platelet aggregation. The phenomenon of aspirin resistance needs further research with the use of molecular genetic testing techniques.

Keywords: ischemic stroke, antiaggregant therapy, acetylsalicylic acid, aspirin resistance.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является основным лекарственным средством для профилактики тромботических событий. АСК входит в клинические рекомендации для лечения в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), а также для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Изучению АСК как средства профилактики ИИ посвящено много клинических исследований. Её использование особенно выгодно ввиду отсутствия необходимости титрации дозы и низкой стоимости препарата [1]. Однако в последнее время эффективность профилактики ЦВЗ с применением АСК вызывает вопросы, связанные с отсутствием эффекта от проводимой терапии, несмотря на систематический прием препарата. Понятие «аспиринорезистентности» (АР) было введено для описания такой ситуации, когда при регулярном приеме АСК функция тромбоцитов не подавляется [2]. Различают лабораторную и клиническую АР. Под лабораторной «резистентностью» понимают недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне терапии АСК, подтвержденное лабораторными методами [3]. Клиническая АР означает развитие тромботических событий на фоне приема АСК. По данным разных авторов, встречаемость АР может колебаться от 4,6 % до 60 % [4].

Причинами аспиринорезистентности могут быть: неадекватная дозировка, низкая приверженность к лечению, полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ), полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, снижение уровня простаглицина, дисфункция эндотелия с повышением активности фактора Виллебранда, гиперхолестеринемия, метаболический синдром и другие факторы [5].

Измерение агрегации тромбоцитов является основным лабораторным методом, используемым для оценки активности функции тромбоцитов. Ее можно проводить, к примеру, оптической агрегацией либо импедансной агрегатометрией [6]. Использование данного метода диагностики позволяет оценить пользу проводимой антитромботической терапии, а именно: выявить имеющиеся тромбоцитарные нарушения и оценить эффективность действия основных антиагрегантных препаратов.

Цель исследования. Определить предикторы аспиринорезистентности среди пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта с учетом демографических и клинических характеристик.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ишемическим инсультом, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (РСЦ, Якутск) в период с 2020 по 2021 годы. Критерии включения: атеротромботический вариант ишемического инсульта (тип TOAST1), проводимая терапия препаратами АСК, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: ишемический инсульт других патогенетических типов, кроме TOAST1; геморрагический инсульт; прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), возраст младше 18 лет.

Степень тяжести инсульта в дебюте заболевания определяли в соответствии со шкалой NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): легкая (менее 4 баллов), средняя (5-15 баллов), тяжелая (16-20 баллов) и крайне тяжелая (свыше 21 балла).

Все пациенты обследованной группы в первые сутки заболевания получали АСК в дозе 300 мг в сутки, далее – по 100 либо 125 мг в сутки. Одновременно в качестве вторичной профилактики назначались антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на 5-канальном компьютерном агрегометре на цельной крови Multiplate («Verum Diagnostica GmbH», Германия). Проводимый тест называется ASPI-test, который заключается в активации агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой, являющейся субстратом для ЦОГ. Анализатор Multiplate дает возможность мониторинга и контроля терапии, высокую прогностическую значимость результатов, а также возможность работы непосредственно в оперативном блоке или у постели больного. Условно принятая производителем интерпретация показателей была следующая: низкая агрегация – меньше 71 U, нормальная (71-115 U), высокая – выше 115 U.

Агрегация тромбоцитов исследовалась однократно на 5-7-е сутки со дня начала приема ацетилсалициловой кислоты.

В соответствии с полученными данными по агрегации тромбоцитов пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли пациенты с низкой агрегацией тромбоцитов (показатель ASPI-test ниже 71 U, $n = 60$), во 2 группу – пациенты с нормальной и высокой агрегацией тромбоцитов (показатель ASPI-test выше 71 U, $n = 40$).

Для поиска предикторов развития аспиринорезистентности исследовали следующие признаки: пол, возраст, расовая принадлежность, курение, злоупотребление алкоголем, наличие ОНМК в анамнезе, прием антиагрегантов в анамнезе, заболевания печени, доза АСК, липидный профиль, прием антикоагулянтов в стационаре, тяжесть инсульта.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics. Были применены следующие методы статистического анализа: проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости по Лильефорсу. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Сравнительный анализ количественных признаков в сравниваемых группах проводили с применением критерия Манна-Уитни. При сравнении частот признаков в сравниваемых группах применяли критерий Пирсона χ^2 , точный 2-сторонний критерий Фишера. Определялись отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. В группу исследования включили 100 пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта. Клинико-демографическая характеристика основной группы, поделенной в соответствии с результатами агрегации тромбоцитов на две подгруппы, приведена в таблице 1. Следует учитывать малую выборку проведенного исследования. Изучаемые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,602$) и возрасту ($p = 0,333$) (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-демографические показатели обследуемых групп

Группа	Низкая агрегация, $n=60$	Нормальная и высокая агрегация, $n=40$	ОШ (95%ДИ)	p
Пол				
Мужской, n (%)	39 (58,2 %)	28 (41,8 %)		0,602
Женский, n (%)	21 (63,6 %)	12 (36,4 %)		
Возраст				
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	67 (56,5; 74,0)	64 (58,0; 69,0)		0,333
Раса				
Азиатская, n (%)	37 (53,6 %)	32 (46,4 %)		0,052
Европейская, n (%)	23 (74,2 %)	8 (25,8 %)		

Сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что не было обнаружено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью ($p = 0,052$) (таблица 1).

Сравнительный анализ частот таких признаков как курение ($p = 0,585$), злоупотребление алкоголем ($p = 0,158$) и перенесенный в анамнезе инсульт ($p = 0,656$) не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами. Однако выявлена связь между наличием сахарного диабета и высокими показателями агрегатометрии: в группе пациентов с низкой агрегацией частота заболевания сахарным диабетом статистически значимо ниже, чем в группе с нормальной и высокой агрегацией тромбоцитов ($p=0,042$; ОШ=0,412; 95 % ДИ: 0,173-0,979) (таблица 2).

Таблица 2

Факторы риска и клиническая характеристика обследуемых групп

Группа	Низкая агрегация, n=60	Нормальная и высокая агрегация, n=40	ОШ (95 %ДИ)	<i>p</i>
Факторы риска				
Курение, n (%)	18 (64,3 %)	10 (35,7 %)		0,585
Злоупотребление алкоголем, n (%)	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)		0,158
Сахарный диабет, n (%)	14 (45,2 %)	17 (54,8 %)	0,412 (0,173-0,979)	0,042
Инсульт ранее	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)		0,656
Сопутствующие заболевания и прием антиагрегантов, антикоагулянтов				
Заболевания печени, n (%)	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)	0,123 (0,032-0,471)	0,001
Прием антиагрегантов в анамнезе, n (%)	34 (56,7 %)	26 (43,3%)		0,405
Антикоагулянт в стационаре, n (%)	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)		0,841
Доза антиагреганта в стационаре				
125 мг/сут, n (%)	60 (100 %)	28 (70,0 %)	0,318 (0,234-0,432)	< 0,001
100 мг/сут, n (%)	0 (0,0 %)	12 (30,0 %)		
Липидограмма				
ХС, Ме (Q1; Q3)	4,80 (3,75; 5,73)	3,89 (3,37; 4,98)		0,01
ТГ, Ме (Q1; Q3)	1,33 (1,04; 1,70)	1,50 (0,93; 2,28)		0,517
LDL, Ме (Q1; Q3)	3,17 (2,28; 3,82)	2,57 (1,98; 3,34)		0,034
HDL, Ме (Q1; Q3)	1,10 (0,86; 1,33)	0,96 (0,79; 1,15)		0,021
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS				
Баллы при поступлении, Ме (Q1; Q3)	6 (3,00; 13,75)	6 (3,00; 9,75)		0,297
Баллы при выписке, Ме (Q1; Q3)	4 (1,00; 8,00)	5 (4,00; 9,00)		0,108

Из сопутствующих заболеваний для риска аспиринорезистентности имела значение гепатопатия. Так, наличие патологии печени (гепатиты различной этиологии) было установлено в 1 группе в 20 % случаев, в то время как во 2 группе в 80 % случаев ($p = 0,001$; ОШ=0,123; 95 % ДИ: 0,032-0,471) (таблица 2). Прием антиагрегантных препаратов в анамнезе также не имел статистически значимых различий между группами ($p = 0,405$).

Для профилактики тромбэмболических осложнений 32 пациентам была назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином в профилактических дозах. Статистически значимых различий в группах с низкой и высокой агрегацией в зависимости от данного признака не было установлено ($p = 0,841$) (таблица 2).

Показатели агрегации тромбоцитов по методике ASPI-test продемонстрировали зависимость от дозы назначенного в стационаре антиагреганта. В группе пациентов с низкой

агрегацией тромбоцитов в 100 % случаев доза АСК составила 125 мг/сут ($n=60$), в то время как в группе без снижения агрегации тромбоцитов в 70 % получали 125 мг ($n=28$), в 30 % дозу 100 мг ($n=12$) ($p < 0,001$; ОШ=0,318; 95 % ДИ: 0,234-0,432).

Показатели липидного спектра не были ассоциированы с риском развития аспиринорезистентности. В группе больных с низкой агрегацией тромбоцитов уровни холестерина (ХС=4,80 [3,80; 5,70]), липопротеидов низкой (LDL=3,17 [2,31; 1,06]) и высокой плотности (HDL=1,10 [0,86; 1,32]) были статистически значимо выше, чем в группе с нормальной и высокой агрегацией ($p = 0,01$; $p = 0,034$; $p = 0,021$ соответственно).

Показатели агрегации тромбоцитов не были ассоциированы с тяжестью инсульта, оцененной по шкале NIHSS, при поступлении и выписке из стационара ($p = 0,297$ и $p = 0,108$ соответственно).

Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам является фундаментальной по своей значимости, поскольку создает предпосылки для индивидуализации превентивной терапии и формирования более эффективных методик предотвращения сосудистых катастроф [5].

Несмотря на то, что в нашем исследовании не было выявлено связи между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью, имеется немало работ, подтверждающих обратное. Так, в исследовании В.А. Батурина (2020) было показано, что у славян аспирин менее эффективен. В данной работе оценивалась эффективность антиагрегантной терапии препаратами АСК между двумя этническими группами – армянами и славянами. Наилучшее антиагрегантное действие АСК было отмечено у представителей армянской этнической группы. Напротив, у славян выявлено большее количество случаев резистентности и низкой эффективности АСК. Кроме того, авторы предположили, что у представителей славянской этнической группы ниже риск геморрагических осложнений на фоне приёма АСК [7].

Об интересном феномене сообщили Н. К. Kim et al. (Южная Корея) в своей работе «Восточноазиатский парадокс» (2021 год). Согласно данному феномену, описанному еще в 2012 году, лица азиатской расы менее склонны к атеротромботическим событиям и более склонны к геморрагическим осложнениям во время лечения сердечно-сосудистых заболеваний антиагрегантными препаратами. Это послужило основой для создания концепции уникальной антиагрегантной терапии для популяции восточных азиатов [8].

В то же время, ответ на антиагрегантную терапию может снижаться с возрастом у лиц азиатской расы старше 60 лет, особенно в зависимости от уровня мочевины и приема бета-блокаторов в качестве сопутствующей терапии [9].

В нашем исследовании геморрагическая трансформация (ГТ) была выявлена у одного пациента, который не имел в анамнезе сахарного диабета, не курил и не принимал ранее препараты АСК. По результатам исследования он имел низкий показатель агрегации тромбоцитов, что косвенно могло указывать на возможные риски развития ГТ. Факторов развития ГТ великое множество, среди которых могут играть роль различные нарушения гемостаза с развитием коагулопатий [10].

Результаты нашего исследования идентичны результатам некоторых исследований. В статье Т. Strisciuglio et al. (2018) отметили, что распространенность устойчивости к АСК широко варьирует в зависимости от дозировки препарата и метода оценки АР. В качестве примера авторы приводят результаты, полученные их коллегами в 2007 году: в исследованиях, где использовали 100 мг аспирина или меньше, частота АР была выше по сравнению с исследованиями, где использовали 300 мг препарата и более (36 % против 19 % соответственно) [11]. Интересные данные были получены в исследовании А. Sabra et al. (2016), где многие пациенты, получавшие аспирин в малых дозах, оказывались аспиринорезистентными. Устойчивость к препарату снижалась при назначении нагрузочных доз аспирина в течение первых 3-5 дней [12]. В работе М.М. Танашян и др. (2021) исследовали пациентов с различными цереброваскулярными заболеваниями, которые принимали АСК в

дозе 75 мг ежедневно. Было доказано, что среди всех пациентов в 53 % случаев отмечалось отсутствие или недостаточность влияния АСК на агрегацию тромбоцитов [13].

А. Kevin et al. (2020) выяснили, что, несмотря на более высокий уровень ингибирования ЦОГ-1, ежедневный прием аспирина привел к парадоксальному ослаблению ингибирования тромбоцитов в ответ на АДФ и эпинефрин у лиц женского пола, но не у мужского, как ожидалось [14]. В работе иранских исследователей по изучению распространенности аспиринорезистентности у больных с цереброваскулярными заболеваниями (2020) было показано, что общая распространенность лабораторно определенной устойчивости к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по всему миру составила 24,7 % (95 % ДИ: 21,4–28,4). Было обнаружено, что женщины были более подвержены повышенному риску лабораторно определенной устойчивости к аспирину, чем мужчины, с отношением шансов 1,16 (95 % ДИ: 0,87–1,54) [15].

Есть доказательства связи ответа на антиагрегантную терапию с исходом заболевания инсультом. Chao-Wei Wang et al. (2018) доказали, что аспиринорезистентность является значимым и независимым маркером для прогнозирования ближайшего функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом [16].

Изучению влияния уровня липидов крови, а также терапии статинами на степень агрегации тромбоцитов за последнее время посвящено не так уж много работ. Так, в работе турецких ученых, опубликованной в 2018 году (Serkan Kahraman et al., 2018), было доказано, что у пациентов с высокими уровнями липидов и выраженным атеросклерозом коронарных сосудов, приводившими к более частому чрескожному коронарному вмешательству, вероятность развития аспиринорезистентности была выше ($p = 0,017$; 95 % ДИ: 1,182–89,804) [17].

Влиянию гепатопатий на степень агрегации тромбоцитов посвящено большее количество работ. В работе Н. В. Галеевой (2019) было установлено, что при хроническом гепатите С наблюдаются все фазы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, при этом возрастает степень агрегации тромбоцитов [18]. Гепатоцеллюлярная карцинома связана с повышенной агрегацией тромбоцитов [19]. Лица с вирусным гепатитом В также имеют высокие показатели агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов играет жизненно важную роль в прогрессировании хронической инфекции вируса гепатита В [20].

В отношении сахарного диабета наши результаты совпали с выводами коллектива итальянских ученых (Cristina Varale et al., 2020), которые установили, что гиперактивация тромбоцитов чаще встречается среди больных сахарным диабетом 2 типа и гиперхолестеринемией, что оправдывает терапию аспирином у данной категории пациентов [21]. Однако противоположное заключение было получено в работе турецких ученых в 2014 году (Eyyup Tasdemir et al., 2014), которые установили, что распространенность резистентности к аспирину была сопоставима у пациентов с сахарным диабетом и без него. В данное исследование были включены 93 участника с диабетом и 37 участников без него. Резистентность к аспирину наблюдалась у 43,2 % пациентов без диабета ($p = 0,89$). Наличие сахарного диабета не влияло на ответ на терапию аспирином ($p = 0,89$; ОШ=0,95; 95 % ДИ: 0,44–2,05) во всей исследуемой популяции [22].

Тема поиска причин аспиринорезистентности является малоизученной и требует все больше новых исследований. При назначении антитромбоцитарной терапии необходим персонализированный подход с учетом клинической ситуации, особенностей каждого пациента, включая его этническую принадлежность. Импедансная агрегатометрия должна быть использована в качестве рутинного метода оценки влияния антитромбоцитарных препаратов на агрегацию тромбоцитов. Это особенно актуально у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Знание ответа на антиагрегантную терапию у лиц, принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты, позволит предупредить тромботические осложнения при неэффективности препарата. Поиск ответа на причины развития аспиринорезистентности следует искать в генетических исследованиях.

Выводы. Не выявлено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью. Пациенты европеоидной и азиатской расы имеют одинаковые риски развития аспиринорезистентности ($p = 0,052$). Предикторами аспиринорезистентности являются заболевания печени ($p = 0,001$), наличие сахарного диабета ($p = 0,042$), а также меньшая доза назначаемого антиагреганта ($p < 0,001$). Для лучшего понимания причин развития лабораторной аспиринорезистентности следует проводить более углубленное изучение данного феномена с применением методик молекулярно-генетического тестирования.

**Данное исследование никем не финансировалось.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Сведения о вкладе авторов в работу:

Эверстова Т.Е. – 60 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Николаева Т.Я. – 20 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чугунова С.А. – 20 % (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Список литературы:

1. Sehgal M., Wood S.K., Ouslander J.G., Hennekens C.H. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Nov. 22(6). 511-513. doi: 10.1177/1074248417696820. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28279072
2. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017 Nov. 66(5). 1576-1586. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.065. PMID: 28893489
3. Сидоров А.В. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал.* 2021. 26(10). 4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734
4. Patel S., Arya V., Saraf A., Bhargava M., Agrawal C.S. Aspirin and Clopidogrel Resistance in Indian Patients with Ischemic Stroke and its Associations with Gene Polymorphisms: A Pilot Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Apr-Jun. 22(2). 147-152. doi: 10.4103/aian.AIAN_4_18. PMID: 31007424; PMCID: PMC6472234
5. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки. *Анналы неврологии.* 2016. 10(1). 41-46
6. Krekels J.P.M., Verhezen P.W.M., Henskens Y.M.C. Platelet Aggregation in Healthy Participants is Not Affected by Smoking, Drinking Coffee, Consuming a High-Fat Meal, or Performing Physical Exercise. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec. 25. 1076029618782445. doi: 10.1177/1076029618782445. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916260; PMCID: PMC6714925
7. Батулин В.А. Этнические особенности антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты у жителей Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020. 15(1). 68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>
8. Kim H.K., Tantry U.S., Smith S.C.Jr., Jeong M.H., Park S.J., Kim M.H., Lim D.S., Shin E.S., Park D.W., Huo Y., Chen S.L., Bo Z., Goto S., Kimura T., Yasuda S., Chen W.J., Chan M., Aradi D., Geisler T., Gorog D.A., Sibbing D., Lip G.Y.H., Angiolillo D.J., Gurbel P.A., Jeong Y.H. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current

- Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost.* 2021 Apr. 121(4). 422-432. doi: 10.1055/s-0040-1718729. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171520
9. Ou W.M., Fu Z.F., Chen X.H., Feng X.R., Li H.X., Lu Y., Liu M., Huang B., Liu W.W., Liu M.L. Factors Influencing Aspirin Hyporesponsiveness in Elderly Chinese Patients. *Med Sci Monit.* 2019 Jul. 13(25). 5191-5200. doi: 10.12659/MSM.917654. PMID: 31300636; PMCID: PMC6647928
 10. Хасанова Д.Р., Калинин М.Н., Ибатуллин М.М., Рахимов И.Ш. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019. 13(2). 47–59. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6
 11. Strisciuglio T., Franco D., DiGioia G., De Biase C., Morisco C., Trimarco B., Barbato E. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to antiplatelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct. 8(5). 610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06. PMID: 30498685; PMCID: PMC6232354
 12. Sabra A. Assessment of platelet function in patients with stroke using multiple electrode platelet aggregometry: a prospective observational study. *BMCNeurol.* 2016. 16(254). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0778-x>
 13. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абаймов Д.А., Наминов А.В. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021. 17(4). 37-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15
 14. Kevin A. Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *AmHeartAssoc.* 2020. 9. DOI: 10.1161/JAHA.119.014726
 15. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M., Salemi M., Amin K., Mohammadibakhsh R., Bragazzi N.L., Sohrabi R. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020. 11(2). 124-134. doi: 10.22088/cjim.11.2.124. PMID: 32509239; PMCID: PMC7265510
 16. Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018 Sep. 142. 176-182. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30016728
 17. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M., Usta E., Demiroz O., Ciftci C. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. *North Clin Istanb.* 2018 Aug 8. 5(4). 323-328. doi: 10.14744/nci.2017.26779. PMID: 30859163; PMCID: PMC6371993
 18. Галеева Н. В. Тромбоцитарный гемостаз и хронический гепатит С. *Вестник современной клинической медицины.* 2019. 12(2). 23-28. DOI 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28
 19. Zanetto A., Senzolo M., Campello E., Bulato C., Gavasso S., Shalaby S., Gambato M., Vitale A., Cillo U., Farinati F., Russo F.P., Simioni P., Burra P. Influence of Hepatocellular Carcinoma on Platelet Aggregation in Cirrhosis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 8. 13(5). 1150. doi: 10.3390/cancers13051150. PMID: 33800224; PMCID: PMC7962527
 20. Jiang Q., Mao R., Wu J., Chang L., Zhu H., Zhang G., Ding Z., Zhang J. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis. *J Med Virol.* 2019 Nov 26. doi: 10.1002/jmv.25641. Epub ahead of print. PMID: 31769518
 21. Barale C., Cavalot F., Frascaroli C., Bonomo K., Morotti A., Guerrasio A., Russo I. Association between High On-Aspirin Platelet Reactivity and Reduced Superoxide Dismutase Activity in Patients Affected by Type 2 Diabetes Mellitus or Primary Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15. 21(14). 4983. doi:10.3390/ijms21144983
 22. Tasdemir E., Toptas T., Demir C., Esen R., Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2014. 119(1). 25-31. doi:10.3109/03009734.2013.861549

References:

1. Sehgal M., Wood S.K., Ouslander J.G., Hennekens C.H. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Nov. 22(6). 511-513. doi: 10.1177/1074248417696820. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28279072
2. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017 Nov. 66(5). 1576-1586. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.065. PMID: 28893489
3. Sidorov A.V. Antithrombotic effect of acetylsalicylic acid preparations in different dosage forms: is there a difference? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021. 26(10). 4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734. in Russian
4. Patel S., Arya V., Saraf A., Bhargava M., Agrawal C.S. Aspirin and Clopidogrel Resistance in Indian Patients with Ischemic Stroke and its Associations with Gene Polymorphisms: A Pilot Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Apr-Jun. 22(2). 147-152. doi: 10.4103/aian.AIAN_4_18. PMID: 31007424; PMCID: PMC6472234
5. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. Aspirin resistance: clinical and molecular genetic techniques for assessment. *Annaly nevrologii.* 2016. 10(1). 41-46. in Russian
6. Krekels J.P.M., Verhezen P.W.M., Henskens Y.M.C. Platelet Aggregation in Healthy Participants is Not Affected by Smoking, Drinking Coffee, Consuming a High-Fat Meal, or Performing Physical Exercise. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec. 25. 1076029618782445. doi: 10.1177/1076029618782445. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916260; PMCID: PMC6714925
7. Baturin V.A. Ethnic peculiarities of antiplatelet action of acetylsalicylic acid in residents of Stavropol Territory. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020. 15(1). 68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>. in Russian
8. Kim H.K., Tantry U.S., Smith S.C.Jr., Jeong M.H., Park S.J., Kim M.H., Lim D.S., Shin E.S., Park D.W., Huo Y., Chen S.L., Bo Z., Goto S., Kimura T., Yasuda S., Chen W.J., Chan M., Aradi D., Geisler T., Gorog D.A., Sibbing D., Lip G.Y.H., Angiolillo D.J., Gurbel P.A., Jeong Y.H. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost.* 2021 Apr. 121(4). 422-432. doi: 10.1055/s-0040-1718729. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171520
9. Ou W.M., Fu Z.F., Chen X.H., Feng X.R., Li H.X., Lu Y., Liu M., Huang B., Liu W.W., Liu M.L. Factors Influencing Aspirin Hyporesponsiveness in Elderly Chinese Patients. *Med Sci Monit.* 2019 Jul. 13(25). 5191-5200. doi: 10.12659/MSM.917654. PMID: 31300636; PMCID: PMC6647928
10. Khasanova D.R., Kalinin M.N., Ibatullin M.M., Rakhimov I.Sh. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and impact on functional outcome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2019. 13(2). 47–59. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6. in Russian
11. Strisciuglio T., Franco D., DiGioia G., De Biase C., Morisco C., Trimarco B., Barbato E. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to antiplatelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct. 8(5). 610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06. PMID: 30498685; PMCID: PMC6232354
12. Sabra A. Assessment of platelet function in patients with stroke using multiple electrode platelet aggregometry: a prospective observational study. *BMCNeurol.* 2016. 16(254). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0778-x>
13. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A., Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V. Monitoring of Acetylsalicylic Acid Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2021. 17(4). 37-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15. in Russian
14. Kevin A. Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *AmHeartAssoc.* 2020. 9. DOI: 10.1161/JAHA.119.014726

15. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M., Salemi M., Amin K., Mohammadibakhsh R., Bragazzi N.L., Sohrabi R. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020. 11(2). 124-134. doi: 10.22088/cjim.11.2.124. PMID: 32509239; PMCID: PMC7265510
16. Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018 Sep. 142. 176-182. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30016728
17. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M., Usta E., Demiroz O., Ciftci C. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. *North Clin Istanbul.* 2018 Aug 8. 5(4). 323-328. doi: 10.14744/nci.2017.26779. PMID: 30859163; PMCID: PMC6371993
18. Galeeva N. V. Platelet hemostasis and chronic hepatitis C. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2019. 12(2). 23-28. DOI 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28. in Russian
19. Zanetto A., Senzolo M., Campello E., Bulato C., Gavasso S., Shalaby S., Gambato M., Vitale A., Cillo U., Farinati F., Russo F.P., Simioni P., Burra P. Influence of Hepatocellular Carcinoma on Platelet Aggregation in Cirrhosis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 8. 13(5). 1150. doi: 10.3390/cancers13051150. PMID: 33800224; PMCID: PMC7962527
20. Jiang Q., Mao R., Wu J., Chang L., Zhu H., Zhang G., Ding Z., Zhang J. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis. *J Med Virol.* 2019 Nov 26. doi: 10.1002/jmv.25641. Epub ahead of print. PMID: 31769518
21. Barale C., Cavalot F., Frascaroli C., Bonomo K., Morotti A., Guerrasio A., Russo I. Association between High On-Aspirin Platelet Reactivity and Reduced Superoxide Dismutase Activity in Patients Affected by Type 2 Diabetes Mellitus or Primary Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15. 21(14). 4983. doi:10.3390/ijms21144983
22. Tasdemir E., Toptas T., Demir C., Esen R., Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2014. 119(1). 25-31. doi:10.3109/03009734.2013.861549

doi : 10.52485/19986173_2022_2_34

УДК 613.731;615.31

Геращенко А.Д., Шабанова Н.Б.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ VMA-10-18 НА ВЫНОСЛИВОСТЬ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ «БЕГ НА ТРЕДБАНЕ» С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОЦЕНКОЙ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Цель. Оценить влияние нового соединения VMA-10-18 на работоспособность мышечной системы в тесте «Бег на тредбане» с последующей оценкой некоторых биохимических показателей животных.

Материалы и методы. Физическая нагрузка воспроизводилась на модели теста «Бег на тредбане» с последующим забором крови и оценкой биохимических показателей. Исследуемое соединение и препарат сравнения вводили *per os* в соответствующих дозировках 10 мг/кг и 25 мг/кг за 1 час до выполнения физической нагрузки на протяжении 10 дней. Предварительную оценку лактат-иона и глюкозы осуществляли перед началом бега животных (1-й день) и после окончания десятидневного эксперимента.

Результаты и обсуждения. В ходе исследования было установлено, что применение исследуемого соединения в дозе 10 мг/кг повышало выносливость животных в эксперименте, что подтверждается увеличением продолжительности бега мышечной системы. Пик физической активности группы, получавшей изучаемое соединение, был выше в 2,6 раза ($p < 0,05$), относительно дня максимальной выносливости группы негативного контроля. Необходимо отметить, что лактат, а также уровень глюкозы, после перенесенной физической нагрузки в данной группе, был ниже в 3,3 ($p < 0,05$) и 1,8 раз ($p < 0,05$), в сравнении с группой негативного контроля.

Заключение. VMA-10-18 повышает работоспособность и выносливость животных на фоне истощающих нагрузок, корректируя при этом возникающие метаболические нарушения.

Ключевые слова: VMA-10-18, работоспособность, физическая нагрузка, Метапрот®, мышечная система

Gerashchenko A.D., Shabanova N.B.

INFLUENCE OF THE NEW COMPOUND VMA-10-18 ON THE ENDURANCE OF MICE IN THE TREDBAN TEST WITH SUBSEQUENT ASSESSMENT OF SOME BIOCHEMICAL INDICATORS
Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute is a branch of the Volgograd state medical University, 11 Kalinina Ave., Pyatigorsk, Stavropol region, Russia, 357532

The aim of the research. Evaluate the impact of the new connection VMA-10-18 on performance mice in the test «Running on a treadmill» with subsequent evaluation of some biochemical parameters of animals.

Materials and methods. Physical activity was reproduced on the model of the test «Running on a treadmill» with subsequent blood sampling and assessment of biochemical parameters. The test compound and reference drug were administered *per os* at the respective doses of 10 mg/kg and 25 mg/kg 1 hour before exercise for 10 days. Preliminary assessment of lactate ion and glucose was carried out before the animals started running (day 1) and after the end of the ten-day experiment.

Results and discussions. During the study, it was found that the use of the test compound at a dose of 10 mg/kg increased the endurance of the animals in the experiment, as evidenced by the increase in the duration of the running of mice. The peak physical activity of the group receiving the studied compound was 2.6 times higher ($p < 0.05$) relative to the day of maximum endurance of the negative control group. It should be noted that lactate, as well as the level of glucose after exercise in this group, was lower by 3.3 ($p < 0.05$) and 1.8 times ($p < 0.05$), compared with the negative group. control.

Conclusion. VMA-10-18 improves the performance and endurance of animals against the background of debilitating loads, while correcting the resulting metabolic disorders.

Keywords: VMA-10-18, working capacity, physical activity, Метапрот®, mice

Чрезмерные физические нагрузки и психоэмоциональное напряжение, которое отмечено при них, приводит к угнетению центральной нервной системы. В результате наблюдается ухудшение координации движений, изменяется способность к обучению. Отмечается также, что существенное влияние нагрузки оказывают на иммунную систему [1], на сердечно-сосудистую [2-4]. Ввиду этого повышается частота сокращений сердца, увеличивается интенсивность кровотока [5] и отмечается повреждающее действие в отношении эндотелия. Усиленная мышечная работа также приводит к регистрации гипоксических явлений, с чем связано накопление недоокисленных продуктов обмена (молочная кислота, неорганические фосфаты и тд) [6-8]. Перечисленные последствия в совокупности приводят к снижению работоспособности, выносливости, сбою в работе многих систем организма.

В связи с этим актуальным является вопрос поиска соединений, которые бы не только повышали физическую работоспособность и выносливость, но при этом имели способность нивелировать возникшие на фоне нагрузки метаболические нарушения.

Целью данного исследования явилось изучение влияния нового соединения VMA-10-18 на выносливость мышей в тесте «Бег на тредбане» с последующей оценкой некоторых биохимических показателей животных.

Материалы и методы. Объектом исследования были лабораторные беспородные мыши-самцы массой 23-25 г. Животные содержались в виварии ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Все экспериментальные животные, в процессе проведения эксперимента, содержались в стандартных условиях вивария на полноценном сбалансированном комбинированном рационе в соответствии с рекомендациями ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ в помещении с температурой + 20-24°C с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях. С целью моделирования физической нагрузки животные всех 4-х групп подвергались бегу на тредбане. Первый бег мышей проводился с целью рандомизации по устойчивости к физической нагрузке. После чего было сформировано четыре равные экспериментальные группы. Первая группа – интактный контроль (ИК); вторая группа негативный контроль (НК), которая подвергалась физической нагрузке (бегу на тредбане), но получала на всем протяжении 0,9 % раствор натрия хлорида в эквимолярном объеме; третья получала исследуемое синтетическое соединение VMA-10-18 в дозировке 10 мг/кг; четвертая группа получала референтный препарат Метапрот® в дозировке 25 мг/кг [10] (ФАРМРОЕКТ, Россия). Экспериментальные дозы были выбраны с учетом ЛД₅₀ для данных соединений (1/30 от ЛД₅₀) и ранее проведенных исследований. Исследуемые соединения и препарат сравнения животные получали интрагастрально за 1 час до выполняемой физической нагрузки. Физическую работоспособность оценивали в условиях моделирования истощения в модели «Бег на тредбане» до отказа в течение 10 дней [11-13]. До начала эксперимента во всех группах проводилась предварительная оценка лактат-иона и глюкозы у мышей. Также подобный забор крови и оценка биохимических показателей осуществлялась на 10-й экспериментальный день после воспроизведенной физической нагрузки.

Содержание лактата определяли с помощью стандартного набора реагентов «Молочная кислота Абрис +». Оптическую плотность (E) измеряли спектрофотометрически при длине волны 500 нм. Расчет содержания молочной кислоты проводили по формуле:

$$C = 3,34 * \frac{E \text{ пробы}}{E \text{ калибратора}} \text{ (ммоль/л)}.$$

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия использован критерий Стьюдента. В качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение. Группа интактных животных подвергалась физическим нагрузкам группами (каждый день $n=3$, во второй день бега другие $n=3$ и т.д.). На протяжении 10-дневного эксперимента продолжительность бега животных статистически значимо не изменялась, что отражено на рисунке 1.

В группе негативного контроля, не подвергавшейся фармакологической поддержке, выносливость мышей-самцов повышалась с первого экспериментального дня по третий, при этом пик активности был отмечен на 3-й день и составил $137,9 \pm 2,3$ сек. С 4-го дня выносливость животных стала заметно снижаться, что, по-видимому, может свидетельствовать о развитии постепенного утомления мышей. К концу эксперимента (10-й день) время бега животных было статистически значимо ниже в 1,6 раз, относительно первого дня бега данной группы ($p < 0,05$).

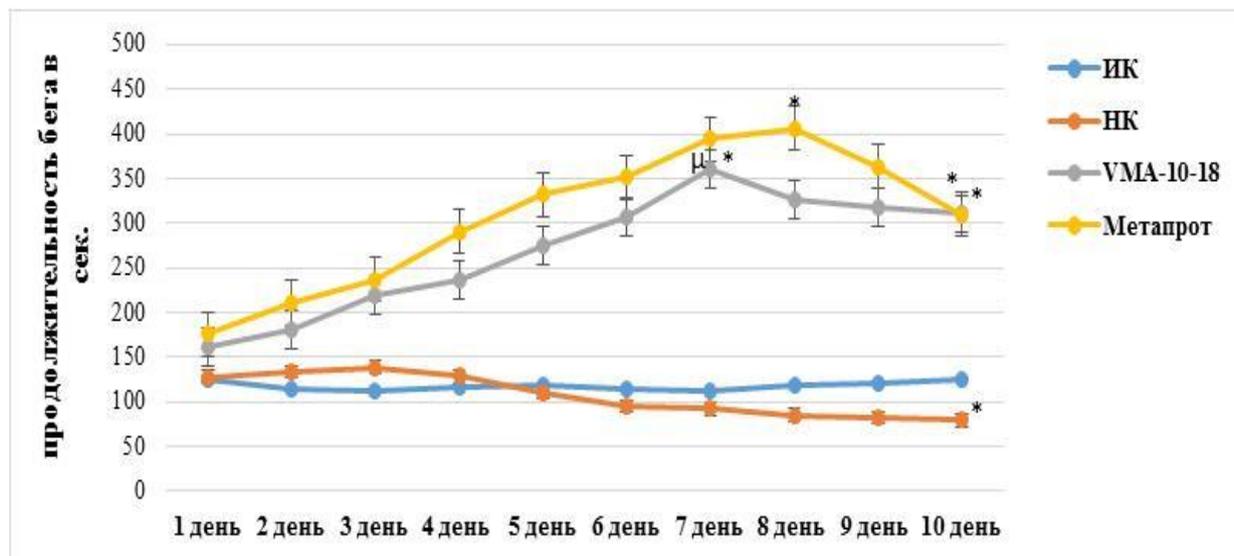


Рис. 1. Изменение выносливости мышей в тесте «Бег на тредбане» на фоне применения исследуемого соединения и препарата сравнения.

Примечание: *— статистически значимо, относительно фонового показателя данной группы (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$); μ —статистически значимо относительно пикового дня группы мышей НК (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

В группе мышей, получавшей исследуемое синтетическое производное под шифром VMA-10-18, было отмечено постепенное повышение выносливости животных с 1-го дня введения соединения. Пик наибольшей продолжительности бега наблюдался на 7-й экспериментальный день и составлял $360 \pm 3,2$ сек, что было выше относительно первого дня бега данной группы в 2,2 раза ($p < 0,05$), и в 2,6 раз выше аналогичного показателя группы НК. В последующие дни резкого падения выносливости животных не наблюдалось. К 10-му дню эксперимента продолжительность бега мышей данной группы была выше в 1,9 раз ($p < 0,05$) относительно фонового времени.

Применение референтного препарата Метапрот® способствовало повышению тренированности животных на всем протяжении эксперимента. Было отмечено, что выносливость животных линейно увеличивалась с 1-го дня эксперимента, при этом пиковая активность мышей была отмечена на 8-й день, что было выше относительно фонового значения в 2,3 раза ($p < 0,05$). Стоит также отметить, что время бега конечного дня эксперимента группы, получавшая Метапрот®, было выше в 1,8 раз ($p < 0,05$) относительно 1-го дня эксперимента.

При сравнении показателя пиковая выносливость в группе, получавшей исследуемое соединение под лабораторным шифром VMA-10-18, с группой, получавшей Метапрот®, а

также конечного времени эксперимента в данных группах, статистически значимых отличий отмечено не было.

После теста «Бег на тредбане» были оценены некоторые метаболические показатели в крови. Было установлено, что уровень лактат-иона и глюкозы у мышей до выполнения физической нагрузки во всех группах статистически значимо не изменялся.

В группе интактных животных изменения уровня лактата и глюкозы, как до физической нагрузки (ФН), так и после не претерпевали достоверных изменений.

В группе животных НК было отмечено повышение молочной кислоты и глюкозы после нагрузки относительно фонового значения в 12,4 ($p < 0,05$) и 3,0 ($p < 0,05$) соответственно.

Введение исследуемого соединения VMA-10-18 на протяжении 10 дней лабораторным животным привело к повышению уровня как лактата – в 3,5 раза ($p < 0,05$), так и глюкозы в 1,6 ($p < 0,05$) относительно исходных значений данной группы (рисунок 2). При этом необходимо отметить, что после воспроизведения нагрузок данные показатели были ниже относительно аналогичных группы НК в 3,3 раза ($p < 0,05$) (лактат-ион) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) (глюкоза).

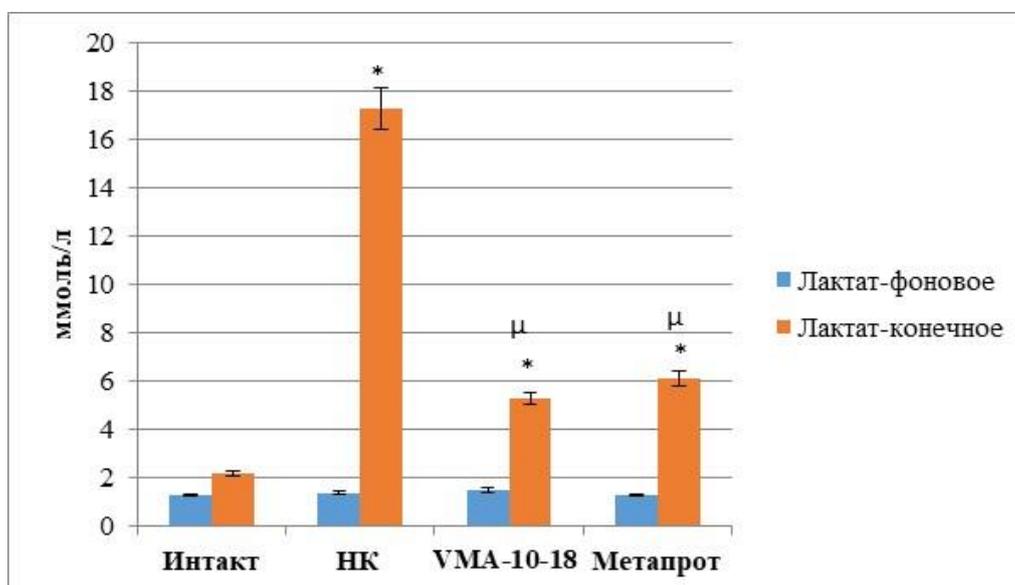


Рис. 2. Влияние исследуемого соединения и препарата сравнения на изменение концентрации лактат-иона до и после воспроизведения физической нагрузки у мышей

Примечание: * - статистически значимо относительно фонового значения данной группы (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$); μ - статистически значимо относительно конечного значения группы мышей НК (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

На фоне применения препарата сравнения Метапрот® после ФН наблюдалось увеличение содержания лактата в 4,7 раза ($p < 0,05$), и глюкозы в 1,4 раза относительно фоновых значений данной группы. В сравнении с группой мышей НК показатель лактата и глюкозы был ниже в 2,8 раз и 2,2 раза ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 3).

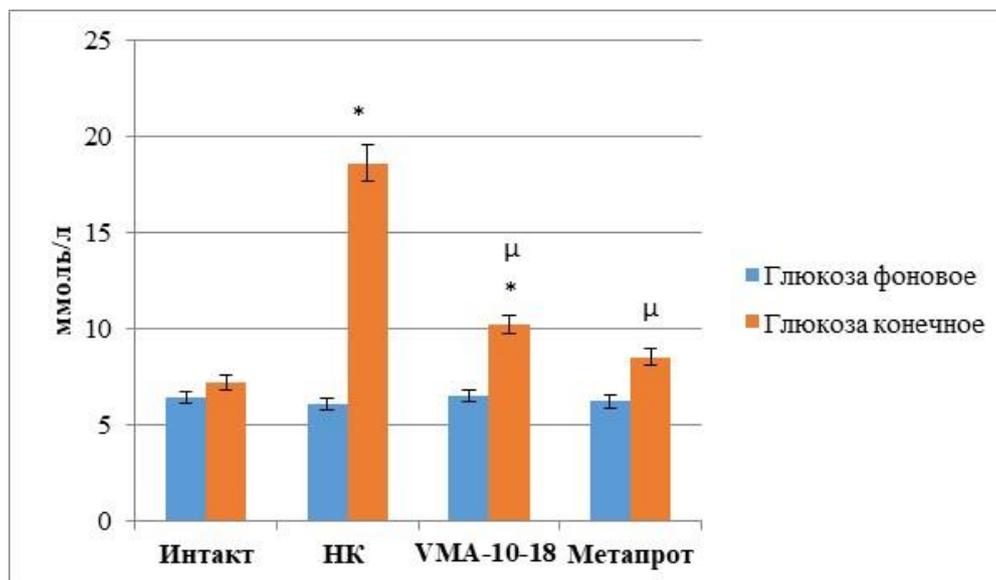


Рис. 3. Влияние исследуемого соединения и препарата сравнения на изменение концентрации глюкозы до и после воспроизведения физической нагрузки у мышей.

Примечание: *- статистически значимо относительно фонового значения данной группы (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$); μ - статистически значимо относительно конечного значения группы мышей НК (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

Статистически значимых отличий между группами животных, получавших исследуемое соединение VMA-10-18 и Метапрот® по биохимическим показателям после воспроизведенной ФН, отмечено не было.

Выводы.

1. Курсовое 10-дневное введение мышам синтетического производного VMA-10-18 в дозировке 10 мг/кг позволило повысить работоспособность и выносливость у животных, это подтверждается тем, что к концу эксперимента продолжительность бега мышей была выше, относительно исходного (1-й день) в 1,9 раз ($p < 0,05$). При этом, пик физической активности наблюдался на 7-й день, и превышал аналогичный день наивысшей выносливости у животных группы НК в 2,6 раз ($p < 0,05$).
2. Введение VMA-10-18 на фоне длительных аэробных нагрузок привело к снижению молочной кислоты и повышению уровня глюкозы, в сравнении с группой негативного контроля, в 3,3 и 1,8 раз ($p < 0,05$) соответственно. При этом статистически значимых отличий между группами, получавшими исследуемое соединение VMA-10-18 Метапрот® по биохимическим показателям, после воспроизведенной ФН, отмечено не было.
3. Таким образом, данные, полученные в результате эксперимента, позволяют рекомендовать исследуемое соединение в качестве средства, повышающего работоспособность, при этом корректирующего возникшие метаболические сдвиги, что несомненно, представляет интерес для более углубленного изучения данного производного.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

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

Шабанова Н.Б – 40 % (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Калинин С.А., Шульгина С.М., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Садова А.А., Орлова К.Д., Яздовский В.В., Кофиади И.А. Состояние системы иммунитета человека и животных при физических нагрузках различного генеза. Иммунология. 2019. 40 (3). 72-82.
2. Тюренок И.Н. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. 71(1). 49-51.
3. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. Фундаментальные исследования. 2014. 1 (4). 198-204
4. Ferguson A., Penney R., Solo-Gabriele H. A review of the field on children's exposure to environmental contaminants: a risk assessment approach. Tchounwou PB, ed. International journal of environmental research and public health. 2017.14(3).265. DOI:10.3390/ijerph14030265.
5. Duerschmidt N., Stielow C., Muller G., Pagano P.J., Morawietz H. NO-mediated regulation of NAD(P)H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells. The Journal of Physiology. 2006. 557-567.
6. Воронков А.В., Геращенко А.Д. Влияние экстракта тыквы на уровень выносливости и некоторые биохимические показатели крови мышей на фоне физической нагрузки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019.14(1-2). 270-272.
7. Tangier C., Abel T., Zeller S., Quittmann O.J., Perret C., Strüder H.K. Comparison of Different Blood Lactate Threshold Concepts for Constant Load Performance Prediction in Spinal Cord Injured Handcyclists. Front Physiol. 2019 Sep 27.1054. DOI10.3389/fphys.2019.01054
8. Биохимия мышечной деятельности /под. ред. Н.И. Волкова, Э.Н. Несена, А.А.Осипенко. Изд. Олимпийская литература. 2000. 503.
9. Розенфельд А.С., Рямова К.А. Ацидоз-доминирующий фактор в ограничении мышечной активности. Ученые записки университета им. ПФ Лесгафта. 2015. 10. 162-167.
10. Клиническая фармакология Метапрота: методические рекомендации для врачей / П.Д. Шабанов. СПб.: ВМедА. 2010. 96.
11. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? РФК. 2007. 3.
12. Методические рекомендации по доклиническому изучению активности лекарственных средств, повышающих физическую работоспособность / С.В. Чепур с соавт. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: ГрифиК,- 2013. 790-799.
13. Тулесонова А.С., Елбаева П.Ц., Шантанова Л.Н., Банзаракшеев В.Г., Григорьева Т.П., Болдогуев В.М. Актопротекторное действие комплексного растительного средства. Acta Biomedica Scientifica. 2010 (3). 264-266.

References:

1. Kalinin S.A., Shulgina S.M., Antropova E.N., Rykova M.P., Sadova A.A., Orlova K.D., Yazdovsky V.V., Kofiadi I.A. The state of the immune system of humans and animals under physical stress of various origins. Immunologiya.2019. 40 (3). 72-82.in Russian.
2. Tyurenkov I.N. Methodical approach to the evaluation of endothelial dysfunction in the experiment. Ehsperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2008. 71 (1). 49-51. in Russian.
3. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects for correction. Fundamental'nye issledovaniya. 2014. 1 (4). 198-204. in Russian.
4. Ferguson A., Penney R., Solo-Gabriele H. A review of the field on children's exposure to environmental contaminants: a risk assessment approach. Tchounwou PB, ed. International

- journal of environmental research and public health. 2017. 14 (3).265. DOI:10.3390/ijerph14030265.
5. Duerschmidt N., Stielow C., Muller G., Pagano P.J., Morawietz H. NO-mediated regulation of NAD(P)H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells. *The Journal of Physiology*. 2006. 557-567. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.111070
 6. Voronkov A.V., Gerashenko A.D. The effect of pumpkin extract on the level of endurance and some biochemical parameters of the blood of mice during exercise. *Meditinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019.14(1-2). 270-272. in Russian.
 7. Tangier C., Abel T., Zeller S., Quittmann O.J., Perret C., Strüder H.K. Comparison of Different Blood Lactate Threshold Concepts for Constant Load Performance Prediction in Spinal Cord Injured Handcyclists. *FrontPhysiol*. 2019 Sep 27.1054. DOI 10.3389/fphys.2019.01054
 8. Biochemistry of muscle activity /pod.red. N. I. Volkova, EH. N. Nesena, A.A. Osipenko. Izd. Olimpijskaya literatura. 2000. 503.inRussian.
 9. Rozenfel'd A.S., Ryamova K.A. Acidosis is the dominant factor in limiting muscle activity. *Uchenye zapiski universitetaim. PF Lesgafta*. 2015. 10. 162-167.in Russian.
 10. Clinical pharmacology of Metaprot: guidelines for physicians / P.D. Shabanov. - SPb.: VMedA. 2010. 96.in Russian.
 11. Oganov R.G., Pogosova G.V. Stress: what do we know today about this risk factor?RFK. 2007. 3.in Russian.
 12. Guidelines for preclinical study of the activity of drugs that increase physical performance/ S.V. Chepur s soavt. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Ch. 1. M.: GrifiK. 2013. 790-799.inRussian.
 13. Tulesonova A.S., Elbaeva P.TS., Shantanova L.N., Banzaraksheev V.G., Grigor'eva T.P., Boldogoev V.M. Actoprotective action of a complex herbal remedy *Acta Biomedica Scientifica*. 2010 (3). 264-266.in Russia

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2022_2_41

УДК 616.831-005:6161

Ma-Van-dэ А.Ю., Витковский Ю.А., Ширшов Ю.А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

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

Резюме. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются главной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения в Российской Федерации, США и странах Европы. Наиболее тяжёлой формой ЦВЗ является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Несмотря на значительные успехи в организации медицинской помощи пациентам, которые перенесли острую сосудистую катастрофу, смертность от данной патологии в Российской Федерации остаётся одной из самых высоких в мире. Ишемический инсульт – это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат факторы риска, их коррекция достоверно снижает частоту возникновения церебральной ишемии. В обзоре литературы представлены современные эпидемиологические данные по цереброваскулярной патологии, освещена патогенетическая классификация ишемического инсульта, рассматриваются основные факторы риска его возникновения.

Ключевые слова. Цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт, сердечно-сосудистая патология, факторы риска.

Ma-Van-de A. Yu., Vitkovsky Yu. A., Shirshov Yu. A.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND RISK FACTORS
OF ISCHEMIC STROKE DEVELOPMENT (REVIEW OF THE LITERATURE).*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Abstract. Cerebrovascular diseases (CVD) are the main cause of disability and mortality in the adult population in the Russian Federation, the USA and European countries. The most severe form of CVD is acute cerebrovascular accident (ACVA). Despite significant progress in organizing medical care for patients who have suffered from an acute vascular accident, the mortality rate from this pathology in the Russian Federation remains one of the highest ones in the world. Ischemic stroke is a multifactorial disease based on risk factors, their correction significantly reduces the frequency of cerebral ischemia. The literature review presents modern epidemiological data on cerebrovascular pathology, highlights the pathogenetic classification of ischemic stroke, and considers the main risk factors for its occurrence.

Keywords. Cerebrovascular diseases, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, cardiovascular pathology, risk factors.

Острое нарушение мозгового кровообращения – это внезапное возникновение очаговой неврологической симптоматики, общемозгового, менингеального синдромов, либо их сочетание, которые сохраняются в течение 24 часов и более или приводят к смерти пациента в ближайший период времени [1].

Инсульт в Российской Федерации наблюдается ежегодно почти у 500 000 человек и является вторым по частоте в структуре смертности после заболеваний сердца, и первым среди причин смерти от неврологических заболеваний. Предполагается, что к 2030 году в мире инсульт будет являться основной причиной смерти, достигая восьми миллионов смертей в год [2].

Инфаркт мозга является сложной медико-социальной проблемой, так как лица, перенёвшие острую сосудистую катастрофу, в большинстве случаев остаются с неврологическим дефицитом (двигательные, когнитивные, чувствительные, координаторные и другие нарушения) и не возвращаются к полноценной трудовой деятельности [3].

Являясь мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, ишемический инсульт (ИИ) имеет различные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, гиподинамия и ожирение, дислипидемия, ИБС, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, патология системы гемостаза, пол, возраст, наследственность, изменения уровня СРБ и т. д. [4].

Учитывая социальную значимость заболевания, частую встречаемость и тяжесть течения, вопрос первичной профилактики ОНМК остаётся актуальным по настоящее время. Идентификация и коррекция модифицируемых факторов риска с целью предотвращения возникновения сосудистой катастрофы являются перспективными и активно развивающимися направлениями.

По данным ВОЗ, в Российской Федерации, как и во многих других странах, инсульт занимает второе место в структуре общей смертности, около 21 %. Смертность по причине цереброваскулярной патологии в России одна из самых высоких в мире. Необходимо учитывать, что полные эпидемиологические данные по распространённости инсульта в Российской Федерации, как и в других странах мира, отсутствуют по причине того, что группа цереброваскулярных заболеваний рассматривается как одна нозологическая форма, включающая в свою структуру ишемические и геморрагические инсульты, а также хронические нарушения мозгового кровообращения [5].

Заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения в нашей стране среди лиц старше 25 лет остаётся высокой [2]. В сравнительном анализе, проведённом Т.А. Олейниковой с соавторами, за 2010-2017 годы установлено, что в России прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости взрослого населения ишемическим инсультом [6]. В то же время смертность от инсульта в Российской Федерации снижается, как среди женского, так и среди мужского населения во всех возрастных группах [7]. В течение последних десятилетий прослеживается тенденция к увеличению частоты возникновения инсульта у лиц в возрасте до 60 лет [8].

Инсульт занимает лидирующие позиции как заболевание, приводящее к инвалидизации населения. Примерно 30 % пациентов, перенёвших сосудистую катастрофу, необходима посторонняя помощь в быту, 20 % неспособны самостоятельно передвигаться, и только каждый пятый возвращается к прежней трудовой и повседневной деятельности [9].

В соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра, под ишемическим инсультом (ИИ) подразумевается острое возникновение очаговой неврологической симптоматики, обусловленной очаговым или множественными инфарктами в веществе головного мозга. Критериями для постановки диагноза являются: сохранение неврологической симптоматики более 24 часов, инструментальное подтверждение с помощью нейровизуализации [2].

Согласно классификации Trial of Org in Acute Stroke Treatment (TOAST) 1993 г., выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой этиологии, неустановленной этиологии (криптогенный) [10].

Атеротромботический инсульт. Известно, что на долю ишемических инсультов по атеротромботическому типу приходится от 30 до 50 % случаев. Механизм развития атеротромботического инсульта связан с тромбозом в месте локализации атеротромботической бляшки, либо фрагментацией данной бляшки или тромба с дальнейшей артерио-артериальной эмболией [11]. У большинства пациентов предвестниками атеротромботического инсульта могут быть одиночные или повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА). Эпидемиологические исследования показали, что у 10-15 % лиц, перенёвших ТИА, ишемический инсульт развивается в последующие 48 часов, у 10 % — в течение 3 месяцев, у 20 % — в течение года [12].

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ). Основными причинами возникновения кардиоэмболического инсульта являются: фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца, что приводит к эмболии церебральных артерий

вследствие отрыва части тромба с клапанов и стенок левых отделов сердца. Данные причины в 20 % случаев обуславливают возникновение ТИА и в 12-31 % случаев приводят к ИИ [13].

Лакунарный инсульт (ЛИ). Данный подтип ишемического инсульта характеризуется малыми очагами инфаркта мозга, возникающими по причине окклюзии перфорирующих артерий малого калибра, располагающихся в глубинных отделах мозговой ткани, белом веществе полушарий, базальных ганглиях, зрительном бугре, внутренней капсуле, лучистом венце. При проведении нейровизуализации лакунарный инсульт определяется как малый очаг инфаркта мозга размерами до 15 мм в диаметре [14].

Критериями лакунарного инсульта являются: 1) наличие лакунарного синдрома; 2) при возникновении зоны ишемии в доминантном полушарии отсутствуют общемозговые, менингеальные синдромы; 3) наличие фоновой патологии – гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД); 4) возникновение лакунарных очагов в области базальных ганглиев, внутренней капсуле, белом веществе больших полушарий мозга, таламусе, мосте, мозжечке; 5) исключение других причин инсульта (кардиогенные – ФП, атеростеноз брахиоцефальных артерий) [14].

Исход лакунарного инсульта более благоприятен, характеризуется низкой летальностью, хорошим прогнозом восстановления [15]. В то же время установлено, что в 37 % случаев у пациентов после перенесённого ЛИ развиваются умеренные когнитивные нарушения или деменция, что связано с поражением стратегически важных зон, таких как таламус [16].

Другие причины ишемического инсульта (редкие). К данному подтипу ИИ относят острые нарушения мозгового кровообращения, которые возникли как осложнения основного заболевания – диссекция магистральных артерий, антифосфолипидный синдром (АФС), мигренозный статус и т. д.

- Диссекция (расслоение) внутренней сонной (ВСА) или позвоночной артерий (ПА). При разрыве интимы магистральной артерии кровь, проникая через образовавшийся дефект в стенку артерии, распространяется между её слоями, расслаивая их. Формирующаяся интрамуральная гематома (ИМГ) приводит к сужению просвета артерии, что становится причиной ишемического нарушения мозгового кровообращения в соответствующем бассейне [17]. Заболевание встречается в большинстве случаев у молодых людей в возрасте до 45 лет без каких-либо хронических заболеваний. Частота спонтанной диссекции ВСА составляет 1,7-2,6 случая на 100 тыс. населения в год [18].
- Антифосфолипидный синдром (АФС). Аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием антифосфолипидных антител, развитием венозных и артериальных тромбозов, а также рецидивирующими потерями плода [19]. В основе АФС лежит васкулопатия, которая приводит к тромботическому и/или окклюзионному поражению сосудов. 22 % женщин, страдающих антифосфолипидным синдромом, переносят тромбоз, из которых 6,9 % – это тромбоз мозговых сосудов [20].
- Мигрень – хроническое заболевание головного мозга, относящееся к группе первичных головных болей. Мигренозный инфаркт (МИ) – одно из самых тяжёлых и редких осложнений мигрени. Развитию мигренозного инфаркта более подвержены лица женского пола до 45 лет [21].

Криптогенный инсульт (КИ). Под данным термином подразумевается ишемический инсульт, причину которого по результатам максимального обследования пациента установить не удаётся. Инсульт неуточнённой этиологии диагностируется в 10-40 % случаев [22].

В настоящее время в основе теории возникновения ишемического инсульта лежит концепция влияния факторов риска. Американская ассоциация кардиологов совместно с Американской ассоциацией инсульта выделяет следующие факторы риска: модифицируемые, немодифицируемые и малоизученные [23].

К немодифицируемым факторам риска относятся: 1) возраст; 2) пол; 3) низкий вес при рождении; 4) расовая принадлежность; 5) генетические факторы. Модифицируемые факторы: 1) артериальная гипертензия; 2) курение; 3) сахарный диабет; 4) нарушения

липидного обмена; 5) заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. мерцательная аритмия, асимптомный стеноз магистральных артерий; 6) гормонотерапия, приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК); 7) иррациональное питание; 8) стресс; 9) гиподинамия, избыточный вес.

Отдельно выделяется группа факторов, влияние которых на риск возникновения ОНМК менее изучены, но они по своей сути являются модифицируемыми: 1) мигрень; 2) синдром Reaven (метаболический синдром); 3) алкоголизм; 4) наркомания; 5) приступы апноэ во сне; 6) гипергомоцистеинемия; 7) гиперкоагуляция; 8) хронически протекающее воспаление и инфекции [23].

Известно, что заболеваемость инсультом у мужчин до определённого возраста выше, чем у женщин. Данные различия возможно объяснить, тем, что мужчины более склонны к таким вредным привычкам, как курение и злоупотребление алкоголем, отличаются низкой приверженностью к контролю артериального давления и приёму гипотензивной терапии, имеют более неблагоприятные условия труда. Также необходимо учитывать протективное действие женских половых гормонов, которые оказывают влияние на обменные процессы – метаболизм глюкозы и липидов, регуляцию ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) [24].

Имеются данные о том, что взрослые, которые имели низкую массу тела при рождении, более склонны к формированию артериальной гипертензии. В исследовании, проведённом в Австралии Al. Salmi I с соавторами, установлено, что у лиц с массой тела менее 2,5 кг при рождении риск развития артериальной гипертензии выше, чем у лиц с нормальной массой тела [25]. В 2017 году проведено исследование среди населения Шри-Ланки, в котором изучалось влияние низкой массы тела при рождении на формирование гипертензии у взрослых. После поправки на другие возможные факторы риска установлено, что имеется ассоциация между низкой массой тела и высоким систолическим артериальным давлением (САД), но не с высоким диастолическим артериальным давлением [26]. Из вышеизложенного необходимо сделать вывод, что низкая масса тела при рождении является немодифицируемым фактором риска, который опосредованно через формирование у предрасположенных лиц артериальной гипертензии повышает риск возникновения сосудистой катастрофы.

К немодифицируемым факторам относится и раса. В исследовании, проведённом Н. Gardener и др., выявлено, что чернокожие и латиноамериканцы пожилого возраста чаще переносят ОНМК по сравнению с белыми. В исследуемых группах чаще встречался кардиэмболический подтип ИИ, на втором месте лакунарный, на третьем криптогенный [27]. Предположительно, данный фактор риска связан с генетическим полиморфизмом, что требует дальнейшего изучения.

Доказано, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, риск развития ОНМК выше на 40 % по сравнению со здоровыми людьми. Уровень повышения артериального давления коррелирует с риском возникновения ишемического инсульта, размерами его очага и как следствие с неблагоприятным прогнозом в исходе заболевания [28]. Данные, полученные в исследовании SPRINT, свидетельствуют, что при достижении оптимальных цифр АД на уровне 120-129/80-84 мм. рт. ст., достоверно снижается общий сердечно-сосудистый риск [29].

Риск возникновения инсульта повышается у пациентов с различными нарушениями ритма сердца, в частности, фибрилляцией предсердий. Фибрилляция предсердий является причиной ИИ в 20-30 % случаев. Ишемический инсульт на фоне ФП характеризуется более высокими показателями смертности и низкими показателями восстановления в постинсультном периоде [30].

Табакокурение – самый распространённый модифицируемый фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе и острого нарушения мозгового кровообращения. В Российской Федерации насчитывается порядка 40 млн активных курильщиков. Также в нашей стране доля курящих мужчин в 2 раза больше, чем в странах

Европы и США. Установлено, что отказ от курения снижает риск возникновения сосудистой мозговой катастрофы в несколько раз [31].

Дислипидемия играет важную роль в патогенезе острой церебральной ишемии. Имеются данные, отражающие связь уровня холестерина (ХС) в плазме крови с увеличением содержания липидных включений в атеросклеротической бляшке, что в конечном счёте приводит к её нестабильности, разрыву и развитию церебральной эмболии [32]. Наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) обуславливает более обширное распространение атеросклеротического процесса с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) [33]. При СД2 наблюдается повышение уровня общего холестерина (ОХС), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Адекватная терапия СД 2 приводит к нормализации липидограммы, которая сходна с липидограммой пациентов без сахарного диабета [34].

В проведённых исследованиях установлено, что центральное ожирение (увеличенное отношение окружности талии к окружности бёдер) является фактором риска развития инсульта. Влияние ожирения на риск возникновения мозговой катастрофы происходит косвенно через артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет [35].

В настоящий момент механизм возникновения инсульта у женщин репродуктивного возраста, которые принимают КОК, окончательно неизвестен и требует дальнейшего изучения. Приём КОК приводит к повышению содержания в плазме крови VII, VIII, X факторов свёртывания крови, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, увеличению резистентности к протеину С [36]. Препараты группы КОК напрямую воздействуют на стенку сосуда, что может привести к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь способствует процессу агрегации тромбоцитов. Гормональная контрацепция оказывает влияние на липидный и углеводный обмен: повышает уровень триглицеридов крови и снижает уровень ЛПВП, приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Данные изменения являются предикторами повышенного тромбообразования и, как следствие, развития ИИ [37]. Z. Xu с соавторами в проведённом метаанализе показал, что у женщин на фоне приёма КОК риск возникновения ИИ увеличивается в 2,5 раза [38].

Апноэ во сне также выступает как фактор риска развития инсульта. Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – патологическое состояние, сопровождающееся гипоксемией, возникающей на фоне преходящей обструкции верхних дыхательных путей во время сна. По результатам проведённого исследования в Висконсине установлено, что у лиц, страдающих СОАС, в 5,2 раза выше показатель сердечно-сосудистой смертности, чем у лиц без апноэ во сне [39]. Апноэ во сне как самостоятельная назология не приводит к возникновению инсульта, но его наличие предрасполагает к возникновению либо утяжелению течения гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, которые в свою очередь являются достоверными факторами риска развития острой церебральной ишемии [40].

Одним из видов нарушения обмена веществ является гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин – это тиоловая аминокислота, синтезируемая из метионина путём реметилирования или транссульфурации [41]. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови может происходить несколькими путями: снижение функции мочевыделительной системы, дефицит витамина В₆, В₁₂, фолиевой кислоты, наличие сахарного диабета, приём лекарственных средств, курение [42].

В крупном метаанализе, проведённом Zhang T. с соавторами, установлено, что в подгруппе пациентов, перенёвших ишемический инсульт, регистрируется более высокий уровень гомоцистеина в крови [43]. Итальянское исследование, проведённое среди лиц с острым нарушением мозгового кровообращения, показало, что повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов в острую фазу инсульта не влияет на показатели смертности в раннем восстановительном периоде, но связан с более неблагоприятным прогнозом для восстановления после выписки [44]. В то же время

исследование, проведённое в КНР Z. Shi и др., показало, что пациенты с гипергомоцистеинемией в острую фазу ишемического инсульта имеют худшие показатели выживаемости в течение 48 месяцев после перенесенной сосудистой катастрофы. Также у большинства умерших пациентов регистрировался атеротромботический подтип ишемического инсульта [45].

К факторам внешней среды, которые могут оказывать влияние на организм человека относятся погода и климат. Международные исследования, проведённые в различных климатических поясах, показали взаимосвязь между частотой заболеваемости и смертности населения от патологий сердечно-сосудистой системы (ИМ, ОНМК) и климатическими условиями. N.H Sharif с соавторами установил, что среди населения Ирана частота сосудистых катастроф увеличивается в период с марта по май, то есть при переходе от «холодной» к «жаркой» погоде. При этом заболеваемость зависит от таких погодных явлений как скорость ветра, суточное испарение и влажность воздуха [46]. В исследовании, проведённом в США, среди пациентов, перенёвших ОНМК в период с 2011 по 2015 год, установлено, что частота госпитализаций с данным диагнозом выше зимой, чем весной. Так же отмечается более высокая госпитальная летальность в зимний период времени [47]. Исследование, проведённое в КНР, показало, что риск возникновения ишемического инсульта повышается в зимний период времени. У пациентов, перенёвших ИИ, чаще регистрировалась АГ, атеротромботический подтип ишемического инсульта, более выраженный неврологический дефицит, оцениваемый по шкале тяжести инсульта NIHSS [48]. Приведённые данные позволяют предположить, что температурный режим и время года коррелируют с частотой и тяжестью возникновения инсульта. Механизм влияния погодных условий в настоящий момент до конца не ясен и требует дальнейшего изучения.

На риск развития инсульта влияют и психосоциальные факторы риска. Под термином «психосоциальные факторы» понимается широкий спектр психо-поведенческих, социально-бытовых, личностных явлений, которые могут повышать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также ухудшать их течение и дальнейший прогноз. К психосоциальным факторам, оказывающим влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, относят стресс и тревогу [49].

Стресс и тревога как предрасполагающие факторы риска реализуются опосредованно через возникновение или утяжеление течения сердечно-сосудистой патологии на фоне повышенного уровня катехоламинов в крови. В основе лежит гиперреактивность симпатической нервной системы (СНС). Повышение в течение длительного времени уровня катехоламинов оказывает непосредственное повреждающее воздействие на миокард, приводит к вазоспазму и тромбообразованию, окислительному стрессу и повреждению эндотелиальной стенки, прогрессированию атеросклероза [50].

Заключение. В настоящее время острое нарушение мозгового кровообращения, в частности ишемический инсульт, остаётся актуальной и дискуссионной темой. Учитывая распространённость, социальную значимость и «молодеющий» возраст больных, перспективность дальнейших исследований не вызывает сомнений. Установлено множество факторов риска возникновения церебральной ишемии, которые изолированно или в комбинации друг с другом повышают вероятность возникновения и в итоге приводят к ишемическому инсульту. С учётом постоянно получаемых и обновляемых данных, необходимо продолжить изучение данной проблемы с целью разработки новых и совершенствования уже известных предиктивных подходов в профилактике данного заболевания.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 50 % (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю.А. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Неврология. Национальное руководство. – акад. РАН Е.И. Гусев, акад. РАН А.Н. Коновалов, проф. А.Б. Гехт. г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2019 г.
2. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova, 2019.
3. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau; 2018. Romanian.
4. Мишин И.А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как фактор риска ишемического и геморрагического инсульта у молодых пациентов. Вестник новых медицинских технологий. 2017. 11(4). 130-135/
5. Пирадов М.А. Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020. ISBN 978-5-9704-5782-5.
6. Олейникова Т.А., Титова А.А., Евстратов А.В. Современное состояние и тенденции заболеваемости инфарктом мозга в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. 2. 522-535.
7. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульяновкин В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. 3 (51). 101-118.
8. Aarnio K., Naaraniemi E., Melkas S. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. Stroke. 2014. 45(9). 2670-2676.
9. Машин В.В. Современные подходы к реабилитации больных с двигательными расстройствами. Ремедиум Приволжье. 2018. 3(163). 29-33.
10. Pinto A., Tuttolomondo A., Raimondo D. Di. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. International Angiology. 2006. 25. 261-267.
11. Spacek M., Zemanek D., Hutyrá M. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. Biomedical Papers. 2018. 162(1). 10-17. doi:10.5507/bp.2018.004.
12. Меркулова Г. П. Транзиторные ишемические атаки. МНС. 2012. 2 (41). 13-17.
13. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. European Journal of Neurology. 2014. 21(1). 160–166.
14. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. 119 (8). 3-27.
15. Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Сироткина О.В. Клинические и гемореологические нарушения у пациентов с лакунарными инсультами. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. 1 (37). 145-149.
16. Egeto P., Fischer C., Ismail Z. Lacunar stroke, deep white matter disease and depression: a metaanalysis. International Psychogeriatrics. 2014. 26(7). 1101-1109.
17. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Издательство «Вако», 2013.

18. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018. 17. 790-801.
19. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2016. 30(1). 133-148.
20. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мид.* 2018. 1. 52-56.
21. Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012. 11. 92-100.
22. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10(4). 13-22.
23. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018. 49(3). 46-110.
24. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017. 3. 29-34.
25. Al Salmi I., Hannawi S. Birth weight is inversely correlated with blood pressure: population-based study. *Journal of Hypertension.* 2020. 38 (11). 2205-2214.
26. Ediriweera D.S., Dilina N., Perera U. Risk of low birth weight on adulthood hypertension — evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2017. 17 (1). 358.
27. Gardener H., Sacco R.L., Rundek T., Battistella V., Cheung Y.K., Elkind M.S.V. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2020. 51(4). 1064-1069. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028806.
28. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2018. 38 (12). 2129-2149.
29. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine* 2015. 26. 373 (22). 2103-2116.
30. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Факторы, влияющие на восстановление двигательных функций у больных с полушарным инфарктом мозга различной локализации. *Нервные болезни.* 2018. 4. 41-49.
31. Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Ленец Е. А., Ткаченко П. Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021. S3. 67-72.
32. German C.A, Shapiro M.D. Atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science. *European Cardiology Review* 2020. Jul;15. e56.
33. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016. 10(1). 20-26.
34. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiological Reports* 2018. Jan 6(2). e13566.
35. Lu Y. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet.* 2014. 383. 970-983.
36. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. Combined oral contraceptives: the risk of

- myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. 27(8). 1-55.
37. Lima A.C.S., Martins L.C.G, Lopes M.V.O. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm [Internet].* 2017. 70(3). 647–655. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
 38. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research.* 2015. 1(136). 52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
 39. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008. 31(8). 1071–8.
 40. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases.* 2015. 3. 418-429. PubMed.
 41. Kumar M., Mahajan A., Sapehia D. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Research Bulletin.* 2019. 153. 93-101.doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
 42. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(1). 231. doi:10.3390/ijms20010231. PMID: 30626145; PMCID: PMC6337226.
 43. Zhang T., Jiang Y., Zhang S., Tie T., Cheng Y., Su X., Man Z., Hou J., Sun L., Tian M., Zhang Y., Li J., Ma Y. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 March. 99(12): e19467.
 44. Forti P., Maioli F., Arnone G., Coveri M., Pirazzoli G.L., Zoli M., Procaccianti G. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav.* 2016. 6. e00460. doi: 10.1002/brb3.460.
 45. Shi Z., Guan Y., Hou Y.R. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke.* 2015. 46. 2419-2425.
 46. Sharif Nia H., Chan Y. H., Froelicher E. S., Pahlevan Sharif S., Yaghoobzadeh A., Jafari A. Weather fluctuations: predictive factors in the prevalence of acute coronary syndrome. *Health Promot. Perspect.* 2019. 9 (2). 123-130. DOI: 10.15171/hpp.2019.17.
 47. Chu S.Y., Cox M., Fonarow G.C., Smith E.E., Schwamm L., Bhatt D.L., Matsouaka R.A., Xian Y., Sheth K.N. Temperature and Precipitation Associate with Ischemic Stroke Outcomes in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2018.7(22). 1-11.
 48. Chen X., Shang W., Huang X., Shu L., Xiao S., Jiang Q., Hong H. The Effect of Winter Temperature on Patients with Ischemic Stroke. *Medical Science Monitor.* 2019. May 23. 3839-3845.
 49. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. 18(1). 5-66.
 50. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease.* London, United Kingdom, 2019.

References:

1. Neurology. National leadership. - acad. RAS E.I. Gusev, acad. RAS A.N. Konovalov, prof. A.B. Hecht. Moscow "GEOTAR-Media", 2019. in Russian.
2. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova, 2019.
3. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau; 2018. Romanian.
4. Mishin I.A. Dyslipidemia and arterial hypertension as a risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in young patients. *Bulletin of new medical technologies.* 2017. 11(4). 130-135. in Russian.
5. Piradov M.A. Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. Guide for

- doctors. 2nd ed., revised. and additional Moscow: GEOTAR-Media. 2020. ISBN 978-5-9704-5782-5. in Russian.
6. Oleinikova T.A., Titova A.A., Evstratov A.V. Current state and trends in the incidence of cerebral infarction in Russia. *Modern problems of public health and medical statistics*. 2021. 2. 522-535. in Russian.
 7. Machinsky P. A., Plotnikova N. A., Ulyankin V. E., Kemaykin S. P., Rybakov A. G. Comparative characteristics of mortality and mortality from ischemic and hemorrhagic strokes in Russia. *Izvestiya vuzov. Volga region. Medical Sciences*. 2019. 3 (51). 101-118. in Russian.
 8. Aarnio K., Haapaniemi E., Melkas S. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke*. 2014. 45(9). 2670-2676.
 9. Mashin V.V. Modern approaches to the rehabilitation of patients with movement disorders. *Remedium Privolzhye*. 2018. 3 (163). 29-33. in Russian.
 10. Pinto A., Tuttolomondo A., Raimondo D. Di. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *International Angiology*. 2006. 25. 261-267.
 11. Spacek M., Zemanek D., Hutyra M. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. *Biomedical Papers*. 2018. 162(1). 10-17. doi:10.5507/bp.2018.004.
 12. Merkulova G.P. Transient ischemic attacks. *MNS*. 2012. 2 (41). 13-17. in Russian.
 13. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2014. 21(1). 160–6.
 14. Maksimova M.Yu., Gulevskaya T.S. Lacunar stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2019. 119(8). 3-27. in Russian.
 15. Goldobin V.V., Klocheva E.G., Sirotkina O.V. Clinical and hemorheological disorders in patients with lacunar strokes. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012. 1(37). 145-149. in Russian.
 16. Egeto P., Fischer C., Ismail Z. Lacunar stroke, deep white matter disease and depression: a metaanalysis. *International Psychogeriatrics*. 2014. 26(7). 1101-1109.
 17. Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A. *Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations*. M.: Publishing house "Vako", 2013. in Russian.
 18. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018. 17. 790-801.
 19. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2016. 30(1). 133-148.
 20. Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V., Votrina I.R., Chebakova V.Yu. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice. *MID*. 2018. 1. 52-56. in Russian.
 21. Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012. 11. 92-100.
 22. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral sporadic non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis and treatment tactics. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018. 10(4). 13-22. in Russian.
 23. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018. 49(3). 46-110.
 24. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. Changes in androgen status in men with atherothrombotic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017. 3. 29.34. in Russian.
 25. Al Salmi I., Hannawi S. Birth weight is inversely correlated with blood pressure: population-based study. *Journal of Hypertension*. 2020. 38 (11). 2205-2214.
 26. Ediriweera D.S., Dilina N., Perera U. Risk of low birth weight on adulthood hypertension — evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort

- study. *BMC Public Health*. 2017. 17 (1). 358.
27. Gardener H., Sacco R.L., Rundek T., Battistella V., Cheung YK., Elkind M.S.V. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2020. 51(4). 1064-1069. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028806.
 28. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018. 38(12). 2129-2149.
 29. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine* 2015. 26. 373 (22). 2103-2116.
 30. Barkhatov Yu.D., Kadykov A.S. Factors affecting the recovery of motor functions in patients with hemispheric cerebral infarction of various localization. *Nervous diseases*. 2018. 4. 41-49. in Russian.
 31. Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov VI. S., Pankova E. D., Lenets E. A., Tkachenko P. E. Primary prevention of cardiovascular diseases: focus on the correction of behavioral risk factors. *Russian journal of cardiology*. 2021. S3. 67-72. in Russian.
 32. German C.A, Shapiro M.D. Atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science. *European Cardiology Review* 2020. Jul 15. e56.
 33. Antonova K.V., Medvedev R.B., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Disorders of carbohydrate metabolism and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic disorders of cerebral circulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016. 10(1). 20-6. in Russian.
 34. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiological Reports* 2018. 6(2). e13566.
 35. Lu Y. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet*. 2014. 383. 970-983.
 36. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 27(8). 1-55.
 37. Lima A.C.S., Martins L.C.G, Lopes M.V.O. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2017. 70(3). 647–655. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
 38. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research*. 2015. 1(136). 52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
 39. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008. 31(8). 1071-1078.
 40. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015. 3. 418-429.
 41. Kumar M., Mahajan A., Sapehia D. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Research Bulletin*. 2019. 153. 93-101. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
 42. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(1). 231. doi:10.3390/ijms20010231.
 43. Zhang T., Jiang Y., Zhang S., Tie T., Cheng Y., Su X., Man Z., Hou J., Sun L., Tian M., Zhang Y., Li J., Ma Y. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 March. 99(12): e19467
 44. Forti P., Maioli F., Arnone G., Coveri M., Pirazzoli G.L., Zolli M., Procaccianti G.

- Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav.* 2016. 6. e00460. doi: 10.1002/brb3.460.
45. Shi Z., Guan Y., Hou Y.R. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke.* 2015. 46. 2419-2425.
46. Sharif Nia H., Chan Y. H., Froelicher E. S., Pahlevan Sharif S., Yaghoobzadeh A., Jafari A. Weather fluctuations: predictive factors in the prevalence of acute coronary syndrome. *Health Promot. Perspect.* 2019. 9 (2). 123-130. DOI: 10.15171/hpp.2019.17.
47. Chu S.Y., Cox M., Fonarow G.C., Smith E.E., Schwamm L., Bhatt D.L., Matsouaka R.A., Xian Y., Sheth K.N. Temperature and Precipitation Associate with Ischemic Stroke Outcomes in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2018. 20. 7(22). 1-11.
48. Chen X., Shang W., Huang X., Shu L., Xiao S., Jiang Q., Hong H. The Effect of Winter Temperature on Patients with Ischemic Stroke. *Medical Science Monitor.* 2019. May 23. 3839-3845.
49. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019. 18(1). 5-66. in Russian.
50. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease.* London, United Kingdom, 2019.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_53

УДК: 005.7:65.011:614.2

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

ИНСТРУМЕНТЫ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ПОТЕРЬ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

Резюме: В статье приведен краткий обзор литературы по основным методам и инструментам концепции бережливого производства, внедряемых в систему здравоохранения. Проанализированы практические аспекты использования принципов бережливого производства в здравоохранении.

Ключевые слова: здравоохранение, бережливое производство, потери, инструменты бережливого производства.

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

LEAN MANUFACTURING TOOLS TO ELIMINATE LOSSES IN THE HEALTHCARE SYSTEM *Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Summary: The article provides a brief review of the literature on the main methods and tools of the concept of lean manufacturing, implemented in the healthcare system. The practical aspects of using the principles of lean manufacturing in healthcare are analyzed.

Key words: health care, lean production, losses, lean production tools.

В настоящее время перед системой здравоохранения стоит задача по повышению эффективности, качества и доступности оказания медицинской помощи. Основная цель – сократить нерациональное использование ресурсов в системе здравоохранения путем внедрения системы эффективного управления на основе принципов бережливых технологий (lean-технологий) [1, 2]. По информации Министерства здравоохранения, в Российской Федерации 60 % всего объема медицинской помощи оказывается в поликлиниках. В октябре 2016 года по инициативе Управления по внутренней политике Администрации Президента Российской Федерации стартовал пилотный проект по совершенствованию системы оказания первичной медико-санитарной помощи «Бережливая поликлиника». Президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам в 2017 году утвержден паспорт проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», который в 2019 году становится частью национального проекта «Здравоохранение» – «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Цель проекта: совершенствование процессов, направленных на повышение удовлетворенности пациентов, доступности оказываемых услуг, увеличение эффективности и устранение существующих финансовых, временных и иных потерь, а также организация рабочих мест, обеспечивающая комфортность и безопасность работы сотрудников. Бережливое здравоохранение – это концепция создания и развития системы охраны здоровья граждан, которая позволяет достичь наилучшего уровня качества, затрат и сроков оказания медицинской помощи, и, следовательно, устойчивого развития данной системы при эффективном использовании ресурсов здравоохранения [4]. Целью применения инструментов бережливого производства в медицинских организациях является предотвращение потерь. Lean-технологии позволяют не только определить и устранить потери, но и не допускать их дальнейшего развития.

Определение основных типов потерь.

Концепция «Бережливого производства» помогает определить процессы, создающие и уменьшающие ценность конечного продукта, распланировать и оптимизировать деятельность на всех этапах жизненного цикла продукции, а также обеспечивает

возможность непрерывного улучшения всех процессов компании, влияющих на стоимость продукции [5, 6]. С момента формирования и внедрения производственной системы «Toyota» методология бережливого производства претерпела ряд изменений. К основным принципам и методам стали добавляться новые подходы, средства, приемы и действия, взятые в основном из других управленческих практик и концепций [7]. Значительному теоретическому обогащению концепции бережливого производства способствовал ряд факторов: широкое распространение в других странах, в том числе отличающихся по регулированию государственного управления; технологии стали активно встраиваться в различные отрасли экономики; внедрение на практике сопровождалось одновременным продвижением сразу нескольких управленческих концепций, что приводило к взаимной адаптации с другими системами менеджмента [8, 9]. Постепенно бережливое производство вышло за рамки производственных предприятий и легло в основу оптимизации сферы услуг, процесса общения потребителя и поставщика, доставки и обслуживания продукции. Привлекательность lean-технологий в том, что система на 80 % состоит из организационных мер и только 20 % составляют инвестиции в технологию [4]. Выявление и снижение потерь является приоритетной задачей любого современного предприятия, так как является основой успешной деятельности. В любой системе и процессах – от промышленного производства до гостиничного бизнеса, здравоохранения, транспорта и социальных служб, существуют скрытые потери. Определение и устранение этих потерь ежегодно сохраняет финансовые ресурсы тем организациям, которые регулярно оценивают свою деятельность по стандартам бережливого производства. Необходимо не только устранить, но и впредь не допускать дальнейшего появления и развития потерь. Задачей управления является оптимизация процесса. Рассматривая последствия потерь, руководство, при ограниченных ресурсах, может принять решение, на что направить усилия в первую очередь.

Впервые понятие потерь ввел Тайити Оно (1912-1990), исполнительный директор корпорации «Toyota». «Муда» (яп. Muda – всевозможные потери, затраты, отходы, мусор) – потери, любая деятельность, которая потребляет ресурсы, но не создает ценности; лишние действия, без которых вполне можно обойтись; ошибки, которые нужно исправлять [5, 7].

Потери существуют в двух основных формах – явные и скрытые. Явные потери легко обнаружить. Например, излишние запасы, бракованные детали, чрезмерный расход энергии и т.д. Скрытые потери связаны с использованием нерациональных условий производства, устаревших методик. Скрытые потери можно избежать, если изменить условия или улучшить технологии [7, 10]. Например, проверка качества, замена инструмента, и др. В бережливом производстве выделяют три рода потерь: муда первого, второго и третьего рода (Рис. 1).

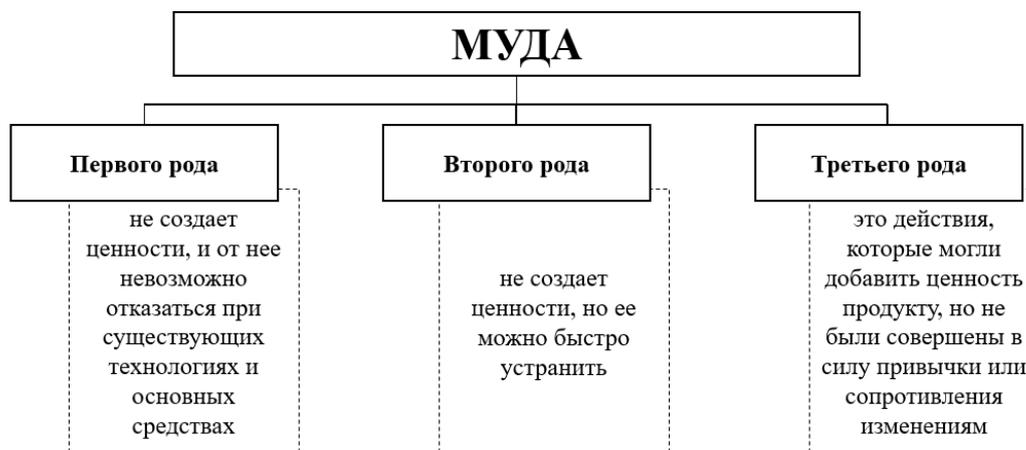


Рис. 1. Классификация Муда (потерь) в бережливом производстве

Дополнительно выделяют еще два вида источников потерь:

- мури (яп. Muri – излишек, неразумность) – перегрузка (сверхурочная работа) сотрудников, рабочих, оборудования или других мощностей по сравнению с расчетной нагрузкой, обычно возникает при работе с повышенной интенсивностью;
- мура (яп. Mura – несоответствие, неравномерность) – неравномерность выполнения операции, например, прерывистый график работ из-за изменения спроса или в результатах процесса.

Тайити Оно установил семь типов потерь (Рис. 2) [1, 5, 7, 10].

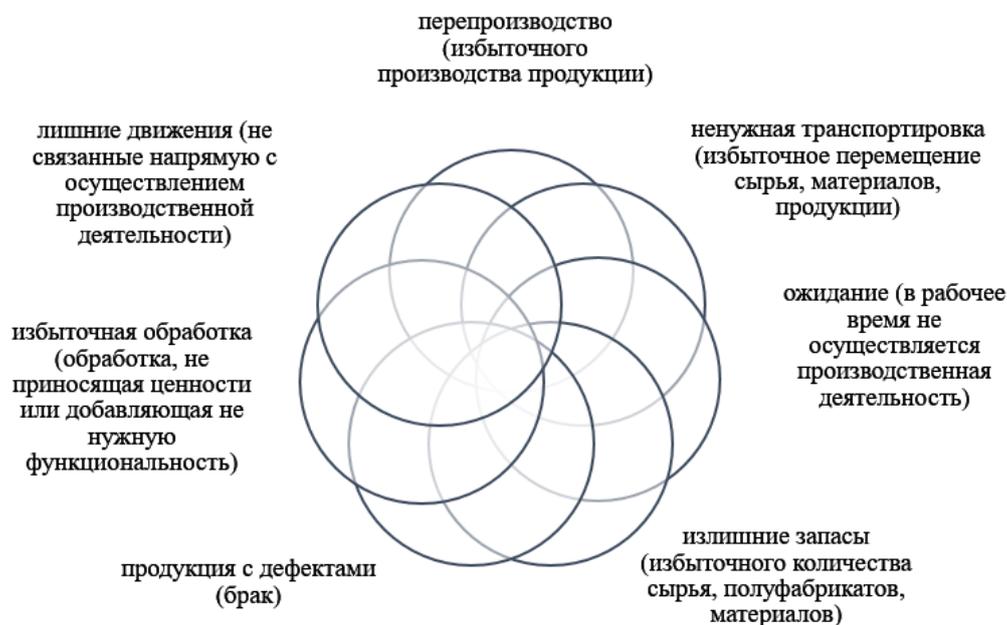


Рис. 2. Типы потерь Тайити Оно [5].

Позже исследователь производственной системы «Тойота» Джеффри Лайкер в книге «Дао Тойота» добавил еще один вид потерь – нереализованный творческий потенциал сотрудников [4, 7]. Неиспользованный человеческий потенциал является основой упущенных возможностей (например, потеря идей, мотивации, креативности). Этот вид потерь сложно поддается оценке, но является ключевым при построении непрерывного процесса совершенствования. Если не используются способности и знания своих сотрудников – это тоже потери. Неиспользованный человеческий потенциал часто является результатом стиля менеджмента, который принижает вклад сотрудников. Развитие навыков обучения у руководителей может быть очень эффективным для роста вклада сотрудников в производство.

Перепроизводство – выполняемая работа, которую никто не заказывал или она производится заранее. Самый опасный вид потерь, так как влечет за собой остальные потери. Например, неэффективные совещания, составление отчетов, которые не используют, изготовление лишних копий, дублирование работы, направления на исследования, результаты которых потом не будут востребованы, назначение ненужных консультаций.

Лишние движения – движения сотрудника, которые не задействованы в полезной работе. Например, перемещения, связанные с неправильным расположением оргтехники в кабинете, поиск информации на компьютере, поиск необходимой документации на столе. При выполнении процесса работник выполняет лишние движения, на которые тратится время. Необходимо организовать рабочее место с удобной расстановкой мебели, максимально приблизить оргтехнику, перейти на электронный документооборот, что позволит максимально сократить или исключить потери, связанные с лишними движениями.

Ненужная транспортировка – это бесполезное перемещение персонала или пациентов в процессе выполнения работы. Транспортировка влияет на время, необходимое для выполнения работы или действия пациента. Перестановка или организация

предоставления какой-либо услуги в удобном месте, может максимально сократить лишние перемещения.

Излишние запасы – часть материалов, нужных, но не используемых в данный момент в работе. Основной причиной формирования большого количества запасов является опасение ненадежности поставщиков материалов, или нерациональное использование запасов (незнание минимального нужного запаса, отсутствие системы управления запасами). Запасы проще всего выразить в виде финансовых потерь: стоимость аренды помещений для хранения, заработная плата работников, необходимых для хранения запасов; замораживание денежных средств, потраченных на приобретение лишних запасов.

Избыточная обработка – подразумевает выполнение большего объема работ, чем необходимо пациентам. Например, возвраты в кабинеты, ввод повторяющейся информации во множестве документов, излишние согласования и т.п.

Ожидание – это время, которое оборудование или персонал проводит в бездействии, т.е. не создавая ценность. Любое ожидание является бесполезной деятельностью (ожидание информации, подписи, материалов и т.д.). Например, ожидание около кабинета, около регистратуры, ожидание нужного документа, ожидание информации, ожидание согласования, ожидание загрузки компьютера и т.д. Ожидание – наиболее частая потеря. В среднем она составляет около 70-80 % от всех потерь. Исключение ожидания даст максимальный эффект при оптимизации процесса.

Переделка / брак – отклонение от нормы или дефект, возникающий в ходе выполнения работы. Например, неправильно составленные документы, неразборчиво заполненные отчетные формы, неправильно поставленный диагноз, неверно назначенные лекарственные препараты и т.д.

Классификация видов потерь применима и к медицинским организациям [4, 11] (Рис. 3):



Рис. 3. Классификация видов потерь, возникающих в медицинских организациях.

Основные потери в процессе оказания медицинской помощи подразделяют на три категории: дефицит информации, дефекты лечебно-диагностического процесса, необоснованное ожидание. Каждому виду потерь в бережливом производстве соответствуют эквивалентные по происхождению и характеру потери в здравоохранении [4] (Табл. 1).

Таблица 1

Виды потерь в здравоохранении и пути устранения

Виды потерь	Эквивалентные потери в системе здравоохранения	Решения
Перепроизводство	<ul style="list-style-type: none"> - нерациональное использование коечного фонда (госпитализации пациентов, которые могли лечиться в амбулаторных условиях); - лабораторные анализы, не используемые в дальнейшем; - дублирование информации. 	<ul style="list-style-type: none"> - использование клинических рекомендаций; - стандартизация; - эффективная клиничко-экспертная работа.
Лишние движения	<ul style="list-style-type: none"> - перемещения персонала, связанные с неоптимальным расположением мебели оборудования, оргтехники в кабинетах, в отделениях, - нерациональное расположение кабинетов в поликлинике; - отсутствие понятных инструкций. 	<ul style="list-style-type: none"> - визуализация расположения отделений; - создание системы навигаторов; - стандарты размещения; - возможность получения информации на сайте организации.
Ненужная транспортировка	<ul style="list-style-type: none"> - транспортировка пациента при отсутствии показаний для госпитализации в стационары; - ложные вызовы; - нарушение маршрутизации пациента; - передача документов через курьера; - перемещения в кабинеты для заседаний. 	<ul style="list-style-type: none"> - телемедицина; - диспетчеризация; - визуализация; - проведение совещаний в дистанционном режиме.
Излишние запасы	<ul style="list-style-type: none"> - излишние запасы медикаментов, расходных материалов; - неполное расходование диагностических средств; - хранение лекарственных и диагностических средств с истекшим сроком годности; - нерешенные проблемы, нерассмотренные документы; - запрос лишней информации для отчетной документации. 	<ul style="list-style-type: none"> - стандартизация процессов закупок и хранения; - внедрение системы 5S; - электронное управление запасами; - сокращение объемов отчетной документации.
Избыточная обработка	<ul style="list-style-type: none"> - перепроверка результатов лабораторных анализов; - назначение малоэффективных лекарственных препаратов или препаратов с недоказанной эффективностью; - полипрагмазия. 	<ul style="list-style-type: none"> - внедрение специализированных информационных систем учета и мониторинга; - использование клинических рекомендаций; - телемедицина.
Ожидание	<ul style="list-style-type: none"> - ожидание в очереди в регистратуре; - ожидание приема врача; - ожидание скорой медицинской помощи; - ожидание высокотехнологичной медицинской помощи; - отсутствие оптимальных систем диспетчеризации (управление очередями и потоками пациентов); - ожидание, связанное с делопроизводством. 	<ul style="list-style-type: none"> - организация call-центра; - маршрутизация; - использование эффективных IT-систем; - упрощение электронных систем записи; - совершенствования работы сайта организации.
Переделка / брак	<ul style="list-style-type: none"> - дефекты медицинской помощи; - непоказанные процедуры; - неправильная кодификация; - нарушение порядков оказания 	<ul style="list-style-type: none"> - стандартизация; - использование клинических рекомендаций, порядков оказания медицинской помощи;

	<ul style="list-style-type: none"> медицинской помощи; - несоблюдение клинических рекомендаций; - ошибки при подготовке отчетов. 	- эффективная система контрольно-экспертной работы.
Нереализованный творческий потенциал сотрудников	<ul style="list-style-type: none"> - потери ценных предложений, идей, - снижение возможностей совершенствования деятельности медицинской организации. 	<ul style="list-style-type: none"> - участие в работе профессиональных сообществ - формирование системы обратной связи, - конкурсы профессионального мастерства, - симуляционное обучение.
Перегрузка при работе с повышенной интенсивностью (мури)	<ul style="list-style-type: none"> - сезонные колебания обращений пациентов в поликлиники и поступления в стационар, - оказание медицинской помощи по неотложным показаниям (пандемия, катастрофы), - повышенная нагрузка при диспансеризации, вакцинации. 	<ul style="list-style-type: none"> - создание алгоритмов деятельности при работе с повышенной нагрузкой, - унификация бланков направлений, - внедрение «экспресс-систем» сдачи анализов и прохождения диагностических обследований.
Неравномерность выполнения операций (мура)	<ul style="list-style-type: none"> - сложность используемых технологий, - изменчивость в стратегии развития организации, - изменение требований со стороны руководства. 	<ul style="list-style-type: none"> - обучение руководства стратегическому планированию, - проведение анализа деятельности медицинской организации.

Инструменты бережливого производства

Многие классические методы бережливого производства по анализу проблем получили большое распространение в концепциях контроля качества производственных процессов [12, 13]. В литературе сегодня можно встретить описание до шестидесяти различных методов бережливого производства, которые рассматриваются как систематизированные действия, необходимые для достижения определенной цели [10]. Под инструментом в методологии бережливого производства понимают вспомогательное средство, направленное на решение определенной задачи [14, 15].

Экспертами рабочей группы ведущих предприятий Российской Федерации в области внедрения lean-технологий (государственная корпорация «Росатом», ОАО «РЖД», ПАО «КАМАЗ», «Группа ГАЗ» и др.) в 2015 году были выделены восемь основных методов, включенных в ГОСТ Р 56407–2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты»: стандартизация работы, организация рабочего пространства, картирование потока создания ценности, быстрая переналадка, защита от непреднамеренных ошибок; канбан, всеобщее обслуживание оборудования; визуализация [9].

Стандартизация работы – точное описание порядка, действий, правил осуществления деятельности, включает определение времени выполнения отдельных операций, их последовательности и необходимого уровня запасов. Область стандартизации в здравоохранении включает самые разные аспекты деятельности: процессы (тактические планы, рабочие процедуры, стандарты описания порядков действия и др.); рабочие места (организация рабочего пространства, планировка помещений и др.); документы (бланки, чек-листы, шаблоны и др.); коммуникации (регламенты докладов, правила поведения, общения и др.), виды визуализации (сигнальные системы, информационные стенды и др.) [9, 16]. Обязательным этапом стандартизации процессов в бережливом производстве является определение времени такта (расчётное время производства одной единицы продукции или услуги, основанное на общем доступном времени и на необходимом количестве единиц продукции или услуги) и времени цикла (фактическое время производства единицы продукции или услуги в соответствии с текущим состоянием процесса).

5С (5S) – метод организации рабочего пространства, основанный на пяти взаимосвязанных принципах с целью выявления, сокращения потерь [16]. Каждый принцип 5С представляет собой этап реализации метода: сортировка, самоорганизация (соблюдение порядка), систематическая уборка (содержание в чистоте), стандартизация и совершенствование. В основе оригинального названия метода лежит правило первых букв названий на японском языке: seiri, seiton, seiso, seiketsu и shitsuke. Организация рабочего пространства в медицинских организациях по системе 5С должна способствовать оказанию медицинской помощи в минимальные сроки с минимальными затратами и с максимальным качеством.

Картирование потока создания ценности (Value Stream Mapping, VSM) – визуальное представление материальных и информационных потоков процесса по созданию конечного продукта, услуги [4, 9, 16]. В концепции бережливого производства картирование является «золотым стандартом» изучения и оценки процессов. Картирование потока создания ценности даёт возможность визуализировать уязвимые места и на основе анализа выявлять все нерациональные действия. Метод демонстрирует проблемы в процессе и связь между ними, а также предоставляет информацию для принятия управленческих решений и разработки плана модернизации. Выделяют карты потока создания ценности текущего, целевого и идеального состояния. При картировании потока создания ценности могут использоваться анкетирование, хронометраж, нормирование, диаграмма спагетти, фото- и видеофиксация и др.

Быстрая переналадка (SMED, англ. single minute exchange of dies – быстрая смена пресс-форм) – настройка и переналадка оборудования для перехода от одного процесса к другому в максимально короткие сроки [9, 18]. Использование SMED предполагает разделение операций, совершаемых при переналадке, на внутренние и внешние, а также на те, которые необходимо сделать до, во время и после остановки оборудования. Внутренние операции процесса проводятся на остановленном оборудовании, подлежащем наладке, а внешние выполняются во время работы оборудования. Приоритетная цель SMED является в максимальном переводе внутренних операций во внешние, в сокращении количества внутренних и внешних операций. Метод SMED приводит к ограничению продолжительности проведения медицинских манипуляций, уменьшению занятых оборудованием помещений, улучшению производства за счет сокращения работы, не добавляющей ценности, риска травматизации персонала, вероятности порчи медицинских изделий, уменьшению количества неправильной наладки и пробных запусков оборудования и т. д.

Защита от непреднамеренных ошибок («пока-ёкэ», с японского рока-уоке – защита от ошибки, «бака-уоке» – защита от дурака) – метод организации процесса с минимизацией риска совершения ошибок за счёт применения программных, организационных и инженерных приспособлений [19]. В основе метода – создание программ, изделий, процессов так, чтобы вероятные ошибки (невнимательность, случайная перестановка, перепутывание, ложная интерпретация, заблуждение или незнание) можно было выявить и устранить до того, как они перерастут в ошибки. Защита от непреднамеренных дефектов может быть внедрена на разных этапах процесса с помощью различных способов и инструментов: андона, маркировки, трафаретов, двойного контроля и др.

Канбан (kanban, с японского – вывеска, рекламный щит) – метод организации процесса производства, снабжения, транспортировки позволяющий реализовать принцип «точно в срок» или «точно вовремя» (Just-in-Time) [4, 7, 9]. Это способ «вытягивания» материальных потоков в медицинских организациях, когда все необходимые для оказания медицинской помощи средства и предметы (бланки, канцелярские принадлежности, медикаменты, перевязочный материалы и т. п.) будут поставляться в нужном количестве в нужное место и к назначенному сроку. Для внедрения метода канбан необходимы следующие условия: сбалансированность производства, логистика запасов, нормирование и стандартизация работ, сокращение времени переналадки оборудования, организация рабочих мест, активность сотрудников, контроль качества продукции на рабочих местах. Применение

метода канбан сокращает избыточные запасы в основных, административных, хозяйственных, технических помещениях медицинской организации. Этого можно достичь за счет формирования своевременной и содержательной информации относительно потребности в тех или иных действиях сотрудников или материальных предметах.

Всеобщее обслуживание оборудования (Total Productive Maintenance, TPM) – метод, направленный на повышение эффективности применения оборудования на протяжении всего срока его использования за счёт предупреждения и устранения потерь [20]. Смысл заключается в обеспечении высокой надёжности оборудования при эффективных затратах. Основой TPM является вовлечение в процесс обслуживания оборудования всего персонала медицинской организации, а не только соответствующих профильных специалистов. Основные направления работы по внедрению TPM предполагают совершенствование деятельности оборудования; самостоятельное его обслуживание операторами; создание системы благоприятной окружающей среды, безопасных условий труда; совершенствование транспортных и поддерживающих процессов управления оборудованием; непрерывное повышение квалификации сотрудников медицинской организации по работе с оборудованием [21].

Визуализация – представление в наглядной форме информации для оптимального зрительного восприятия и принятия правильного решения. Визуализация является уникальным методом бережливого производства. Зрительное восприятие информации позволяет принимать быстрые и верные решения. Принятие визуализации в качестве базового принципа свидетельствует о широких возможностях зрительного представления информации в медицине. Продуктом внедрения стандартизации работы, SMED и TPM в организации будут являться локальные нормативные акты, оформленные в виде визуализированных стандартов. В методе 5С на обязательном четвёртом шаге необходимо создать стандарт рабочего места, а в качестве оценки внедрения может выступать визуальный приём «было – стало». Также результатом визуализации полностью является Картирование потока создания ценности. К инструментам метода защиты от непреднамеренных ошибок относятся трафареты, маркировка и андон. Невозможна реализация метода канбан без системы наглядных карточек. Классическими способами визуализации в lean-технологии используются цветовое кодирование, маркировка, разметка, информационные стенды [7, 16, 21]. Особое внимание придается зрительному восприятию навигации в медицинских организациях. Разнообразные графические, цветовые и другие обозначения используются в навигационных указателях. Система навигации является эффективным инструментом устранения некоторых потерь.

Таким образом, инструменты и методы бережливого производства на практике показывают эффективность данной концепции. Высокая результативность подходов в производственной сфере и сфере обслуживания населения определяет перспективность использования технологии бережливого производства в системе здравоохранения с целью повышения эффективности медицинской помощи, рационального использования ресурсов, а также обеспечения доступности и качества медицинской помощи для пациентов. В Забайкальском крае с целью обучения сотрудников медицинских организаций философии бережливого производства и эффективного внедрения бережливых технологий в здравоохранение функционирует Центр бережливых технологий на базе ФГБОУ ВО «Читинская медицинская академия» при взаимодействии с Региональным центром развития первичной медико-санитарной помощи Министерства здравоохранения Забайкальского края [22]. Освоение концепции, принципов, методов и инструментов бережливого производства позволит наиболее эффективно достичь улучшения 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 – Романова Е.Н., Бобрович В.В.

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

Написание текста – Романова Е.Н., Бобрович В.В.

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

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

Долевое участие каждого автора:

Романова Е.В. – 25 %

Бобрович В.В. – 25 %

Евстафьева Ю.В. – 25 %

Андреева Е.Н. – 25 %

Список литературы:

1. Баранкина Т.А., Фетисов А.О., Якименко О.Н., Евсюков А.А. Процесс-ориентированное и проектное управление как инструменты повышения эффективности работы государственной организации здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2021. 1. 15-23.
2. Кукурика А.В. Кадровая политика в учреждении здравоохранения как фактор повышения эффективности управления. Исследования в практике и медицине. 2021. 1(8). 109-117.
3. Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». 2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/proekt-berezhlivaya-poliklinika/obuchayuschaya-informatsiya> (Дата обращения: 01 февраля 2022)
4. Эффективное использование ресурсов. Бережливое здравоохранение : учеб. пособие / сост. : С. Г. Ахмерова, Г. Х. Ахмадуллина, В. В. Викторов, Р. Я. Нагаев, А. С. Рахимкулов, О. В. Романова – Уфа : Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. 81.
5. Тайити Оно. Производственная система в Toyota: Уходя от массового производства. – 2-е изд. – М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006.
6. Сингео Синго. Изучение производственной системы Тойоты с точки зрения организации производства. – М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006.
7. Майкл Вейдер. Инструменты бережливого производства. Карманное руководство по практике применения Lean. Москва. 2017. 116.
8. Chiarini A., Vaccarani C., Mascherpa V. Lean production, Toyota Production System and Kaizen philosophy: A conceptual analysis from the perspective of Zen Buddhism. The TQM Journal. 2018. 30(4). 425-438.
9. Курмангулов А.А., Брынза Н.С, Исакова Д.Н., Решетников Ю.С. Основные методы и инструменты бережливого производства в здравоохранении. Вестник Ивановской медицинской академии. 2020. 25(2). 44-50.
10. Кузнецова Н. Н. Основные принципы системы бережливого производства. . E-Scio. – 2017. 3(6). 15–23.
11. Протасова Л.М., Масунов В.М., Бойков В.А., Деев И.А., Кобякова О.С., Суворова Т.А., Шибалков И.П., Шнайдер Г.В. Опыт внедрения технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик. Социальные аспекты здоровья населения. 2019. 65(4). 1
12. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н. [и др.] Возможности визуализации в качестве бережливого метода в управлении медицинскими организациями. Медицинский вестник Юга России. 2019. 10(1). 6-12.
13. Митрофанова А.С., Ультан С.И. Бережливое производство как современная концепция управления: философия, принципы, инструменты. Потенциал российской экономики и инновационные пути его реализации : материалы международной научно-практической конференции. Омск, 2018. 364-369.

14. Chan S.W., Ismail F., Ahmad M.F. [et al.] Factors and Barriers Influencing Lean Production System Adoption in Manufacturing Industries. *International Journal of Supply Chain Management*. 2019. 8(2). 939.
15. Карасев Д.А., Щерба Т.А. Сравнительная характеристика подходов к концепции бережливого производства. Методы и инструменты бережливого производства. *Вестник молодежной науки*. 2016. 1(3). 13.
16. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Шевелева О.Е. [и др.] Требования к организации рабочего места медицинского персонала при внедрении метода 5S бережливого производства. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2019. 24(1). 42-46.
17. Henrique D.B., Freitas R.A., Filho M.G., Esposto K. A new value stream mapping approach for healthcare environments. *Production Planning & Control*. 2015. 27(1). 1-25. 17.
18. Al-Akel Karam, Marian Liviu, Veres Cristina, Horea Radu. The contribution of lean manufacturing tools to changeover time decrease in the pharmaceutical industry. *A SMED project Procedia Manufacturing*. 2018. 22. 886-892.
19. Kumar S., Luthra S., Haleem A., Garg D. Qualitative analysis of drivers of Poka-Yoke in small and medium enterprises of Indian automobile sector. *International Journal of Process Management and Benchmarking*. 2019. 9(2). 232-249.
20. Nallusamy S. Enhancement of productivity and efficiency of CNC machines in a small scale industry using total productive maintenance. *International Journal of Engineering Research in Africa*. Trans Tech Publications Ltd. 2016. 25. 119-126.
21. Шехтман А.Ю., Васильева С.Е., Крайнева Р.К., Корнеева Е.Н. Современные подходы к организации производства. *Вестник Волжского университета им. В.Н. Татищева*. 2018. 2(1). 183-191.
22. Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В. Технологии бережливого производства в системе здравоохранения. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022. 1. 27-34. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 26.05.2022).

References:

1. Barankina T.A., Fetisov A.O., Jakimenko O.N., Evsjukov A.A. Process-oriented and project management as tools for improving the efficiency of the public health organization. *Menedzher zdravooohraneniya*. 2021. 1. 15-23. in Russian.
2. Kukurika A.V. Personnel policy in a healthcare institution as a factor in improving management efficiency. *Issledovaniya v praktike i medicine*. 2021. 1(8). 109-117. in Russian.
3. Federal project "Development of the primary health care system". 2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/proekt-berezhlivaya-poliklinika/obuchayuschaya-informatsiya> (Data obrashheniya: 01 fevralja 2022). in Russian.
4. Efficient use of resources. *Lean Healthcare: A Study Guide*. Comp.: S.G. Ahmerova, G.H. Ahmadullina, V.V. Viktorov, R. Ja. Nagaev, A. S. Rahimkulov, O.V. Romanova – Ufa : Izd-vo FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018. 81. in Russian.
5. Tajiti Ono. *The production system at Toyota: Moving away from mass production*. 2nd ed. Moscow : Institute for Comprehensive Strategic Studies, 2006. in Russian.
6. Singeo Singo. *Study of the Toyota production system from the point of view of the organization of production*. Moscow : Institute for Comprehensive Strategic Studies. 2006. in Russian.
7. Majkl Vejder. *Lean manufacturing tools. Pocket Guide to Practice*. Moscow. 2017. 116. in Russian.
8. Chiarini A., Baccarani C., Mascherpa V. Lean production, Toyota Production System and Kaizen philosophy: A conceptual analysis from the perspective of Zen Buddhism. *The TQM Journal*. 2018. 30(4). 425-438.
9. Kurmangulov A.A., Brynza N.S, Isakova D.N. Basic methods and tools of lean manufacturing in healthcare. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2020. 25(2). 44-50. in Russian.
10. Kuznecova N.N. Basic principles of the lean manufacturing system. *E-Scio*. 2017. 3(6). 15–23. in Russian.

11. Experience in implementing lean manufacturing technologies in healthcare: a review of best practices. *Social aspects of public health*. 2019.65(4). 1. in Russian.
12. Kurmangulov A. A., Reshetnikova Ju. S., Bagirov R.N. [et al.] Opportunities of visualization as a lean method in the management of medical organizations. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2019. 10(1). 6-12. in Russian.
13. Mitrofanova A.S., Ul'tan S.I. Lean production as a modern management concept: philosophy, principles, tools. The potential of the Russian economy and innovative ways of its implementation: materials of the international scientific and practical conference. Omsk. 2018. 364–369. in Russian.
14. Chan S.W., Ismail F., Ahmad M.F. [et al.] Factors and Barriers Influencing Lean Production System Adoption in Manufacturing Industries. *International Journal of Supply Chain Management*. 2019. 8(2). 939.
15. Karasev D.A., Shherba T.A. Comparative characteristics of approaches to the concept of lean production. *Methods and tools of lean manufacturing*. *Vestnik molodezhnoj nauki*. 2016. 1(3). 13. in Russian.
16. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Ju.S., Sheveleva O.E. [et al.] Requirements for the organization of the workplace of medical personnel when implementing the 5S method of lean production. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2019. 24(1). 42-46. in Russian.
17. Henrique D.B., Freitas R.A., Filho M.G., Esposto K. A new value stream mapping approach for healthcare environments. *Production Planning & Control*. 2015. 27(1). 1-25. 17.
18. Al-Akel Karam, Marian Liviu, Veres Cristina, Horea Radu. The contribution of lean manufacturing tools to changeover time decrease in the pharmaceutical industry. A SMED project *Procedia Manufacturing*. 2018. 22. 886-892.
19. Kumar S., Luthra S., Haleem A., Garg D. Qualitative analysis of drivers of Poka-Yoke in small and medium enterprises of Indian automobile sector. *International Journal of Process Management and Benchmarking*. 2019. 9(2). 232-249.
20. Nallusamy S. Enhancement of productivity and efficiency of CNC machines in a small scale industry using total productive maintenance. *International Journal of Engineering Research in Africa*. Trans Tech Publications Ltd. 2016. 25. 119-126.
21. Shekhtman A.Yu., Vasilyeva S.E., Kraineva R.K., Korneeva E.N. Modern approaches to the organization of production. *Bulletin of the Volga University named after V.N. Tatishchev*. 2018. 2(1). 183–191. in Russian.
22. Bobrovich V.V., Evstafieva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V. Lean manufacturing technologies in the healthcare system. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2022. 1. 27-34. URL: <http://zabmedvestnik.ru> (data obrashhenija: 26.05.2022). in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_64

УДК 616.127-008.4-053.2:615.8

Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомолова И.К.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА
ПРИ COVID - 19 У ДЕТЕЙ: ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ,
ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ**

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

Резюме. Учитывая имеющиеся знания о поражении сердца при новой коронавирусной инфекции у детей, остается множество пробелов и уязвимых мест, которые могут послужить возникновению новых проблем или обострению старых. Поскольку заболевание относительно молодое, требуется еще много времени для полноценного изучения его характеристик. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей дают возможность задуматься о влиянии на дальнейшее развитие детского организма. Мировое врачебное сообщество на данном этапе развития заболевания собирает приобретенный опыт воедино и способствует в разработке новых методов лечения и реабилитации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения, дети, реабилитация

Oparina A.G., Dolina A.B., Bogomolova I.K.

**CHARACTERISTICS OF MYOCARDIAL DAMAGE DURING COVID-19 IN CHILDREN:
REMOTE CONSEQUENCES, REHABILITATION APPROACHES**

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

Abstract. Taking into account the existing knowledge about heart damage in the case of a new coronavirus infection in children, there are many gaps and vulnerabilities that can cause new problems or exacerbate old ones. Since the disease is relatively young, it takes a lot of time to fully study its characteristics. Complications from the cardiovascular system in children give an opportunity to think about the impact on the further development of the child's body. The world medical community at this stage of the development of the disease gathers the acquired experience together and contributes to the development of new methods of treatment and rehabilitation.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular complications, children, rehabilitation.

Коронавирус, как возбудитель сезонной вирусной инфекции, давно знаком отечественным и зарубежным педиатрам. Согласно литературе, в своей практике детские врачи не часто сталкиваются с легким течением заболеваний, вызванных данным вирусом. Чаще всего часть поражения сезонной коронавирусной инфекцией может через некоторое время манифестировать в определенного рода заболевание, например, в синдром Кавасаки [1]. В основном, это касается альфа-коронавирусов группы 1 (HCoV-229E, HCoV-NL63) или бета-коронавирусов группы 2 линии А (HCoV-OC43, HCoV-NKU1). В зарубежной литературе конца XX – начала XXI века неоднократно описаны случаи поражения данными вирусами и детей, и взрослых. Например, в 1960 году имела место публикация, в которой рассказывается о ребенке из Великобритании, имеющего все симптомы острой респираторной инфекции. У этого мальчика выделен альфа-коронавирус группы 1, сначала описанный как изолят В814, но затем определенный как HCoV-229E. Почти через половину столетия в Нидерландах появилась статья о клиническом проявлении бронхиолита у детей 7-8 месяцев, вызванного коронавирусом HCoV-NL63 также из подгруппы альфа-коронавирусов группы 1 [2].

До начала XXI века мир не мог представить, какую опасность представляют собой коронавирусы для взрослых и детей. Именно тогда в новостных лентах появилось понятие «атипичная пневмония». Более точно своеобразие болезни отражает принятое во всем мире обозначение "тяжелый острый респираторный синдром" (ТОРС) и его английский синоним

"Severe Acute Respiratory Syndrome" (SARS). Вспышка такой пневмонии вызвала эпидемию в 2002-2003 годах (01.11.2002–31.07.2003), а летальность по всему миру составила 9,6 % [3]. Этот случай кардинально поменял мнение о коронавирусе как о неопасном и заставил мировое научное сообщество пересмотреть свои взгляды. Полным подтверждением тому стал описанный летальный исход от тяжелого респираторного заболевания в городе Джидда Саудовской Аравии в июне 2012 года [4]. Неопознанный до того момента коронавирус MERS-CoV, выделенный от этого пациента, оказался схожим с коронавирусом тяжёлого респираторного синдрома (SARS-CoV) [4]. Поэтому по многим источникам литературы данную пандемию называют «третьим приходом» одной из самых опасных инфекций мира.

В конце декабря 2019 года несколько медицинских учреждений в Ухане (провинция Хубэй, Китай) сообщили о наличии пациентов с пневмонией неизвестной этиологии. Согласно ретроспективному исследованию, начало первого известного случая датируется 8 декабря 2019 года. 31 декабря 2019 года Национальная комиссия здравоохранения Уханя уведомила общественность и проинформировала ВОЗ о вспышке пневмонии с неустановленной причиной [5].

Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 г. объявила о COVID-19 как чрезвычайной ситуации в здравоохранении [6]. 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов назвал новый коронавирус «SARS-CoV-2», а ВОЗ – болезнь «COVID-19».

Несмотря на незамедлительно принятые меры по снижению распространения COVID-19, распространение нового вируса набирало обороты и к концу февраля 2020 года достигло международных масштабов. По данным приборной панели мониторинга COVID-19, созданной центром системных наук и инженерии (CSSE) при Университете Джона Хопкинса (JHU), по состоянию на 05 июня 2022 года 216 стран и регионов всех континентов сообщили более чем о 531 миллионе случаев COVID-19, а число умерших превысило 6,2 млн [7].

Коронавирус, семейство Coronaviridae, состоит из спирального капсида и одноцепочечного генома РНК длиной 100–120 нм. Это семейство вирусов включает четыре различных рода: α , β , γ и δ . SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, принадлежит к роду β и считается зоонозным патогеном, который может поражать различные виды. Геном SARS-CoV-2 содержит пять основных последовательностей нуклеотидов открытого считывания, которые кодируют первичные структурные белки: мембрану (M), оболочку (E), нуклеокапсид (N) и шип (S) [8]. Белок M содержит трансмембранные домены, которые связываются с нуклеокапсидом, помогая сформировать вирус. Белок E участвует в сборке вируса, обуславливая патогенез заболевания. N белок выполняет функцию присоединения и сборки генома вирусной РНК к длинной спиральной структуре нуклеокапсида или матрице рибонуклеопротеида [8]. На молекулярном уровне взаимодействие вируса с клеткой начинается со связывания S белка с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и последующего соединения мембраны вируса с мембраной клетки-хозяина [9]. Исследования показали, что ACE2, в основном, сосредоточен на поверхности эндотелия и эпителиальных клетках слизистой оболочки носовой и ротовой полости, легких и кишечного тракта. Известно, что ACE2 экспрессируются в различных органах, поэтому инвазия коронавируса в клетку зависит от экспрессии ACE2 и протеаз. Попадание вируса в эндотелий инициирует процессы трансляции, репликации и непосредственного повреждения эндотелиальных клеток, вызывая их апоптоз [10].

Эндотелиальные клетки, выстилая внутреннюю клеточную оболочку артерий, вен и капилляров, находятся в непосредственном контакте с кровью как сосудистый защитный барьер между кровью и органами. Сосудистый эндотелиальный гликокаликс на просветной поверхности всех эндотелиальных клеток играет важную роль в регулировании свертывания крови, воспаления, транскапиллярного потока и микрососудистой проницаемости [9]. Контроль проницаемости сосудов является одной из главных функций эндотелия в поддержании физиологического гомеостаза. В физиологических условиях эндотелиальные «ворота» поддерживают целостность сосудов, избирательно регулируя проницаемость эндотелия. VE-кадгерин, известный как «хранитель целостности эндотелия», играет важную

роль в поддержании целостности эндотелиального барьера. Согласно научной литературе, нарушение гомеостаза, выделение и разрушение эндотелиального гликокаликса сосудов происходит в условиях клеточного стресса вследствие различных причин: ишемии, реперфузионного повреждения, наличия эндотоксинов, медиаторов воспаления, предсердного натрийуретического пептида, избыточных активных форм кислорода, гипергликемии и др. [9].

В контексте инфекции, вызванной SARS-CoV-2 стимуляция IL-1 может снижать уровень VE-кадгерина и, таким образом, влиять на целостность эндотелия, приводя к повышению проницаемости капилляров. Кроме того, попадание SARS-CoV-2 через ACE2 вызывает снижение экспрессии связанного с мембраной ACE2, что, в свою очередь, косвенно активирует калликреин-кининовую систему и, в конечном итоге, приводит к увеличению проницаемости сосудов. Повышенная проницаемость сосудов может способствовать накоплению жидкостей, белков и различных воспалительных факторов в альвеолярном пространстве, нарушая функцию оксигенации [9].

Эндотелиальные клетки участвуют во всех физиологических процессах, контролируя текучесть крови, активацию лейкоцитов, агрегацию и адгезию тромбоцитов. Дисфункция органов при вирусных инфекциях тесно связана с дисфункцией эндотелия – ключевым звеном развития различных патологических процессов, в том числе и сердечно-сосудистых нарушений и ассоциированных заболеваний [11]. Многолетние исследования сосредоточены на выявлении сигнальных процессов, позволяющих предотвращать и контролировать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в которых эндотелий играет важную роль [10, 11].

Говоря о нарушении функции эндотелия в контексте новой коронавирусной инфекции, стоит упомянуть об эндотелиальном гликокаликсе – клеточном слое аминогликанов, протеогликанов, гликопротеинов, который покрывает поверхность эндотелия сосудов. Нормальное функционирование гликокаликса обеспечивает адекватную проницаемость макро- и микромолекул, активирует фибринолиз, подавляет агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов [12]. Исходя из этого, любое нарушение целостности данного слоя приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, тем самым, способствуя распространению воспаления и нарастанию дисфункции эндотелия [12].

У большинства пациентов с COVID-19 проявляется легкая симптоматика заболевания, но имеется когорта пациентов, у которых стремительно развиваются тяжелые осложнения. В начале пандемии все исследования и клинические наблюдения новой коронавирусной инфекции в начале пандемии посвящены поражению дыхательной системы. Позже ученые разных стран мира стали заострять внимание на том, что в клиническом течении новой коронавирусной инфекции задействованы другие органы и системы, к примеру, сердечно-сосудистая система. Кроме того, помимо острой системной воспалительной реакции, стали накапливаться доказательства прямого воздействия SARS-CoV-2 на миокард и другие органы, что может иметь долгосрочные последствия для отдельных лиц [13].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений отмечается у взрослых с COVID-19 - инфекцией: на повреждение миокарда указывают резкое повышение уровня тропонина и остро развившаяся сердечная недостаточность вплоть до внезапной остановки сердца. Типичными проявлениями кардиоваскулярного осложнения у взрослых являются аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), повышение уровней тропонина, натрийуретического пептида и креатинфосфокиназы-MB, сердечная недостаточность, эмболии легочной артерии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. В начале эпидемии осложнения связывали с коморбидными состояниями, в первую очередь, ишемической болезнью сердца. Однако, в одном из госпиталей Уханя среди 187 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 обнаружено, что летальность в группе больных с повышением уровня тропонина Т без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний составила 37,5 % против 7,62 % у лиц с нормальным содержанием тропонина - Т без предшествующих заболеваний сердца [3].

Данный факт позволяет предполагать развитие миокардита в качестве причины кардиоваскулярных расстройств. Но, несмотря на явные и многочисленные свидетельства тяжести кардиальных повреждений, клинические и патоморфологические описания миокардита у взрослых в литературе немногочисленны [3, 14].

Заставляет задуматься опубликованное в 2020 году сообщение об увеличении частоты внезапной сердечной смерти за период пандемии COVID-19 в 3 раза относительно аналогичного периода 2019 года [14]. Описанные данные указывают на вероятное субклиническое поражение сердца у погибших, потенциально связанное с COVID-19, патогенез которого до настоящего времени не уточнен. Аутопсийные находки среди умерших от COVID-19 взрослых пациентов показали, что у 16 из 39 (41%) вирус размножается в миокарде, но воспалительная клеточная инфильтрация при этом отсутствует, что мешает назвать этот процесс истинным миокардитом [15].

В 2020 году группа профессоров Великобритании опубликовала первые долгосрочные наблюдения за людьми, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию. Через 3 месяца после выписки из стационара у наблюдаемой группы присутствовали нарушения со стороны сердечно-сосудистой систем (32 % случаев: миокардит у 11 %; систолическая дисфункция у 23 %) и дыхательной (33 %) [16].

Через год, в марте 2021 года, докторами из Великобритании, опубликовано ретроспективное когортное исследование большого количества людей. Согласно полученным данным, треть лиц, выписанных из больницы после COVID-19, повторно госпитализированы. Повторная госпитализация вызвана изменением показателей со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной (сахарный диабет) систем. Стоит отметить, что во время острого периода инфекции данные пациенты имели низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [17].

Длительный COVID имеет весомое значение для общественного здравоохранения с точки зрения выявления и последующего лечения болезней с использованием ресурсов здравоохранения. В течение последних двух лет группа ученых из Великобритании стремились валидизировать алгоритм прогнозирования риска для оценки исходов смертности от COVID-19 у взрослых в Англии и назвали его калькулятор Covid (QCovid). Согласно QCovid осложнения со стороны сердца разделены на несколько распространенных нозологий: легочную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, мерцательную аритмию, застойную сердечную недостаточность, венозную тромбоэмболию, заболевания периферических сосудов. В общей когорте сердечно-сосудистых заболеваний их количество составило 3630825 человек, т.е. 10 % от всех исследуемых больных и находится в лидерах вместе с дыхательными нарушениями, диабетом и хронической болезнью почек [18].

Тем самым, многочисленные исследования и результаты свидетельствуют о наличии повреждений сосудов и тромботических осложнений многих органов, таких как острый ишемический или геморрагический инсульт, поражение миокарда, печени, почек, кишечника. В ряде исследований установлено, что воспалительные процессы, нарушения свертывания крови и тромбоз микрососудов усугубляют легочные и внелегочные проявления COVID-19 [18-20].

Касаемо детской популяции, стоит отметить, что количество информации в русской и зарубежной литературе ограничено и находится в данный момент на стадии изучения. Связано это с тем, что инфекция COVID-19 по сравнению со взрослыми, у большинства детей протекает бессимптомно или с минимально выраженными проявлениями. В первые месяцы пандемии считалось, что серьезные проблемы возникают лишь у небольшой части детей при условии наличия каких-либо сопутствующих заболеваний. В момент пика заболеваемости коронавирусной инфекцией (январь-февраль 2020 г.) в Уханьском госпитале, где лечились 1321 ребенок с COVID-19, зарегистрирован первый смертельный исход у ребенка 10 мес., при явлениях инвагинации и полиорганной недостаточности [21].

Относительно детского населения несколько месяцев после начала пандемии ситуация оставалась спокойной, массового заболевания у детей не наблюдалось. И вот 27

апреля 2020 года от Общества педиатров-реаниматологов Великобритании поступило ошеломляющее заявление PICS Statement о возрастании числа зарегистрированных случаев новой формы мультисистемного воспалительного заболевания. Болезнь протекала как синдром токсического шока и атипичная болезнь Кавасаки (с болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и поражением сердца). Пациенты имели высокие уровни СРБ, ферритина, тропонина, proBNP и числа эритроцитов, а также изменения в коронарных артериях [22].

Клинические проявления COVID-19 у детей перекликаются со многими другими вирусными инфекциями. Чаще всего наблюдаются легкие респираторно-катаральные проявления, которые могут прогрессировать до потенциально смертельного острого респираторного дистресс-синдрома, молниеносной пневмонии и полиорганной недостаточности. Основной мишенью для SARS-CoV-2, аналогично взрослым, являются дыхательные пути, но вирус может влиять на сердечно-сосудистую систему, вызывая увеличение заболеваемости и риск осложнений у ранее здоровых пациентов. Анатомо-физиологические особенности детского организма предрасполагают к повреждению миокарда, вызванного массой механизмов [23].

Следует отметить, что у детей активность рецептора ACE2 снижена, что обуславливает легкость течения COVID-19. Однако установлено, что активность рецепторов ACE2 повышается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких или гипертонией, что может частично объяснить более серьезное заболевание у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких и сердца [23]. У детей грудного и младшего школьного возраста возможность подвергнуться заражению COVID-19 ниже, чем у взрослых. Связано это с тем, что дети реже проводят время на свежем воздухе и не совершают частых международных поездок, что, в свою очередь, снижает вероятность заражения. Дети подвергаются меньшему воздействию воздушных токсинов, таких как сигаретный дым и загрязненный окружающий воздух – факторов, которые могут повлиять на целостность эпителиальных клеток человека [24]. По сравнению со взрослыми дети имеют намного меньше сопутствующих заболеваний. Как правило, большинство детей с инфекцией COVID-19 в виду своего юного возраста абсолютно здоровы. Дети подвержены широкому спектру вирусных заболеваний, поэтому присутствие других вирусов может ограничить заражение COVID-19 конкурентным механизмом. Кроме того, уже образующиеся антитела в ответ на воздействие других вирусов обеспечивают частичную защитную реакцию [24].

У детей секреция провоспалительных цитокинов ниже, чем у взрослых [26]. Это может означать, что воспалительная реакция у взрослых более яркая и бурная, в связи с чем один и тот же вирус, одно и то же поражение у детей и взрослых проявляется абсолютно по-разному. Не стоит забывать и про сам иммунный ответ. Врожденный иммунитет у детей начинает действовать намного раньше, чем приобретенный и может служить поводом для предотвращения серьезного заболевания. Естественная инволюция тимуса со временем приводит к снижению циркулирующих наивных Т-клеток. Из-за этого естественно протекающего процесса иммунная система взрослых менее способна к адаптации, чем у детей [25].

Повреждение миокарда может быть результатом снижения оксигенации крови ввиду тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома и системной гипотензии с гипоперфузией миокарда. Эти процессы в сочетании с повышенной потребностью в кислороде миокардом могут привести к гипоксии и некрозу кардиомиоцитов. Не стоит забывать и о том, что системное воспаление организма вызывает эндотелиальную дисфункцию и, соответственно, повышает прокоагулянтную активность крови, что дополнительно способствует образованию микротромбов в сосудах разного калибра [26].

Любое заболевание требует соответствующего лечения. И здесь встает вопрос о кардиотоксичности препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции. Конечно, это касается более тяжелых форм течения инфекции, ведь спектр и вид применяемых

лекарственных средств у них значительно выше и имеют больше побочных эффектов. Препараты, доступные для лечения COVID-19, могут вызвать дисфункцию миокарда, тяжелую системную гипотензию, удлинение QT с желудочковой аритмией и AV-блокадой [26].

Сталкиваясь с тяжелым течением COVID-19 у детей, мы не раз слышали о применении искусственной вентиляции легких и назначении инотропных препаратов, способствующих вызывать осложнения со стороны сердца, таких как снижение сердечного выброса из-за уменьшения венозного возврата в правое предсердие, развитие дисфункции правого желудочка и нарушение эластичности левого желудочка. Повышенная постнагрузка правого желудочка из-за поражения респираторного тракта может быть усугублена искусственной вентиляцией легких с жесткими параметрами, что приводит к сердечной недостаточности и последующему повреждению миокарда. Инотропные препараты могут спровоцировать повышение потребления метаболитов и кислорода в состоянии гипоксии [27].

И последнее, что нужно отметить, это возможное наличие сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы. Смертность от болезней органов кровообращения уже несколько лет занимает одну из лидирующих позиции среди детского населения. Наибольший пик смертности приходится на сезонные вирусные инфекции, и вполне резонно предположить, что как только такие больные инфицируются SARS-CoV-2, то вероятность неблагоприятного течения и неутешительного прогноза заболеваниякратно возрастает [28].

Таким образом, сердечно-сосудистое поражение становится одним из наиболее значительных и опасных для жизни осложнений инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у детей. Следует отметить, что в 2020 году на пике заболеваемости новой коронавирусной инфекции среди детей в Европе, в детском отделении интенсивной терапии (Pediatric intensive care unit – PICU) в Испании проведено многоцентровое национальное обследование детей с инфекцией SARS-CoV-2. За 3 месяца пролечено 50 детей, из которых 17 (34%) имели признаки сердечной дисфункции [29]. Кроме того, с апреля 2020 года в Европе и США начали регистрироваться случаи проявления у ранее здоровых детей воспалительных признаков, сходных с болезнью Kawasaki [29].

По данным L. Verdoni и соавт., в Италии за период с 18.02.2020 по 20.04.2020 в провинции Бергамо, наиболее пострадавшей от пандемии новой коронавирусной инфекции, в отделение реанимации и интенсивной терапии детского подразделения городского госпиталя поступили 10 детей с признаками болезни Kawasaki (7 мальчиков, 3 девочки), хотя за последние 5 лет отмечено всего 19 случаев. Выявленные данные указывали на тот факт, что ежемесячная заболеваемость болезни Kawasaki возросла в период эпидемии 2020 г. в 30 раз по сравнению с доэпидемическим уровнем [30].

06 мая 2020 года появилась публикация в журнале «Lancet» с описанием 8 детей 4-14 лет, которые поступили в отделения реанимации Лондона в середине апреля с Kawasaki-подобным синдромом. Все симптомы стремительно быстро приводили детей к вазогенному шоку, рефрактерному к реанимационным мероприятиям и требовавшим применения препаратов экстренной помощи. 7 из 8 пациентов потребовали применения искусственной вентиляции легких для кардиоваскулярной стабилизации. У детей отмечались признаки системного воспаления – перикардит, плеврит, асцит, а также повышение уровней СРБ, прокальцитонина, ферритина, триглицеридов и D-димера [31]. По данным ЭхоКГ у одного ребенка отмечены признаки коронарной аневризмы через неделю после выписки. Еще у одного развилась выраженная аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшим экстракорпоральной поддержки, позже пациент погиб от обширного цереброваскулярного инфаркта. Повышение миокардиальных ферментов свидетельствовало о вовлеченности миокарда в воспалительный процесс у всех пациентов. После официальной публикации данных результатов в течение последующей недели в отделения реанимации Лондона поступили 12 детей со схожей клиникой и диагнозом. При этом SARS-CoV-2 у данных детей не идентифицирован. По этой причине Королевский колледж педиатрии и здоровья детей

Великобритании экстренно выпустил руководство: Детский мультисистемный воспалительный синдром, временно ассоциированный с COVID-19 [31].

Мультисистемный воспалительный синдром на данный момент всё чаще проявляется у ранее здоровых детей. Так, согласно одному из исследований, из 688 наблюдаемых случаев мультивоспалительного синдрома, 74,4 % детей до заболевания COVID-19 не имели отклонений со стороны различных органов и систем и считались абсолютно здоровыми. Во время и после перенесенной новой коронавирусной инфекции у 53 % детей развился миокардит, у 15 % имелось поражение коронарных артерий [32].

По состоянию на июнь 2022 года в ВОЗ зарегистрировано свыше 528 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 и более 6 миллиона смертей [33]. Однако последствия и дальнейшее наблюдение пациентов, перенесших это новое заболевание до сих пор до конца не изучены. Большинство пациентов после COVID-19 возвращаются к исходному «докوفيدному» состоянию, но некоторые сообщают о продолжающихся проблемах со здоровьем. Сколько людей в мире страдает от отдаленных последствий после перенесенной COVID-19 инфекции остается неизвестным, но опубликованные отчеты показывают, что примерно 10–20 % пациентов с COVID-19 длительно испытывают различные симптомы в течение недель и даже месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции [34].

Некоторые организации и общества предложили определения, основанные на совокупности симптомов, которые поражают людей после острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В сентябре 2020 года в ответ на запросы государств группа классификации и терминологии ВОЗ создала коды МКБ-10 и МКБ-11 для «состояния после COVID-19». А уже 06 октября 2021 года на сайте Всемирной организации здравоохранения появился официальный документ с точным определением постковидного синдрома: «Состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца от начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом». В данное понятие отнесены общие симптомы, включающие усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также какие-либо другие симптомы, которые, как правило, оказывают влияние на повседневную жизнь. Симптомы могут проявляться сразу после окончания острого периода заболевания COVID-19, или возникать по истечении неопределенного количества времени после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Симптомы также могут изменяться и рецидивировать с течением времени. Для детей может быть применимо отдельное определение [35]. Постковидное состояние впервые описано у взрослых. Но в некоторых зарубежных исследованиях в настоящее время сообщается о подобном явлении у детей с постоянными симптомами после острой инфекции COVID-19, такими как головная боль, усталость и учащенное сердцебиение. Даже у детей с бессимптомным или легким течением новой коронавирусной инфекции могут развиваться вышеописанные симптомы [35].

19 января 2022 года Американской кардиологической ассоциацией опубликованы данные шестидесяти детей с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19. Исследователи изучили эхокардиографические и клинические данные пациентов и сделали выводы о том, что систолическая и диастолическая функция в левом желудочке и систолическая функция в правом желудочке улучшились в течение первой недели заболевания, с последующим продолжающимся улучшением и полной нормализацией к трем месяцам, а у 81 % пациентов зарегистрировано снижение сократительной способности левого желудочка во время острой фазы болезни, но к третьему-четвертому месяцам функция полностью восстановилась [36]. Мультисистемный воспалительный синдром не вызывал длительных аномалий коронарных артерий. Во время первоначальной госпитализации у 7 % пациентов выявлены признаки поражения сердца, однако в течение трех месяцев все показатели нормализовались. Исследователи отмечают, что в существующих знаниях о мультивоспалительном синдроме все еще существуют огромные важные пробелы, поскольку COVID-19 является новым заболеванием. Самый важный

вопрос, на который еще предстоит ответить, как данные дети будут жить через один-два года после перенесенной COVID-19 инфекции с поражением сердца и сосудов [36].

Внезапное появление и масштабное распространение новой коронавирусной инфекции поставило перед мировым здравоохранением задачи, напрямую связанные не только с быстрой эффективной диагностикой и оказанием адекватной медицинской помощи, но и реабилитацией людей разного возраста после перенесенной COVID-инфекции. На настоящий момент все сведения о коронавирусной инфекции находятся в процессе сбора, обработки, постепенного накопления необходимой информации. И, конечно же, в мире активно разрабатываются и внедряются все новые и новые методы терапии. Что же касается реабилитации, в контексте новой коронавирусной инфекции, здесь имеется наполовину чистый лист.

Как только мировое общество столкнулось с глобальной инфекционной «чумой» XXI века, стало ясно, что серьезная проблема требует серьезных решений, медицинская реабилитация не осталась в стороне. Именно поэтому 21.05.2020 года выпущена первая версия временных методических рекомендаций по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции [37]. В документах описывалась поэтапная реабилитация взрослых больных, начиная от реанимационной койки, заканчивая амбулаторным звеном. Для их создания использовался собранный годами опыт и традиционные шаблонные методы реабилитации, но, как оказалось, этого недостаточно. Через 2 месяца, 31.07.2020, появились обновленные временные рекомендации, которые не теряют актуальность и по сей день [37, 25]. Учитывая непосредственную близость к проблемам реабилитации людей после перенесенной ковид-инфекции, в методических рекомендациях максимально собран опыт, приобретённый российскими и зарубежными клиниками, ВОЗ, реабилитационными центрами.

Как известно, в первую очередь, организм страдает от развития патологических процессов со стороны легких, таких как внебольничная пневмония, острый респираторный дистресс синдром, фиброз легких. Эти механизмы напрямую заставляют организм работать на износ в состоянии гипоксии. Также пациент мог длительное время находиться в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких, и тогда ситуация усугубляется. Поэтому основные методы реабилитации направлены на улучшение функционирования всех органов и систем и прежде всего связаны с восстановлением дыхательной функции и уменьшением гипоксии. Что касается пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, то реабилитационное лечение включает нутритивную поддержку, респираторную реабилитацию, постуральную коррекцию, раннюю мобилизацию, циклический велокинез [37].

В терапевтическом отделении мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 должны быть направлены на продолжение поддержания уже восстановленного функционирования организма, если пациент переведен из отделения реанимации, и добавление каких-либо новых методов и приемов по улучшению жизнедеятельности нарушенных макро- и микросистем человеческого организма. Для этого достигаются определенные цели: улучшение вентиляции легких, газообмена и бронхиального клиренса; продолжение нутритивной поддержки; увеличение общей физической выносливости пациентов; коррекция мышечной слабости; повышение мобильности; преодоление стресса, беспокойства или депрессии; коррекция нарушения сна [25].

Для медицинской реабилитации детей с новой коронавирусной инфекцией в методических рекомендациях отведена отдельная глава, но количество информации ограничено [25]. В частности, принципы реабилитации детей не отличаются от принципов реабилитации взрослых. Проводятся те же самые процедуры с учетом возраста. Так, у детей грудного возраста рекомендовано применение техник контактного дыхания и набора терапевтических положений для улучшения аэрации различных отделов легких, а для детей постарше применима лечебная гимнастика с имитационными приемами [25]. Естественно, это положительно влияет на все системы организма, но акцент все же ставится на улучшение

дыхательной функции. Этого недостаточно для улучшения функциональности сердечно-сосудистой системы, на которую приходится также большая нагрузка.

Физические упражнения очень важны на этапе реабилитации детского организма, и благодаря им достигается большое количество эффектов, которые облегчают работу сердца. В первую очередь, это снижение частоты сердечных сокращений, которые заставляют сердце работать больше, чем обычно. Во время упражнений происходит стимуляция периферического кровообращения, что помогает разгрузить главный двигатель организма. А повторяемость таких нагрузок приводит к экономизации деятельности сердца в условиях физического напряжения. Но все эти механизмы будут работать только при должном уровне энергии, которой недостаточно после перенесенной тяжелой гипоксии [25].

Медицинская реабилитация включает в себя комплексное применение не только немедикаментозной терапии, но и медикаментозное лечение. Гипоксия приводит к энергетическому дефициту в кардиомиоцитах и развитию оксидативного стресса: снижению скорости окислительного фосфорилирования, дефициту макроэргов, несостоятельности альтернативных путей образования АТФ, нарушению электролитного баланса и развитию ацидоза. Вследствие гипоксических явлений и электролитных нарушений возникает энергетический дисбаланс, структурная перестройка кардиомиоцитов, снижение сократительной способности миокарда и все вытекающие в дальнейшем осложнения [25, 38].

Реабилитационные мероприятия при миокардитах рекомендовано начинать через 6 месяцев после перенесенного заболевания, включая рациональное питание, санаторно-курортное лечение и расширение двигательного режима. Согласно клиническим рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности у детей, реабилитационные мероприятия направлены на поддержку сердечной и легочной функции [38].

Основные звенья терапии любого инфекционно-воспалительного процесса в миокарде направлены не только на элиминацию вируса, но и ограничение зоны повреждения и поддержание адекватного функционирования кардиомиоцитов. Во время течения инфекционного процесса включается механизм перекисного окисления липидов, благодаря которому происходит разрушение клеточной мембраны кардиомиоцитов, выход различных веществ из клетки и, соответственно, увеличение области повреждения миокарда. Автоматически происходит активация естественной антиоксидантной системы организма, среди которых наибольшее внимание заслуживает коэнзим Q10 (убихинон) [39]. Убихинон улучшает эндотелиальную функцию, благодаря активному участию в аэробном синтезе АТФ в клетках, обладает иммуномодулирующим действием, активизируя макрофаги крови. При инфекционных заболеваниях, особенно COVID-19, сердечно-сосудистая система работает в условиях повышенного энергопотребления и приводит к увеличению образования свободных радикалов. Эти процессы вызывают нарушение питания и нормального функционирования миокарда, что теоретически обосновывает применение коэнзима Q10 [39].

В многочисленных исследованиях убедительно продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность различных кардиометаболических препаратов у детей с поражениями сердечно-сосудистой системы как при монотерапии, так и в комбинации. Их использование позволяет улучшить толерантность к физической нагрузке, улучшить состояние процессов реполяризации и сократимости миокарда при различных заболеваниях сердца, в том числе и осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы после перенесенной новой коронавирусной инфекции [40].

В настоящий момент в мире сложилась ситуация, при которой достоверной информации об оказании медицинской помощи по медицинской реабилитации пациентам с COVID-19 недостаточно, так как это заболевание является абсолютно новым и неизученным, в частности, у педиатрических пациентов. Учитывая особенности проявления, характер течения новой коронавирусной инфекции, высокий риск развития осложнений у детей в постковидном периоде, актуальными задачами являются научное обоснование выбора правильной тактики лечения, использование современных методов терапии с обязательным применением

кардиометаболических препаратов. Необходим постоянный динамический контроль показателей состояния больного ребенка в ответ на терапию с учетом индивидуальных особенностей и непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему.

На наш взгляд, вышеизложенное подтверждает тот факт, что у детей с поражением миокарда при SARS-CoV-2, в отличие от взрослых, имеется ограниченное количество данных о новой коронавирусной инфекции, в частности, о течении постковидного синдрома, реабилитационных мероприятиях, что обуславливает дальнейшее изучение и внедрение методов реабилитации детей с поражением сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции как немедикаментозными способами, так и медикаментозной терапией.

Разработка эффективной системы медицинской реабилитации является одним стратегических направлений государственной политики в сфере здравоохранения. В связи с этим актуальным является разработка комплекса организационных технологий, направленных на совершенствование медицинской реабилитации на уровне субъекта Российской Федерации, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Опарина А.Г. – 50 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Долина А.Б. – 25 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания).

Богомолва И.К. – 25 % (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Список литературы:

1. Chang L.Y., Lu C.Y., Chao P.L. Viral infection associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014. 113 (3). 148-154. DOI 10.1016/j.jfma.2013.12.008.
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология*. 2020. 30(5). 609-628. DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628.
3. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-khlaiwi T., Meo I.M., Halepoto D.M., Iqbal M., Usmani A.M., Hajjar W., Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. 24(4). 2012-2019. DOI 10.26355/eurrev_202002_20379.
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов. *Инфекция и иммунитет*. 2020. 10(2). 221-246. DOI 10.15789/2220-7619-HOI-1412
5. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. 55(3). 105924. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
6. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*. 2020. № 2. DOI 10.1038 / s41564-020-0695- 3.
7. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
8. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. 50. 54-67.

9. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020. 41. 3038-3044.
10. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2. *Гены & Клетки*. 2020. XV(3). 14-21. DOI 10.23868/202011002.
11. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care Medicine*. 2020. 24. 353.
12. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федык О.В., Яшкин М.Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики. *Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2021. 16(1). 145-150. DOI 10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028.
13. Mishra A.K., Sahu K.K., George A.A., Lal A. A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID-19. *Heart & Lung*. 2020. 49(6). 848-852. DOI 10.1016/j.hrtlng.2020.04.019.
14. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5(7). 811-818. DOI 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020. 5(11). 1281-1285. DOI 10.1001/jamacardio.2020.3551.
16. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D., Crooks M., Gabbay M., Brady M., Hishmeh L., Attree E., Heightman M., Banerjee R., Banerjee A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *MedRxiv*. 2021. 11(3). e048391. DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391.
17. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *medRxiv*. 2021. 372. n693. DOI 10.1136/bmj.n693.
18. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 383(2). 120-128. DOI 10.1056/NEJMoa2015432.
19. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020. 20(7). 389-391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.
20. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663-1665. DOI 10.1056/NEJMc2005073/.
21. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement regarding novel presentation of multi- system inflammatory disease. Available from: <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multisystem-inflammatory-disease>.
22. Pinto B.G.G., Oliveira A.E.R., Singh Y., Jimenez L., Gonçalves A.N.A., Ogava R.L.T., Creighton R., Peron J.P.S. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. DOI 10.1093/infdis/jiaa332.
23. Иванов О.Б., Бухвальд Е.М. Национальная безопасность России: новые проблемы и новые приоритеты. Этап: экономическая теория, анализ, практика. 2021. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnaya-bezopasnost-rossii-novye-problemy-i-novye-prioritety/viewer>
24. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России). Версия 2 (31.07.2020). Available from: https://static-minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf.

25. Колесникова Н.В., Кондратьева Е.И., Нестерова И.В., Гаприндашвили Е.Г., Пономаренко Ю.Б., Асекретова Т.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Возрастные и половые особенности некоторых цитокинов крови здоровых детей. Кубанский научный медицинский вестник 2011. 6(129). 68-72.
26. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. 17(4). 14-22. DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.
27. Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиологический вестник. 2021. 16(1).5-9. DOI 10.17116/Cardiobulletin2021160115.
28. Миокардит у детей. Клинические рекомендации (Утверждены Союзом педиатров России). 2016 г. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Миокардит%20дети%20СПР.v2.pdf>.
29. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020. 395 (10237). 1607-1608. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)31094-1.
30. Ramcharan T., Nolan O., Lai C.Y., Prabhu N., Krishnamurthy R., Richter A.G., Jyothish D., Kanthimathinathan H.K., Welch S.B., Hackett S., Al-Abadi E., Scholefield B.R., Chikermane A. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. Pediatric Cardiology. 2020. 41(7). 1391-1401. DOI 10.1007/s00246-020-02391-2.
31. Дегтярёва Е.А. COVID-19, постковидный синдром и детское сердце. StatusPraesens. 2021. 4(82)12. 53.
32. Long Covid: what is it, and what is needed? London: Royal Society. 23 October 2020. Available from: <https://royalsociety.org/blog/2021/02/what-do-we-know-about-long-covid/>
33. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G.A., Rizza C.A., Banerjee R., Banerjee A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. BMJ Open. 2021. 11 (3). e048391. DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391.
34. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus: World Health Organization. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>, accessed 6 October 2021.
35. American Heart Association. "Heart function recovered quickly in children with COVID-19-related MIS-C condition." ScienceDaily. ScienceDaily. 19 January 2022. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220119090859.htm>.
36. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России). Версия 1 (21.05.2020). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf.
37. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. (Утверждены Союзом педиатров России). 2016 г. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ХСН%20дети%20СПР.v1.pdf>.
38. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Возможности кардиометаболической терапии инфекционных миокардитов и кардиомиопатий у детей. Практика педиатра. 2012. 50-55.
39. Верткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М., Завьялов Г.В. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. Терапия 2020. 7. 146-155. DOI <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>
40. Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Бабкин А.А. Новая коронавирусная инфекция в практике врача педиатра. Забайкальский медицинский вестник. 2021. 4. 112-122. DOI 10.52485/19986173_2021_4_112. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/novaja-koronavirusnaja-infekcija-v-praktike-vracha-pediatra/1013/11.pdf>.

References:

1. Chang L.Y., Lu C.Y., Chao P.L. Viral infection associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014. 113 (3). 148–154. DOI 10.1016/j.jfma.2013.12.008.
2. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 and children. *Pul'monologiya*. 2020. 30 (5). 609–628. DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628. In Russian.
3. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-khlaiwi T., Meo I.M., Halepoto D.M., Iqbal M., Usmani A.M., Hajjar W., Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. 24 (4). 2012–2019. DOI 10.26355/eurrev_202002_20379.
4. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of the study and modern classification of coronaviruses. *Infektsiya i immunitet*. 2020. vol. 10. no. 2. 221–246. In Russian.
5. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int.J. Antimicrob. Agents*. 2020. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
6. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus — The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*. 2020. № 2. DOI 10.1038 / s41564-020-0695- 3.
7. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
8. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. 50. 54–67.
9. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020. 41. 3038–3044.
10. Abakushina E.V. Immunological aspects of coronavirus disease caused by SARS-COV-2. *Meditinskiy radiologicheskiy nauchnyy tsentr im. A.F. Tsyba. Geny & Kletki*. Tom XV №3. 2020. DOI 10.23868/202011002. In Russian.
11. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care Medicine*. 2020.24. 353.
12. Chernyago T.Yu., Fomina V.S., Fedyk O.V., Yashkin M.N. Methods for assessing the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: prospects of therapeutic tactics. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova*. 2021.16(1).145–150. DOI 10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028. In Russian.
13. Mishra A. K., Sahu K. K., George A. A., Lal A. A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID–19. *Heart & Lung*. 49. 848. DOI 10.1016/j.hrtlng.2020.04.019.2020.
14. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5(7). 811-818. DOI 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020. 5 (11). 1281-1285. DOI 10.1001/jamacardio.2020.3551.
16. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D., Crooks M., Gabbay M., Brady M., Hishmeh L., Attree E., Heightman M., Banerjee R., Banerjee A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *MedRxiv*. 2021. 11(3). e048391. DOI 10.1136 /bmjopen-2020-048391.
17. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *medRxiv*. 2021. 372. n693. DOI 10.1136/bmj.n693.
18. Ackermann, M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 383 (2). 120-128. DOI 10.1056/NEJMoa2015432.

19. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020. 20(7). 389-391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.
20. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663–1665. DOI 10.1056/NEJMc2005073/
21. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement regarding novel presentation of multi- system inflammatory disease. Available from: <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multisystem-inflammatory-disease>.
22. Bruna G.G. Pinto, Antonio E.R. Oliveira, Youvika Singh, Leandro Jimenez, Andre N.A. Gonçalves, Rodrigo L.T. Ogava, Rachel Creighton, Jean Pierre Schatzmann Peron. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. DOI 10.1093/infdis/jiaa332.
23. Ivanov O.B., Bukhval'd E.M. National Security of Russia: new challenges and new priorities. Etap: ekonomicheskaya teoriya, analiz, praktika. 2021. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnaya-bezopasnost-rossii-novye-problemy-i-novye-prioritety/viewer>. In Russian.
24. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii). Versiya 2 (31.07.2020). Available from: https://static-minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf. In Russian.
25. Kolesnikova N.V., Kondrat'eva E.I., Nesterova I.V., Gaprindashvili E.G., Ponomarenko Yu.B., Asekretova T.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V. Age and sex characteristics of some cytokines in the blood of healthy children. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik № 6* (129). 2011. In Russian.
26. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Cardiovascular complications of COVID-19. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Tom 17. № 4. С. 14-22. 2020. DOI 10.21292/2078-5658- 2020-17-4-14-22. In Russian.
27. Boytsov S.A. Influenza, new coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Kardiologicheskii vestnik*. 2021. 16(1). 5–9. DOI 10.17116/Cardiobulletin2021160115. In Russian.
28. Myocarditis in children. (Approved by the Union of Pediatricians of Russia). *Klinicheskie rekomendatsii*. 2016 г. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Миокардит%20дети%20СПП.v2.pdf>. In Russian.
29. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 395 (10237). 1607–1608. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)31094-1.
30. Ramcharan T., Nolan O., Lai C.Y., Prabhu N., Krishnamurthy R., Richter A.G., Jyothish D., Kanthimathinathan H.K., Welch S.B., Hackett S., Al-Abadi E., Scholefield B.R., Chikermane A. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric Cardiology*. 2020. 41(7). 1391-1401. DOI 10.1007/s00246-020-02391-2.
31. Degtyareva E.A. COVID-19, postcovid syndrome and children's heart. *StatusPraesens №4* (82) 12. 2021. С 53. In Russian.
32. Long Covid: what is it, and what is needed? London: Royal Society. 23 October 2020.
33. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G.A., Rizza C.A., Banerjee R., Banerjee A.. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *BMJ Open*. 2021. 11 (3). e048391. DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391.
34. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus: World Health Organization. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>, accessed 6 October 2021.

35. American Heart Association. "Heart function recovered quickly in children with COVID-19-related MIS-C condition." ScienceDaily. ScienceDaily. 19 January 2022. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220119090859.htm>
36. Medical rehabilitation in case of a new coronavirus infection (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii). Versiya 1 (21.05.2020). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf.
37. Chronic heart failure in children. Clinical guidelines. (Approved by the Union of Pediatricians of Russia). 2016 г. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ХСН%20дети%20СПП.v1.pdf>. In Russian.
38. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. Possibilities of cardiometabolic therapy of infectious myocarditis and cardiomyopathies in children. «Praktika pediatra».2012. с. 50-55. In Russian.
39. Vertkin A.L., Shishkova V.N., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M., Zav'yalov G.V. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection. Terapiya №7. 2020. DOI <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>. In Russian.
40. Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A. A new coronavirus infection in the practice of a pediatrician. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2021. DOI 10.52485/19986173_2021_4_112. In Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_79

УДК: 616.12-008.45

Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

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

Резюме. В обзоре литературы мы рассмотрели ряд исследований, опубликованных за последние 10 лет, с целью выявления особенностей развития коронарного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. В эту статью включены возможные маркеры крови как предикторы поражения коронарных артерий. В обзоре обобщены материалы о патогенетических механизмах влияния сахарного диабета на особенности развитие атеросклероза коронарных артерий. Данные из статей о пациентах с сахарным диабетом 2 типа были обобщены и представлены описательно.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа.

Rinchinova T.S., Serebryakova O.V., Fedorova A.P.**A MODERN VIEW ON THE MORPHOLOGY OF CORONARY ARTERIAL LESION
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky Str., 672000*

Summary. In a literature review, we reviewed a number of studies published over the past 10 years in order to identify the features of the development of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary heart disease. This article includes possible blood markers as predictors of coronary artery disease. The review summarizes materials on the pathogenetic mechanisms of the influence of diabetes mellitus on the features of the development of atherosclerosis of the coronary arteries. Data from articles on patients with type 2 diabetes were summarized and presented descriptively.

Key words: cardiovascular disease, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus.

По данным ряда эпидемиологических исследований, сохраняется рост распространенности сахарного диабета (СД) преимущественно за счет СД 2 типа. У больных СД 2 типа ведущую позицию в числе причин смерти продолжает занимать ишемическая болезнь сердца (ИБС). СД 2 типа и ИБС являются распространенными и во многих случаях сочетающимися заболеваниями. СД 2 типа предрасполагает к прогрессированию коронарного атеросклероза, что увеличивает риск осложнений и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциируясь в первую очередь с инсулинорезистентностью, дислиппротеинемией, гиперфибриногенемией, артериальной гипертензией [1].

Современная литература указывает на то, что существует сильная корреляция между ИБС и СД 2 типа. Артериосклеротическое прогрессирование происходит раньше и в большей степени у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов без диабета, что приводит к повышению сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов. СД 2 типа рассматривается как эквивалент риска ИБС [3, 6]. Многие факторы способствуют возникновению ИБС у пациентов с СД 2 типа, и только около 25 % из них уже известны. Поскольку ИБС представляет собой сложную задачу для практикующих врачей, цель нашего обзора — представить особенности развития и течения коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа и ИБС в соответствии с текущими научными отчетами и выявить возможные прогностические факторы, которые можно было бы использовать в качестве инструмента скрининга и оценки риска в будущем [3, 4, 6].

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск в PubMed, Web of Science и EMBASE для выявления проспективных рандомизированных исследований, в которых представлены современные данные о развитии коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа. Также был проведен дополнительный обзор библиографии отдельных исследований. Стратегия поиска была основана на использовании таких ключевых слов, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ангиография и атеросклероз.

Анализ влияния диабета на морфологию поражений коронарных артерий. Диабет определяет патофизиологический континуум, характеризующийся состоянием длительной инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией. Нарушение метаболизма глюкозы и эндотелиальная дисфункция, опосредованные окислительным стрессом и воспалением, являются основными субстратами коронарного атеросклероза при СД 2 типа [1, 6]. В многостадийное патологическое состояние, приводящее к атеросклерозу, вовлечена сложная сеть сигнальных путей. Несбалансированный липидный обмен и иммунный ответ приводят к хроническому воспалению артериальной стенки с ростом атеросклеротических бляшек. Природа гипергликемического повреждения у пациентов с СД 2 типа заключается в накоплении анионов супероксида, которые представляют собой свободные радикалы, способные активировать клеточные пути, включая конечные продукты гликирования. Сама по себе гипергликемия также увеличивает окислительный стресс за счет большего окисления глюкозы в цикле лимонной кислоты. Все эти различные последствия гипергликемии приводят к снижению клеточной резистентности, окислительному стрессу, усилению провоспалительного ответа, апоптозу эндотелиальных клеток и их общей дисфункции [6, 8]. Эти механизмы увеличивают развитие кальцификации сосудов, которая является осложнением атеросклероза у больных СД и коррелирует с увеличением массы бляшек.

Согласно целому ряду исследований, у пациентов с СД 2 типа обнаруживаются обширные отложения кальция в коронарных артериях и, таким образом, большее количество атеросклеротических бляшек, чем у пациентов без диабета. Используя компьютерную томографическую коронарографию Ван Верховен и соавторы продемонстрировали более высокий показатель кальция и бляшек у больных СД 2 типа. В дополнение к этому, исследования с использованием аутопсии показали более крупные некротические ядра и более выраженное воспаление у пациентов с СД 2 типа и острым коронарным синдромом (ОКС) [8].

У больных СД 2 типа патофизиология ишемии миокарда сложна и до конца не изучена: у некоторых больных СД имеется коронарный стеноз, препятствующий притоку крови к миокарду; другие имеют коронарное микрососудистое заболевание с отсутствием бляшек в эпикардальных сосудах с эндотелиальной дисфункцией или без нее [8, 11]. Нарушение вазомоторной функции коронарных артерий, в том числе сниженная эндотелиально-опосредованная вазодилатация, индуцированная гипоксией вазодилатация и миогенный ответ, являются предполагаемыми патофизиологическими процессами индуцированной диабетом коронарной микрососудистой дисфункции. Как гипергликемия, так и резистентность к инсулину, помимо сверхэкспрессии фактора некроза опухоли- α и воспаления, препятствуют опосредованной потоком эндотелиально-зависимой вазодилатации посредством снижения уровня оксида азота и повышения уровня эндотелина-1, что связано с острыми внутриклеточными изменениями [9, 10, 11].

Различные исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии подтвердили снижение эндотелий-зависимой и независимой вазодилататорной функции коронарных артерий у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на роль, которую хроническая гипергликемия может играть в патогенезе коронарной микрососудистой дисфункции при диабете [12].

Учеными различных научно-исследовательских университетов была показана обратная корреляция между резервом кровотока в миокарде и средним уровнем гликированного гемоглобина за пять лет и концентрацией глюкозы в плазме натощак, тем

самым доказывая, что гликемический контроль в значительной степени связан с функцией коронарных микрососудов [12, 13, 14].

Дополнительными механизмами, ответственными за изменения кардиомиоцитов при СД 2 типа, согласно данным литературы, являются измененный Ca^{2+} , регуляция с нарушением функции миофиламентов, повышенное образование активных форм кислорода со снижением антиоксидантной защиты, повышенная липотоксичность, эндомиокардиальный фиброз, некроз и апоптоз клеток эндотелия и кардиомиоцитов, а также вегетативная дисфункция [8, 14]. При СД 2 типа хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность играет основную роль в возникновении и прогрессировании вегетативной невропатии, что может уменьшить вазодилататорный эффект симпатической стимуляции на резистентные коронарные сосуды [1, 12].

Результаты различных научных исследований, в которых пациентам проводились внутрисосудистые ультразвуковые методы диагностики, демонстрируют, что применение гиполипидемической терапии способствуют замедлению или остановке развития атеросклеротических поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС. Также данными исследованиями указывается, что такого рода положительные изменения слабее выражены у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами без этого заболевания, даже несмотря на достижение аналогичного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови на фоне приема терапии, направленной на снижение уровня липидов в крови. В дополнение к этому выявлено, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа связан с прогрессирующим развитием атеросклеротических изменений, а само наличие СД 2 типа является существенным фактором прогрессирования атеросклероза, несмотря на достижение целевых уровней холестерина ЛПНП в крови у пациентов с СД 2 типа [1, 2, 3, 4, 8].

Согласно данным «комитета по сосудистым повреждениям Американской ассоциации сердца» (American Heart Association's Committee on Vascular Lesions) состав атеросклеротической бляшки – это значимый показатель, связанный с последующими клиническими проявлениями ИБС. На основании проведенных внутрисосудистых ультразвуковых методов диагностики выделяют шесть фенотипов атеросклеротических бляшек.

Эти фенотипы выглядят следующим образом:

1. Повреждение эндотелия сосудов отсутствует.
2. Патологическое утолщение интимы.
3. Фиброзная атеросклеротическая бляшка.
4. Бляшка с фиброкальцинозом.
5. Фиброатерома с толстой крышкой.
6. Фиброатерома с тонкой крышкой [11, 13, 18].

В связи с этим ученые Соединенных Штатов Америки и Чехии провели исследование с использованием трехмерной реконструкции коронарных артерий на основании одновременных данных внутрисосудистого ультразвукового 3D-исследования с функцией виртуальной гистологии и коронарной ангиографии, задачей которого являлось сравнение изменений фенотипов атеросклеротических бляшек во время применения гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа по сравнению с больными без СД [19, 22].

Результаты исследования продемонстрировали, что несмотря на достижение сопоставимых уровней холестерина ЛПНП в крови по сравнению с пациентами без СД 2 типа, у пациентов с этим диабетом установлено увеличение атеросклеротического поражения коронарного русла. Также авторы выявили существенную связь между изменениями уровней холестерина ЛПНП в крови и изменениями площади атеросклеротических бляшек лишь у лиц без СД 2 типа [19].

Особо значительным различием структуры атеросклеротических бляшек в коронарных артериях явилось большее количество фиброзной ткани в них у пациентов с СД 2 типа. Регрессия бляшек обусловлена уменьшением количества некротической и средней

площади кальцифицированной тканей в обеих когортах участников. У пациентов с СД 2 типа изменения состава атеросклеротических бляшек оказались ассоциированными с изменениями провоспалительного статуса согласно уровням высокочувствительного С-реактивного белка в крови, однако подобные изменения оказались статистически незначимыми у лиц без СД 2 типа. Хотя следует заметить, что в когорте последних изменения уровней высокочувствительного С-реактивного белка коррелировали с количеством случаев выявленного фенотипа фиброатеромы с тонкой крышкой [19, 22]. У пациентов с СД 2 типа, согласно данным этого исследования, установлена связь между уровнем глюкозы в крови с прогрессированием атеросклеротического процесса, а также составом атеросклеротической бляшки (наиболее значимый с количеством фиброзной и некротической ткани). Сравнительный анализ показал, что у пациентов с СД 2 типа наиболее часто наблюдается быстрая прогрессия атеросклеротического процесса. Авторы показали, что частота развития (или первого выявления) фиброатеромы с тонкой крышкой оказалась сравнительно выше у больных СД 2 типа за период наблюдения [19, 20, 22].

Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с СД 2 типа атеросклеротическое поражение коронарных артерий демонстрирует более широкий профиль риска, и эта разница сохраняется, несмотря на снижение уровня липидов и на достижение аналогичных уровней холестерина ЛПНП в крови. В отличие от группы пациентов без СД, пациенты с СД 2 типа не достигли столь значительного снижения уровня холестерина ЛПНП в целом, что указывает на более низкую эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа [22].

Ученые Салман Бхат, Ян Яцынович и Умеш Ч. Шарма провели исследование и выявили, что патофизиологическая среда при СД 2 типа приводит к сложным поражениям коронарных артерий с многосегментным и многососудистым поражением [21]. Атеросклеротические бляшки при СД 2 типа имеют большую склонность к изъязвлению. Левая передняя нисходящая артерия поражается более выражено, а сеть коллатеральных сосудов слабо развита, что приводит к большим рискам неблагоприятных исходов [23, 24].

Данным исследователями также обсуждаются патогенетические аспекты развития коронарного атеросклероза, доказано, что гипергликемия приводит к образованию конечных продуктов усиленного гликозилирования, которые модифицируют белки и липиды клеточной поверхности, вызывая нарушения передачи сигналов, чрезмерный окислительный стресс и снижая растяжимость сосудистой стенки. СД 2 типа способствует активации протеинкиназы С и выработке диацилглицерина, что ускоряет развитие атеросклероза. Активация протеинкиназы С также снижает выработку эндотелиального оксида азота (NO) за счет ингибирования эндотелиальной NO-синтазы и увеличивает выработку эндотелина, ингибируя, таким образом, вазодилатацию и усиливая окислительный стресс. СД 2 типа ускоряет ремоделирование сосудов за счет активации матриксных металлопротеиназ, что приводит к уязвимой физиологии бляшек и повышает риск тромбоза и разрыва. Гипертриглицеридемия является наиболее распространенной дислипидемией, связанной с диабетом, и оказывает атерогенное действие опосредованно через метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами. Меньшие частицы холестерина ЛПНП при СД 2 типа легче окисляются, что усиливает их атеросклеротический потенциал, позволяя легче повреждать стенку сосуда. Защитные липидные компоненты, такие как холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеин А1, имеют сниженный уровень при СД 2 типа. Доказано, что СД 2 типа повышает активность тромбоцитов. Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют экспрессии тромбоспандина, р-гликопротеина и фактора фон Виллебранда - активаторов адгезии и активности тромбоцитов. СД 2 типа ухудшает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота и простагландину I_2 – агентам, подавляющим активацию тромбоцитов. СД 2 типа изменяет профиль рецепторов тромбоцитов, снижая эффективность антиагрегационных препаратов [23, 24, 25].

Внутрисосудистая визуализация и гистопатология исследований различных групп ученых продемонстрировали уменьшение толщины фиброзной крышки, более высокую

липидную, кальциевую и воспалительную нагрузку в атеросклеротических бляшках у пациентов с СД 2 типа, гистологических вариантов, которые прогнозируют более высокий риск возникновения нежелательных явлений в этих бляшках [26, 28].

По данным исследования Казуюки Яхаги, Фрэнка Д. Колоджи, Кристофора Люттера и Марии Э.Ромэо, проведенного в 2016 году, размер некротического ядра и воспаление, характеризующееся макрофагами и Т-клетками, а также площадь кальцинированного матрикса была больше у пациентов с СД 2 типа [31]. Исследование показало, что общий процент воспаления по отношению к общей массе поражения коронарных артерий также был значительно выше у пациентов с СД 2 типа в отношении макрофагов и человеческого лейкоцитарного антигена-DR. Кроме того, многофакторный анализ показал, что гликированный гемоглобин был независимым предиктором размера ядра некроза и площади макрофагов после поправки на уровень холестерина ЛПВП и ЛПНП, возраст, курение и пол. Таким образом, эти данные позволили им сделать вывод от том, что существуют различные механизмы роста бляшек у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета [23-25].

Морело А. совместно с соавторами продемонстрировали что по результатам коронарной атероктомии у пациентов с СД 2 типа (13 инсулинозависимых и 34 инсулиннезависимых пациентов СД 2 типа) наблюдался больший процент богатой липидами атеромы по сравнению с контрольной группой без диабета. Кроме того, имелась большая процентная площадь, занятая макрофагами, по сравнению с пациентами без СД и более высокая распространенность тромбоза [27, 29].

Чиполлоне К. и соавторы сообщили об аналогичных патологических результатах в образцах каротидной эндалтерэктомии у равного количества пациентов с СД 2 типа и без него в отношении макрофагов, Т-лимфоцитов и маркера активации воспалительных клеток человеческого лейкоцитарного антигена-DR [30].

Учеными так же обсуждался вопрос о том, что зажившие разрывы атеросклеротических бляшек, вероятно, являются результатом бессимптомных повреждений бляшек коронарных артерий, происходящих либо при отсутствии симптомов, либо, по крайней мере, незамеченных во время первоначального события. В контексте СД 2 типа значительно выше частота бессимптомной ишемической болезни, что позволяет предположить, что в этой популяции должна быть повышенная частота заживших разрывов бляшек [26, 29, 30].

Этот вывод подтверждаются патологоанатомическим исследованием Казуюки Яхаги у 142 мужчин с внезапной коронарной смертью, показывающим значительное увеличение общего количества заживших разрывов бляшек на сердце и заживших инфарктов миокарда для СД 2 типа по сравнению с отсутствием данного заболевания у пациентов в контрольной группе [24]. Обновленный анализ с использованием большего числа пациентов из регистра внезапной коронарной смерти подтвердил больший процент заживших разрывов бляшек у субъектов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (84 % против 55 %). Интересно, что 39% случаев внезапной коронарной смерти у пациентов с СД 2 типа имели зажившие разрывы бляшек на сердце по сравнению только с 13 % пациентов без диабета. В более раннем исследовании, включавшем вскрытия 132 случаев внезапной смерти, ученые также сообщили о более высокой частоте данного феномена по сравнению с контрольной группой без диабета. Кроме того, у больных СД 2 типа больше бляшек, включая обширное поражение дистальных отделов сосудов, что согласуется с более высокими показателями и количеством заживших разрывов бляшек в коронарных сосудах [24, 25].

В совокупности эти исследования указывают на более выраженные бляшки и большее количество предшествующих инфарктов миокарда у пациентов с СД 2 типа, что согласуется с большей атеросклеротической нагрузкой и прогрессированием по сравнению с пациентами без СД.

В 2016 году Шринивасан С. и соавторы, исследовали результаты коронароангиографии 175 человек с СД 2 типа в сочетании с ИБС. Результаты исследования показали, что существует корреляция между длительностью СД 2 типа и наличием ИБС.

Примечательно, что у пациентов со стажем диабета более 5 лет наблюдались более выраженные структурные изменения сосудов, чем у пациентов со стажем диабета менее 5 лет [31].

В 2017 году Незарат Н. и соавторы исследовали распространенность и тяжесть раннего коронарного атеросклероза у 181 пациента в возрасте до 40 лет. По клиническому исходу больные СД 2 типа склонны к развитию ИБС чаще и в большей степени, в зависимости от типа атероматических бляшек, по сравнению с пациентами без диабета соответствующего возраста [31].

По мнению ученых различных научно-исследовательских институтов, существует более высокая тенденция к кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД 2 типа, которая коррелирует с общей массой бляшек, а также представляет собой независимый фактор риска неблагоприятных исходов. Кальцификация коронарных артерий, независимо от симптоматического или бессимптомного заболевания, тесно связана с будущими сердечными или цереброваскулярными событиями, и распространенность диабета у этих людей высока [32, 34, 35].

Рагги Дж. и соавторы исследовали прогностическое значение показателя кальцификации коронарных артерий для смертности от всех причин у бессимптомных лиц, включая 903 пациента с диабетом по сравнению с 9474 пациентами без диабета после 5 лет наблюдения, и обнаружили, что кальцификация коронарных артерий является независимым предиктором смертности от всех причин независимо от диабетического статуса [36, 38].

Так же подтверждение этих данных получено при проведении исследования 2563 пациентов, которые приняли участие в скрининге коронарных артерий на кальций в кардиологическом центре в Государственном университете Восточного Теннесси, Джонсон-Сити, США [31]. В общей сложности 55,8 % участников исследования имели субклинический атеросклероз и СД 2 типа. Наличие кальция в коронарных артериях было выше у пациентов с СД 2 типа (68,5 %), чем у лиц без него (53,8 %) [40].

Недавнее исследование сердца в Далласе предполагает, что преобладание кальция в коронарных артериях и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний связаны с более высоким уровнем белка из суперсемейства трансформирующего ростового фактора – бета GDF-15 у пациентов с СД 2 типа [41].

Существует установленная связь между гипергликемией, кальцификацией коронарных артерий и диагностическим гликированным гемоглобином как предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. На самом деле, эпидемиологические данные подтверждают более высокий риск атеросклеротического заболевания коронарных сосудов с увеличением дисгликемии, с оценочным увеличением сердечно-сосудистых событий на 11-16 % на каждый 1 % увеличения гликированного гемоглобина [42-44].

В исследовании 25 554 взрослых корейцев без диабета Чанж Дж. и соавторы сообщили о более высоком уровне гликированного гемоглобина у пациентов с высоким уровнем кальцификации коронарных, особенно у женщин [45].

Аналогичным образом, проспективное когортное исследование 1626 взрослых с диабетом для изучения риска развития атеросклероза в сообществах, проведенное Слевина К. с соавторами, показало, что риск ИБС увеличивался во всем диапазоне значений гликированного гемоглобина [31].

Дополнительные доказательства прогностической ценности гликированного гемоглобина получены из недавнего пятилетнего исследования, проведенного Карсон А. с соавторами, которое показало, что более высокий уровень гликированного гемоглобина был связан с более частыми случаями коронарного атеросклероза, а также с прогрессированием кальцинирования после поправки на социально-демографические факторы. Связь между гликированным гемоглобином и прогрессированием коронарного атеросклероза сохранялась в многовариантных скорректированных моделях [46, 47].

Резюме. Как мы видели в этом обзоре, исследователи использовали методы визуализации, маркеры крови и клинические методы диагностики для определения

инструментов скрининга ИБС. Значимые результаты были получены во всех исследованиях, описанных в этом обзоре. Поскольку ИБС является одним из наиболее серьезных осложнений СД 2 типа, крайне важно найти новые и более эффективные методы прогнозирования ИБС. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы определить факторы, предопределяющие риск и морфологические особенности развития коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа.

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

Вклад авторов:

Ринчинова Т.С. – 50 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Серебрякова О.В. – 25 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фёдорова А.П. – 25 % (сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Национальное общество по атеротромбозу. Клинические рекомендации: Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020. 9-45.
2. Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 32-50.
3. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. 2. 5-35.
4. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ежов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015. 3. 3-33.
5. Серова Л.Д., Малыгина Н.А., Вершинин А.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. Российский кардиологический журнал. 2019. 4. 68-72.
6. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе. 2017. 2. 5-9.
7. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. 3. 31-38.
8. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. 6th ed. IDF, Brussels. 2013. 100-125.
9. Albers A.R., Krichavsky M.Z., Balady G.J. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Circulation. 2016. 583-592.
10. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest. 2015. 3378-3384.
11. Lusis A.J. Atherosclerosis. Nature. 2000. 233-241.
12. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg Nauclicr C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2016. 297-329.
13. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011. 317-325.

14. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E., et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2014. 585-591.
15. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011. 1492-1500.
16. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010. 1663-1674.
17. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012. 51-70.
18. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S., et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010. 432-440.
19. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013. 629-638.
20. Mack M.J., Banning A.P., Serruys P.W., et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011. 140-146.
21. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012. 375-384.
22. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., et al; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes P.A., Ezquerra E.A., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013. 35-87.
23. Baber U., Mehran R., Sharma S.K., et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011. 69-77.
24. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016. 375. 23-35.
25. Bangalore S., Toklu B., Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap *Circ Cardiovasc Interv* 2014. 7. 518-525.
26. Park S.J., Ahn J.M., Kim Y.H., et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015. 4-12.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012. 35. 11- 63. (Review)
28. Smith S.C. Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O., et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2017. 124. 58-73.
29. Sanchis Gomar F., Perez Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016. 4. 256.
30. Dev K., Sharma S.B., Garg S., Aggarwal A., Madhu S.V. Glycated apolipoprotein B-A surrogate marker of subclinical atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2016. 10. 78-81.

31. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug. 33(4). 1039-1049.
32. Chen J., Zhang Y., Liu J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Role of lipoprotein(a) in predicting the severity of new on-set coronary artery disease in type 2 diabetics: A Gensini score evaluation. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015. 12. 258–264.
33. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Lipoprotein(a): current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. 9. 682–692.
34. Ozturk D., Celik O., Satilmis S., Aslan S., Erturk M., Cakmak H.A., Kalkan A.K., Ozyilmaz S., Diker V., Gul M. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015. 26. 396–401.
35. Srinivasan M.P., Kamath P.K., Bhat N.M., Pai N.D., Manjrekar P.A., Mahabala C. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: A case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015.14.146–152.
36. Tasevska I., Enhörning S., Persson M., Nilsson P.M., Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart*. 2016. 102. 127–132.
37. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Lindholm E., Groop L., Lyssenko V., Orho Melander M., Newton Cheh C., Melander O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010. 121. 2102–2108.
38. Abbasi A., Corpeleijn E., Meijer E., Postmus D., Gansevoort R.T., Gans R.O., Struck J., Hillege H.L., Stolk R.P., Navis G., Bakker S.J. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2012. 55. 1963–1970.
39. Paul Chubb S.A., Davis W.A., Peters K.E., Davis T.M. Serum bicarbonate concentration and the risk of cardiovascular disease and death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 143–143.
40. Hao F., Zhang H.J., Zhu J., Kuang H., Yu Q., Bai M., Mu J. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016. 113. 26–32.
41. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015. 490842. doi: 10.1155/2015/490842.
42. Aust G., Richter O., Rohm S., Kerner C., Hauss J., Klötting N., Ruschke K., Kovacs P., Youn B.S., Blüher M. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009. 204. 262–266.
43. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y., Seol S.M., Kim Y.M., Lee Y.L., Park J.Y. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 413. 264–269.
44. Nakatsuka A., Wada J., Iseda I., Teshigawara S., Higashio K., Murakami K., Kanzaki M., Inoue K., Terami T., Katayama A., Hida K., Eguchi J., Ogawa D., Matsuki Y., Hiramatsu R., Yagita H., Kakuta S., Iwakura Y., Makino H. Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. *Circ Res*. 2013. 112. 771–780.
45. Müller K.A., Rath D., Schmid M., Schoenleber H., Gawaz M., Geisler T., Müller I.I. High plasma levels of gremlin-1 and macrophage migration inhibitory factor, but not their ratio, indicate an increased risk for acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Cardiol*. 2016. 39.201–206.
46. Müller I.I., Müller K.A., Karathanos A., Schönleber H., Rath D., Vogel S., Chatterjee M., Schmid M., Haas M., Seizer P., Langer H., Schaeffeler E., Schwab M., Gawaz M., Geisler T.

Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014. 237. 426–432.

47. Valensi P., Avignon A., Sultan A., Chanu B., Nguyen M.T., Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 104–113.

References:

1. Russian Society of Cardiology. National Society for the Study of Atherosclerosis. National Society for Atherothrombosis. Clinical guidelines: Stable ischemic heart disease. 2020. 9-45.
2. Shlyakhto E.V. *Cardiology: a national guide*, 2nd ed., Revised. and additional Moscow: GEOTAR-Media. 2015. 32-50.
3. V. V. Kukharchuk, G. A. Konovalov, A. V. Susekov, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015. 2. 5-35.
4. Yu. A. Karpov, V. V. Kukharchuk, A. A. Lyakishev, V. P. Lupanov, E. P. Panchenko, A. L. Komarov, M. V. Ezhov, and A. A. Shiryaev, Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease (Practical recommendations). *Cardiology Bulletin*. 2015. 3. 3-33.
5. Serova L.D., Malygina N.A., Vershinin A.A., Melentiev A.S., Kostomarova I.V., Melentiev I.A. Molecular genetic markers for predicting the course of coronary heart disease in patients of older age groups. *Russian journal of cardiology*. 2019. 4. 68-72.
6. Zalessky V.N., Gavrilenko T.I. Autoimmune and immunoinflammatory processes in atherosclerosis. 2017. 2. 5-9.
7. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A. Syntropic genes for diseases of the cardiovascular continuum. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019. 3. 31-38.
8. International Diabetes Federation. *International Diabetes Federation*. 6th ed. IDF, Brussels. 2013. 100-125.
9. Albers A.R., Krichavsky M.Z., Balady G.J. Stress testing in patients with diabetes mellitus. *circulation*. 2016. 583–592. PMID: 16449735.
10. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2015. 3378–3384. PMID: 16322783.
11. Lüscher A.J. atherosclerosis. *Nature*. 2000. 233–241. PMID: 11001066.
12. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg Nauclic C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2016. 297–329. PMID: 18039117.
13. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011. 317–325. PMID: 21593864.
14. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E., et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2014. 585-591.
15. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011. 1492-1500.
16. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010. 1663-1674.
17. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ* 2012. 51-70.
18. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S., et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010. 432-440.

19. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013. 629-638.
20. Mack M.J., Banning A.P., Serruys P.W., et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011. 140-146.
21. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012. 375-384.
22. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., et al; Document Reviewers, De Backer G., Sirnes P.A., Ezquerro E.A., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013. 35-87.
23. Baber U., Mehran R., Sharma S.K., et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011. 69-77.
24. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016. 375. 23-35.
25. Bangalore S., Toklu B., Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention. Balabanova R.M., Dubinina T.V., Jerdes Sh.F. The dynamics of the incidence of rheumatic diseases of the adult population of Russia in 2010-2014. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*. 2016. 54 (3). 266-270. in Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270.
26. Park S.J., Ahn J.M., Kim Y.H., et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015. 4-12.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012. 35. 11- 63. (Review)
28. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011. 124. 58-73.
29. Sanchis Gomar F., Perez Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016. 4. 256. PMID: 27500157.
30. Dev K., Sharma S.B., Garg S., Aggarwal A., Madhu S.V. Glycated apolipoprotein B-A surrogate marker of subclinical atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2016. 10. 78-81. PMID: 26614298.
31. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):1039-1049.
32. Chen J., Zhang Y., Liu J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Role of lipoprotein(a) in predicting the severity of new on-set coronary artery disease in type 2 diabetics: A Gensini score evaluation. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015. 12. 258-264. PMID: 25861813.
33. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Lipoprotein(a): current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. 9. 682-692. PMID: 21529331.
34. Ozturk D., Celik O., Satilmis S., Aslan S., Erturk M., Cakmak H.A., Kalkan A.K., Ozyilmaz S., Diker V., Gul M. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015. 26. 396-401. PMID: 25887000.

35. Srinivasan M.P., Kamath P.K., Bhat N.M., Pai N.D., Manjrekar P.A., Mahabala C. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: A case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015.14.146–152. PMID: 26521236.
36. Tasevska I., Enhörning S., Persson M., Nilsson P.M., Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart.* 2016. 102. 127–132. PMID: 26661323.
37. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Lindholm E., Groop L., Lyssenko V., Orho Melander M., Newton Cheh C., Melander O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation.* 2010. 121. 2102–2108. PMID: 20439785.
38. Abbasi A., Corpeleijn E., Meijer E., Postmus D., Gansevoort R.T., Gans R.O., Struck J., Hillege H.L., Stolk R.P., Navis G., Bakker S.J. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia.* 2012. 55. 1963–1970. PMID: 22526609.
39. Paul Chubb S.A., Davis W.A., Peters K.E., Davis T.M. Serum bicarbonate concentration and the risk of cardiovascular disease and death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016. 15. 143–143. PMID: 27716263.
40. Hao F., Zhang H.J., Zhu J., Kuang H., Yu Q., Bai M., Mu J. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016. 113.26–32. PMID: 26972957.
41. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res.* 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26273671.
42. Aust G., Richter O., Rohm S., Kerner C., Hauss J., Klötting N., Ruschke K., Kovacs P., Youn B.S., Blüher M. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2009. 204. 262–266. PMID: 18848328.
43. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y., Seol S.M., Kim Y.M., Lee Y.L., Park J.Y. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011. 413. 264–269. PMID: 21893030.
44. Nakatsuka A., Wada J., Iseda I., Teshigawara S., Higashio K., Murakami K., Kanzaki M., Inoue K., Terami T., Katayama A., Hida K., Eguchi J., Ogawa D., Matsuki Y., Hiramatsu R., Yagita H., Kakuta S., Iwakura Y., Makino H. Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. *Circ Res.* 2013. 112.771–780. PMID: 23307819.
45. Müller K.A., Rath D., Schmid M., Schoenleber H., Gawaz M., Geisler T., Müller I.I. High plasma levels of gremlin-1 and macrophage migration inhibitory factor, but not their ratio, indicate an increased risk for acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Cardiol.* 2016. 39.201–206. PMID: 27101443.
46. Müller I.I., Müller K.A., Karathanos A., Schönleber H., Rath D., Vogel S., Chatterjee M., Schmid M., Haas M., Seizer P., Langer H., Schaeffeler E., Schwab M., Gawaz M., Geisler T. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014. 237.426–432. PMID: 25463068.
47. Valensi P., Avignon A., Sultan A., Chanu B., Nguyen M.T., Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016. 15. 104–113. PMID: 27450534.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_91

УДК: 577.352.4:575.113

¹Иванов Д.П., ²Фёдорова А.П., ²Серебрякова О.В.**ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV7.1 (KCNQ1):
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СВЯЗАННАЯ ПАТОЛОГИЯ**¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», Забайкальский край, 672038, г. Чита,
ул. Коханского, 7;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзоре приведены краткие сведения об истории открытия, строении и принципах функционирования потенциал-зависимого калиевого канала Kv7.1 (KCNQ1). Представлены современные данные о физиологической роли Kv7.1 в разных органах и тканях. Описаны основные патологические состояния, связанные с мутациями в гене, кодирующем Kv7.1.

Ключевые слова: потенциал-зависимый калиевый канал, Kv7.1, мутации KCNQ1.

¹Ivanov D.P., ²Fyodorova A.P., ²Serebryakova O.V.**VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNELS KV7.1 (KCNQ1):
PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND ASSOCIATED PATHOLOGY**¹ Chita Regional Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita, Russia, 672038² Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, Russia 672000

Abstract. This review provides information on the history of discovery, structure, and principles of functioning of the voltage-gated potassium ion channel Kv7.1 (KCNQ1). Current data on the physiological role of Kv7.1 in various organs and tissues are presented. The main pathological conditions associated with mutations in the gene encoding Kv7.1 are described.

Keywords: voltage-gated potassium ion channel, Kv7.1, mutations of the KCNJ11 gene

Одним из фундаментальных свойств живой клетки является способность её мембран к поддержанию ионных градиентов, ответственных за формирование биопотенциалов. Впервые мембранную теорию формирования биопотенциалов предложил в 1902 г. Юлиус Бернштейн. Согласно его теории, нестимулированные нервные клетки имеют потенциал покоя, обусловленный неравномерным распределением ионов между цитоплазмой и межклеточным пространством, при этом положительно заряженные ионы калия (K⁺) по концентрационному градиенту свободно диффундируют в межклеточное пространство, а анионы, для которых мембрана остается непроницаемой, остаются внутри, тем самым внешняя поверхность клетки заряжается положительно, а внутренняя отрицательно. В норме потенциал покоя у разных клеток имеет величину (-50) – (-100) мВ. Возникающий при возбуждении клетки потенциал действия Бернштейн объяснял тем, что мембрана клетки утрачивает свою избирательность и становится проницаемой для всех ионов, при этом разность потенциалов резко уменьшается и заряд мембраны становится равным нулю. После возвращения ионной проницаемости к состоянию покоя происходит восстановление потенциала покоя. Согласно этой теории, потенциал действия не мог быть больше потенциала покоя.

В своем цикле работ в 1939–1952 гг. Алану Ходжкину и Эндрю Хаксли удалось частично опровергнуть теорию Бернштейна. Введя тонкий металлический электрод внутрь гигантского аксона кальмара, они смогли зарегистрировать потенциалы, формирующиеся внутри и снаружи клетки. Удивительным стало то, что потенциал действия, который Бернштейн считал равным нулю, оказался значительно выше, и вместо ожидаемой разности в 60 мВ была зарегистрирована разность между потенциалами покоя и действия в 90 мВ и более, что указывало на временное появление положительного заряда на внутренней

поверхности мембраны. Объяснить это явление могло только участие в процессе формирования потенциала действия другого иона.

Этим ионом оказался натрий (Na^+). Таким образом, за формирование потенциала действия отвечают два пространственно и функционально независимых механизма транспорта ионов – потенциал-зависимые Na^+ и K^+ каналы. Деполяризация открывает Na^+ каналы, поток ионов Na^+ по градиенту концентрации устремляется внутрь клетки, что приводит к кратковременной перезарядке мембраны. Изменение мембранного потенциала, в свою очередь, активирует потенциал-зависимые K^+ каналы, которые остаются открытыми пока не восстановится изначальный потенциал покоя. Оба потока приблизительно равны по силе, однако сдвинуты во времени, благодаря чему и происходит формирование потенциал действия. В периоды покоя концентрационные градиенты Na^+ и K^+ восстанавливаются за счет работы Na^+/K^+ -АТФазы, обеспечивающей активный перенос этих ионов против градиента концентрации [1].

Таким образом, ток ионов K^+ играет основную роль в течение фазы реполяризации, в формировании мембранных потенциалов, а также в регуляции возбудимости, длительности и частоты возникновения потенциала действия. K^+ каналы имеют большее разнообразие по сравнению с Na^+ и кальциевыми (Ca^{2+}) каналами и являются объектом более пристального изучения [2, 3]. В зависимости от способа активации и количества трансмембранных доменов K^+ -каналы подразделяются на потенциал-зависимые калиевые каналы (Kv), калиевые каналы аномального входящего выпрямления (Kir), механочувствительные двупоровые калиевые каналы (K2P) и активируемые кальцием калиевые каналы (KCa) [4].

Группа потенциал-зависимых K^+ каналов (Kv) является самой многочисленной и представлена 12 семействами [5, 6]. Кроме формирования потенциала действия, они участвуют в регуляции апоптоза, процессах клеточной дифференцировки и роста, в выделении нейротрансмиттеров и гормонов и для обеспечения сердечной деятельности [6]. Все Kv каналы имеют в своем составе 4 α -субъединицы, каждая из которых состоит из шести трансмембранных сегментов (S1-S6), в их числе поровый домен, включающий сегменты S5 и S6 и селективный фильтр. N- и C- концевые домены располагаются в цитоплазме. Тетрамеры могут быть образованы четырьмя одинаковыми α -субъединицами или состоять из четырех разных α -субъединиц. На работу α -субъединиц могут оказывать влияние вспомогательные β -, γ -субъединицы [5, 7]. В зависимости от своих временных параметров и вольтажных характеристик Kv могут подразделяться на каналы, генерирующие кратковременный выходящий ток, регистрируемый в самом начале реполяризации и каналы, генерирующие токи замедленного выпрямления [5]. С точки зрения современной кардиологии, пристального внимания заслуживает подсемейство калиевых каналов KCNQ , состоящее из пяти известных изоформ KCNQ1-5 (Kv7.1-7.5) [8].

В 1996 году открыт ген и была представлена структура KCNQ1 (Kv7.1) [8,10]. Экспрессия Kv7.1 была обнаружена во всем организме, преимущественно в сердце, внутреннем ухе, поджелудочной железе, почках, кишечнике, желудке и щитовидной железе [8, 13]. Известно, что Kv7.1 регулируют ключевые физиологические функции, двумя наиболее важными из которых являются реполяризация сердечной ткани в соответствии с потенциалом действия и транспорт воды и солей в эпителиальных тканях [11]. Функции канала сильно различаются в зависимости от органа, в котором Kv7.1 экспрессируются.

В кардиомиоцитах α -субъединица KCNQ1 собирается с β -субъединицей белка KCNE1 (minK) и образует потенциал-зависимый K^+ -канал задержанного выпрямления (IKs) [11, 11]. IKs -канал играет важную роль в регулировании продолжительности сердечного потенциала действия и регуляции ритма сердца [11]. Ключевой биофизической особенностью, позволяющей этому каналу выполнять свою функцию в сердце, является его чрезвычайно медленная кинетика активации. IKs – единственный канал, который активируется при высокой частоте сердечных сокращений [5, 11]. Дисфункции IKs -каналов сердца вызывают изменения продолжительности сердечного потенциала действия, что приводит к тяжелым

нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [11]. Задержка реполяризации как следствие мутаций *KCNQ1* отражается на ЭКГ в виде более длинного интервала QT.

Так, комплексы *KCNQ1/KCNE1* (IsK, minK) в большом количестве были обнаружены в ацинарных клетках поджелудочной железы [14]. Исследования, проведенные на мышах в 2002 году, показали, что комплекс *KCNQ1/KCNE1* преимущественно экспрессируется с базолатеральной мембраны, участвует в формировании потенциал-зависимого тока K^+ , который может усиливаться холинергической стимуляцией и подавляется блокатором *KCNQ1*. Ингибирование каналов *KCNQ1* снижает секрецию хлора в кишечнике, что позволило предположить его участие в процессе секреции электролитов поджелудочной железы [15]. Экспрессируясь в β -клетках поджелудочной железы, *Kv7.1* принимает участие в регуляции секреции инсулина [16].

Еще одна из функций *KCNQ1* реализуется в эпителиальных клетках внутреннего уха млекопитающих. Комплексы *KCNQ1/KCNE1* экспрессируются в апикальной мембране маргинальных клеток сосудистой стенки [17]. Функция комплекса каналов *KCNQ1/KCNE1* заключается в секреции K^+ в эндолимфу *scala media*, что необходимо для нормального слуха у человека [18]. Люди, страдающие гомозиготной формой синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена, имеют мутации *KCNQ1* или *KCNE1*, приводящие к глухоте [17, 19]. В то же время мыши с нарушением в *KCNQ1* и *KCNE1* глухи и имеют проблемы с равновесием [20, 21].

В почках комплекс каналов *KCNQ1/KCNE1* можно обнаружить в проксимальном и дистальном канальцах нефрона. Функция каналов *KCNQ1* в почках окончательно не установлена [22].

На сегодняшний день в гене *KCNQ1* выявлено более 820 уникальных мутаций. В большинстве случаев (до 82 %) это точечные мутации. Значительно реже встречаются синонимичные замены (~18 %) и делеции (~5 %). Выявлено около 40 мутаций, связанных с синдромом удлиненного интервала QT типа 1 (LQT1). Клинически LQT1 проявляется аритмиями различной степени тяжести и имеет две клинические формы: доминантную (синдром Романа-Уорда) и рецессивную (синдром Джервелла и Ланге-Нильсена). Помимо сердечно-сосудистых нарушений пациенты с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена имеют врожденную билатеральную глухоту. Ряд авторов указывает на развитие синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена из-за дисфункции K^+ канала вызванной усечением белка вследствие делеции-инсерции в участке, кодирующем С-концевой домен *KCNQ1* [17, 24]. Мутации в генах *KCNQ1* и субъединице *KCNE1* были описаны при приобретенном LQT-синдроме и синдроме короткого интервала QT [3, 23, 25]. Мутация с усилением функции *KCNQ1* была обнаружена в семье с фибрилляцией предсердий, унаследованной по аутосомно-доминантному типу на протяжении нескольких поколений [11, 23].

В последние годы проведено большое количество исследований, посвященных не только нарушениям ритма сердца, но и другим заболеваниям, механизм возникновения которых так или иначе связан с функцией *Kv7.1*. Так, по данным мета-анализа, проведенного в 2020 году, однонуклеотидные полиморфизмы гена *KCNQ1* *rs2237892*, *rs2283228*, *rs2237895*, *rs151290* и *rs2074196* могут являться факторами риска сахарного диабета типа (СД) 2 типа, особенно среди азиатского населения [28]. Проведенный ряд исследований позволил выявить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *KCNQ1* *rs2237892* с более высокой частотой артериальной гипертензии и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [29], гестационным СД [30], а так же с уровнем триглицеридов плазмы крови и окружностью талии [30, 32]. R. Rattanatham и соавт. (2021) продемонстрировали комбинированный эффект генетических вариантов *KCNQ1* *rs2237892* и *rs2237897* и *TCF7L2* *rs7903146* на риск развития микро- и макрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ишемическая болезнь сердца у пациентов с СД 2 типа [33].

Несмотря на прорывные исследования последних лет, функция *Kv7.1* на сегодняшний день остается недостаточно изученной. Являясь важным звеном в формировании мембранных потенциалов *Kv7.1* принимает участие во многих физиологических процессах. Различные типы мутаций в генах, кодирующих *Kv7.1* приводят к возникновению не только

специфических заболеваний – каналопатий, но и повышают риск развития СД 2 типа и его осложнений. Дальнейшие исследования функции канала, и ассоциированных с ним каналопатий открывают возможности медикаментозной коррекции клинических проявлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора в работу:

Иванов Д.П. – 40 % (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование),

Фёдорова А.П. – 40 % (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование),

Серебрякова О.В. – 20 % (научное редактирование).

Список литературы:

1. Крутецкая З.И., Ноздрачев А.Д. Ионная теория нервного импульса. Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 3. Биология. 2005. 146-153.
2. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. I. 3-27.
3. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. Кардиология. 2013. 11. 66-73.
4. Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса. Кардиология, 2010. 7. 49-61.
5. Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология): монография. Казань. 2010. 270.
6. Гризель А.В. Механизмы активации потенциалуправляемых калиевых каналов. Acta Naturae. 2014. 6(4). 23. 10-26.
7. Long S.B., Campbell E.B., MacKinnon R., Crystal Structure of a Mammalian Voltage-Dependent Shaker Family K⁺ Channel. Science. 2005. 5736. 897–903.
8. Wang Y., Eldstrom J., Fedida D. Gating and Regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 Channel Complexes. Front Physiol. 2020. 11. 504. doi:10.3389/fphys.2020.00504.
9. Wang Q., Curran M.E., Splawski I., Burn T.C., Millholland J.M., VanRaay T.J., Shen J., Timothy K.W., Vincent G.M., de Jager T., Schwartz P.J., Towbin J.A., Moss A.J., Atkinson D.L., Landes G.M., Connors T.D., Keating M.T. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nature Genet. 1996. 12. 17-23.
10. Neyroud, N., Richard, P., Vignier, N., Donger, C., Denjoy, I., Demay, L., Shkolnikova, M., Pesce, R., Chevalier, P., Hainque, B., Coumel, P., Schwartz, K., Guicheney, P. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. Circ. Res. 1999. 84. 290-297.
11. Jespersen T., Grunnet M., Olesen S.P. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. Physiology (Bethesda). 2005. 20. doi: 10.1152/physiol.00031.2005.
12. Sara I. L., Rene B.-S., Larsson H.P. The KCNQ1 channel - remarkable flexibility in gating allows for functional versatility. J Physiol. 2015. 593(12). 2605-2615. doi: 10.1113/jphysiol.2014.287607.
13. Cui J. Voltage-Dependent Gating: Novel Insights from KCNQ1 Channels. Biophys J. 2016. 110(1). 14-25.
14. Hayashi M., Wang J., Hede S. E., Novak I. An intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel is important for secretion in pancreatic duct cells. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. 303(2). 151-159. 10.1152/ajpcell.00089.2012.
15. Warth R., Garcia Alzamora M., Kim J.K., Zdebik A., Nitschke R., Bleich M., Gerlach U., Barhanin J., Kim S.J. The role of KCNQ1/KCNE1 K(+) channels in intestine and pancreas:

- lessons from the KCNE1 knockout mouse. *Pflugers Arch.* 2002. 443(5-6). 822-828. Doi:10.1007/s00424-001-0751-3.
16. Ullrich S., Su J., Ranta F., Wittekindt O.H., Ris F., Rösler M., Gerlach U., Heitzmann D., Warth R., Lang F.. Effects of IKs channel inhibitors in insulin-secreting INS-1 cells. *Pflügers Arch.* 2005. 451. 428-436.
 17. Neyroud N., Tesson F., Denjoy I., Leibovici M., Donger C., Barhanin J., Faure S., Gary F., Coumel P., Petit C., Schwartz K., Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. 1997. *Nat Genet* 15. 186-189.
 18. Wangemann P., Liu J., Marcus D.C. Ion transport mechanisms responsible for K⁺ secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro. *Hear Res.* 1995. 84. 19-29.
 19. Schulze-Bahr E., Wang Q., Wedekind H., Haverkamp W., Chen Q., Sun Y., Rubie C., Hordt M., Towbin J.A., Borggreffe M., Assmann G., Qu X., Somberg J.C., Breithardt G., Oberti C., Funke H. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange- Nielsen syndrome. *Nat Genet.* 1997. 17. 267-268.
 20. Vallon V., Grahammer F., Richter K., Bleich M., Lang F., Barhanin J., Volkl H., Warth R. Role of KCNE1-dependent K⁺ fluxes in mouse proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2003. 12. 2003-2011.
 21. Casimiro M.C., Knollmann B.C., Ebert S.N., Vary J.C. Jr, Greene A.E., Franz M.R., Grinberg A., Huang S.P., Pfeifer K. Targeted disruption of the KCNQ1 gene produces a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98. 2526-2531.
 22. Hasegawa K., Ohno S., Ashihara T., Itoh H., Ding W.-G., Toyoda F., Makiyama T., Aoki H., Nakamura Y., Delisle B. P., Matsuura H., Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open I(Ks) channels. *Heart Rhythm.* 2014. 11. 67-75.
 23. Поляк М.Е., Иванова Е.А., Поляков А.В., Заключьминская Е.В. Спектр мутаций в гене KCNQ1 у российских пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. *Российский кардиологический журнал.* 2016. 10. 15-20. doi: [10.15829/1560-4071-2016-10-15-20](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20).
 24. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M., Larsen L. A., Christiansen M., Whiteford M. L., Bathen J., Aslaksen B., Sorland S. J., Lund O., Pembrey M. E., Malcolm S., Bitner-Glindzicz M. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum. Genet.* 2000. 107. 499-503.
 25. Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии.* 2018. 15. 142-156. DOI: [10.15275/annaritmol.2018.3.2](https://doi.org/10.15275/annaritmol.2018.3.2).
 26. Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S., Wang X.-L., Wang Y., Xu W.-Y., Jin H.-W., Sun H., Su X.-Y., Zhuang Q.-N., Yang Y.-Q., Li Y.-B., Liu Y., Xu H.-J., Li X.-F., Ma N., Mou C.-P., Chen Z., Barhanin J., Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003. 299. 251-254.
 27. Abraham R. L., Yang T., Blair M., Roden D. M., Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 2010. 28. 181-190.
 28. Yu X.X., Liao M.Q., Zeng Y.F., Gao X.P., Liu Y.H., Sun W., Zhu S., Zeng F.F., Ye Y.B. Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020. 2020:7145139. Published 2020 Jul 3. doi:10.1155/2020/7145139.
 29. Zhang W., Wang H., Guan X., Niu Q., Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015. 13(6). 364-70. doi: [10.1016/j.gpb.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.05.004).

30. Erfani T., Sarhangi N., Afshari M., Abbasi D., Meybodi H.R.A., Hasanzad M. KCNQ1 common genetic variant and type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord.* 2019. 19(1). 47-51. doi: 10.1007/s40200-019-00473-4.
31. Yu W., Ma R.C., Hu C., So W.Y., Zhang R., Wang C., Tam C.H., Ho J.S., Lu J., Jiang F., Tang S., Ng M.C., Bao Y., Xiang K., Jia W., Chan J.C.N.. Association between KCNQ1 genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012. 55(10). 2655-2659. doi: 10.1007/s00125-012-2636-8.
32. Chen X.D., Yang Y.J., Li S.Y., Peng Q.Q., Zheng L.J., Jin L., Wang X.F. Several polymorphisms of KCNQ1 gene are associated with plasma lipid levels in general Chinese populations. *PLoS One.* 2012. 7(3). e34229. doi: 10.1371/journal.pone.0034229.
33. Rattanatham R., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Sawanyawisuth K., Intharaphet P., Senthong V., Settasatian C. Association of Combined TCF7L2 and KCNQ1 Gene Polymorphisms with Diabetic Micro- and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

References:

1. Krutetskaya Z. I., Nozdrachev A. D. The ion theory of the nerve impulse. Herald of St. Petersburg University. series 3: Biology. 1. 146-153. in Russian.
2. Mel'nikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2009. 1. 3-27. in Russian.
3. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Kardiologiya.* 2013. 11. 66-73. in Russian.
4. Kuzmin V.S., Rosenshtraukh L.V. Ionic mechanisms of action of class III antiarrhythmic drugs. *Kardiologiya,* 2010. T. 7. 49-61. in Russian.
5. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ion channels of excitable cell (structure, function, pathology). *Kazan'.* 2010. 270. in Russian.
6. Grizel' A.V. Mechanisms of activation of voltage-gated potassium channels. *Acta Naturae.* 2014. 4 (23). 12-28. in Russian.
7. Long S.B., Campbell E.B., MacKinnon R., Crystal Structure of a Mammalian Voltage-Dependent Shaker Family K⁺ Channel. *Science.* 2005. 5736. 897-903.
8. Wang Y., Eldstrom J., Fedida D. Gating and Regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 Channel Complexes. *Front Physiol.* 2020. 11. 504. doi:10.3389/fphys.2020.00504.
9. Wang Q., Curran M.E., Splawski I., Burn T.C., Millholland J.M., VanRaay T.J., Shen J., Timothy K.W., Vincent G.M., de Jager T., Schwartz P.J., Towbin J.A., Moss A.J., Atkinson D.L., Landes G.M., Connors T.D., Keating M.T. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet.* 1996. 12. 17-23.
10. Neyroud, N., Richard, P., Vignier, N., Donger, C., Denjoy, I., Demay, L., Shkolnikova, M., Pesce, R., Chevalier, P., Hainque, B., Coumel, P., Schwartz, K., Guicheney, P. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. *Circ. Res.* 1999. 84. 290-297.
11. Jespersen T., Grunnet M., Olesen S.P. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. *Physiology (Bethesda).* 2005. 20. doi: 10.1152/physiol.00031.2005.
12. Sara I. L., Rene B.-S., Larsson H.P. The KCNQ1 channel - remarkable flexibility in gating allows for functional versatility. *J Physiol.* 2015. 593(12). 2605-2615. doi: 10.1113/jphysiol.2014.287607.
13. Cui J. Voltage-Dependent Gating: Novel Insights from KCNQ1 Channels. *Biophys J.* 2016. 110(1). 14-25.
14. Hayashi M., Wang J., Hede S. E., Novak I. An intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel is important for secretion in pancreatic duct cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. 303(2). 151-159. 10.1152/ajpcell.00089.2012.

15. Warth R., Garcia Alzamora M., Kim J.K., Zdebik A., Nitschke R., Bleich M., Gerlach U., Barhanin J., Kim S.J. The role of KCNQ1/KCNE1 K(+) channels in intestine and pancreas: lessons from the KCNE1 knockout mouse. *Pflugers Arch.* 2002. 443(5-6). 822-828. Doi:10.1007/s00424-001-0751-3.
16. Ullrich S., Su J., Ranta F., Wittekindt O.H., Ris F., Rösler M., Gerlach U., Heitzmann D., Warth R., Lang F. Effects of IKs channel inhibitors in insulin-secreting INS-1 cells. *Pflugers Arch.* 2005. 451. 428-436.
17. Neyroud N., Tesson F., Denjoy I., Leibovici M., Donger C., Barhanin J., Faure S., Gary F., Coumel P., Petit C., Schwartz K., Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. 1997. *Nat Genet* 15. 186-189.
18. Wangemann P., Liu J., Marcus D.C. Ion transport mechanisms responsible for K⁺ secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro. *Hear Res.* 1995. 84. 19-29.
19. Schulze-Bahr E., Wang Q., Wedekind H., Haverkamp W., Chen Q., Sun Y., Rubie C., Hordt M., Towbin J.A., Borggreffe M., Assmann G., Qu X., Somberg J.C., Breithardt G., Oberti C., Funke H. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet.* 1997. 17. 267-268.
20. Vallon V., Grahmmer F., Richter K., Bleich M., Lang F., Barhanin J., Volkl H., Warth R. Role of KCNE1-dependent K⁺ fluxes in mouse proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2003. 12. 2003-2011.
21. Casimiro M.C., Knollmann B.C., Ebert S.N., Vary J.C. Jr, Greene A.E., Franz M.R., Grinberg A., Huang S.P., Pfeifer K. Targeted disruption of the KCNQ1 gene produces a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98. 2526-2531.
22. Hasegawa K., Ohno S., Ashihara T., Itoh H., Ding W.-G., Toyoda F., Makiyama T., Aoki H., Nakamura Y., Delisle B. P., Matsuura H., Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open I(Ks) channels. *Heart Rhythm.* 2014. 11. 67-75.
23. Polyak M.E., Ivanova E.A., Polyakov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Mutation spectrum of the gene KCNQ1 in Russian patients with long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2016. 10. 15-20. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>. In Russian.
24. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M., Larsen L. A., Christiansen M., Whiteford M. L., Bathen J., Aslaksen B., Sorland S. J., Lund O., Pembrey M. E., Malcolm S., Bitner-Glindzicz M. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum. Genet.* 2000. 107. 499-503.
25. Bockeria L.A., Pronicheva I.V. Contemporary status of genetic rationale for arrhythmias. *Annaly aritmologii.* 2018. 15. 142-156. DOI: 10.15275/annaritm.2018.3.2. in Russian.
26. Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S., Wang X.-L., Wang Y., Xu W.-Y., Jin H.-W., Sun H., Su X.-Y., Zhuang Q.-N., Yang Y.-Q., Li Y.-B., Liu Y., Xu H.-J., Li X.-F., Ma N., Mou C.-P., Chen Z., Barhanin J., Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003. 299. 251-254.
27. Abraham R. L., Yang T., Blair M., Roden D. M., Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 2010. 28. 181-190.
28. Yu X.X., Liao M.Q., Zeng Y.F., Gao X.P., Liu Y.H., Sun W., Zhu S., Zeng F.F., Ye Y.B. Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020. 2020:7145139. Published 2020 Jul 3. doi:10.1155/2020/7145139.
29. Zhang W., Wang H., Guan X., Niu Q., Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015. 13(6). 364-70. doi: 10.1016/j.gpb.2015.05.004.

30. Erfani T., Sarhangi N., Afshari M., Abbasi D., Meybodi H.R.A., Hasanzad M. KCNQ1 common genetic variant and type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord.* 2019. 19(1). 47-51. doi: 10.1007/s40200-019-00473-4.
31. Yu W., Ma R.C., Hu C., So W.Y., Zhang R., Wang C., Tam C.H., Ho J.S., Lu J., Jiang F., Tang S., Ng M.C., Bao Y., Xiang K., Jia W., Chan J.C.N.. Association between KCNQ1 genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012. 55(10). 2655-2659. doi: 10.1007/s00125-012-2636-8.
32. Chen X.D., Yang Y.J., Li S.Y., Peng Q.Q., Zheng L.J., Jin L., Wang X.F. Several polymorphisms of KCNQ1 gene are associated with plasma lipid levels in general Chinese populations. *PLoS One.* 2012. 7(3). e34229. doi: 10.1371/journal.pone.0034229.
33. Rattanatham R., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Sawanyawisuth K., Intharaphet P., Senthong V., Settasatian C. Association of Combined TCF7L2 and KCNQ1 Gene Polymorphisms with Diabetic Micro- and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2022_2_99

УДК 616.831-002-039

Ширшов Ю.А., Ма-Ван-дэ А.Ю., Маруева Н.А., Балданшириева А.Д.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ

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

Резюме. *Идиопатический аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам (ЭА к NMDAR) – тяжёлое заболевание нервной системы, отличающееся разнообразием психоневрологической патологии, вовлечением нейромедиаторных систем. Из-за широкого распространения глутаматэргической системы в ЦНС, заболевание имеет тяжёлое течение, выраженную психотическую симптоматику с полиморфной неврологической патологией. Преобладание острого психоза в дебюте, разнообразная клиническая картина с низкой диагностической ценностью нейровизуализации (МРТ) обуславливает трудности в установлении диагноза и назначения ранней патогенетической терапии.*

В статье описывается клинический случай ЭА к NMDAR у ребёнка, возникший подросто и проявившийся тяжёлыми психическими нарушениями с присоединением в дальнейшем неврологических расстройств. Учитывая выраженность психических расстройств у пациента в детском возрасте, редкость данной патологии, постановка диагноза сопровождалась определёнными трудностями.

Ключевые слова. *Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, диагностика, лечение.*

Shirshov Yu. A., Ma-Van-de A. Yu., Marueva N. A., Baldanshirieva A. D.

IDIOPATHIC AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS WITH ANTIBODIES TO NMDA RECEPTORS

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672000

Abstract. *Idiopathic autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors (EA to NMDAR) is a severe disease of the nervous system characterized by a variety of neuropsychiatric pathology and an involvement of neurotransmitter systems. Due to the wide distribution of the glutamatergic system in the central nervous system, the disease has a severe course, prominent psychotic symptoms with polymorphic neurological pathology. The predominance of acute psychosis at the onset, a diverse clinical picture with a low diagnostic value of neuroimaging (MRI) causes difficulties in establishing a diagnosis and prescribing early pathogenetic therapy.*

The article describes a clinical case of EA to NMDAR in a child that arose subacutely and manifested itself as severe mental disorders with further neurological disorders. Given the severity of mental disorders in a patient in childhood age, the rarity of this pathology, the statement of the diagnosis was accompanied by certain difficulties.

Keywords. *Autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors, diagnosis, treatment.*

Идиопатический аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA рецепторам (ЭА к NMDAR) был впервые описан в 2005 г. J. Dalmau с соавторами как острый психоз у пациентки с тератомой яичников [1]. В 2007 году были выделены антитела к NMDA рецепторам, которые были ассоциированы с клинической картиной. Заболевание характеризуется развитием выраженной психической и неврологической симптоматики [2].

Истинная частота встречаемости ЭА к NMDAR в популяции не известна. По данным некоторых авторов, данная патология занимает второе место среди аутоиммунных энцефалитов после острого диссеминированного энцефаломиелита, другие же утверждают,

что ЭА к NMDAr является наиболее часто встречающимся вариантом, превышающим частоту герпетических энцефалитов [3, 4]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, средний возраст больных составляет 21 год, заболевание может встречаться и в детском возрасте (87 % больных младше 18 лет), преобладает у лиц женского пола. В отсутствие лечения в 100 % наблюдается летальный исход. При своевременной патогенетической терапии 75 % пациентов полностью восстанавливаются [5].

Известно, что в 40 % случаев у пациенток старше 18 лет страдающих ЭА к NMDAr, диагностируют тератому яичников с одной, либо с двух сторон. В дальнейшем проведенные исследования установили, что данный энцефалит может протекать на фоне других онкологических процессов, таких как лимфома Ходжкина, рак легких, рак молочных желез и др., а в ряде случаев и без каких-либо фоновых патологий [6]. Онкопатологию у детей до 18 лет удается выявить лишь в 31 % случаев, а у детей до 14 лет – в 9 %, у пациентов раннего возраста выявить опухоль обычно не удается [7]. При этом необходимо сохранять онкологическую настороженность среди больных, у которых не была верифицирована опухоль, в течение 5 лет после возникновения заболевания.

По данным различных авторов, прослеживается взаимосвязь между развитием ЭА к NMDAr и перенесенным герпетическим энцефалитом, микоплазменной инфекцией, в последнее время имеются сообщения о связи с текущей или недавно перенесенной новой коронавирусной инфекцией [8-10].

N-метил-D-аспартат-рецептор является глутаматным ионотропным рецептором, играющим важную роль в нейропластичности, процессах запоминания, обучения и поведения [11]. Отмечается, что развитие таких состояний как деменция, инсульт, эпилепсия, болезнь Паркинсона, может быть связано с эксайтотоксичностью, развивающейся при гиперактивации данных рецепторов [12, 13]. При снижении активности NMDA-рецепторов развиваются симптомы, характерные для шизофрении, аутизма и других психических расстройств, которые также встречаются при данном энцефалите [14].

В клинической картине ЭА к NMDAr выделяют 4 стадии развития заболевания [15]:

1. Продромальная стадия: симптомы инфекции верхних дыхательных путей, с лихорадкой, головными болями, тошнотой, рвотой.
2. Стадия манифестации: развитие психоза и неврологических симптомов
 - А. Психические нарушения. Шизофреноподобная симптоматика, острый психоз. Для детей характерными симптомами являются аномальное поведение, приступы гнева и агрессии, истерики, раздражительность, гиперактивность, нарушения сна.
 - В. Неврологические нарушения. Характерно возникновение судорожного синдрома, различных нарушений речи (афазия, мутизм), двигательных расстройств – дискинезии, атаксия, парезы и параличи, дистонии. Возможно развитие кататонии, вегетативной нестабильности, нарушений дыхания, что требует оказания неотложной помощи в реанимационном отделении.

Диагностическая ценность нейровизуализации низка (неспецифические изменения на МРТ в 47 %), изменения в общем анализе ликвора также минимальны – лёгкий лимфоцитоз в 46 % случаев.

3. Стадия обратного развития. Регресс симптоматики происходит в обратном порядке. Медленнее всего восстанавливаются когнитивные и психические функции.

При своевременно начатом лечении, фаза обратного развития может начаться через несколько месяцев от начала заболевания.

4. Стадия восстановления. Характеризуется полным регрессом симптоматики и восстановлением когнитивных и поведенческих нарушений. В большинстве случаев когнитивные функции полностью восстанавливаются к моменту выписки.

В 2016 году F. Graus предложил критерии для постановки диагноза, ЭА к NMDAr [16]:

- I. Наличие как минимум 4 из 6 симптомов: 1) нарушения психики и поведения; 2) речевая дисфункция (дизартрия, мутизм, обеднение речи); 3) судорожный синдром; 4) двигательная дисфункция (дискинезии, патологические позы, экстрапирамидная

симптоматика); 5) нарушения сознания; 6) вегетативная нестабильность, нарушение дыхания.

II. Наличие хотя бы 1 из 2 признаков: 1) изменения на ЭЭГ в виде медленноволновой активности, эпилептической активности, преобладания дельта-ритма 2) обнаружение плеоцитоза или олигоклональных антител (Ig G) к NMDA-рецепторам в ликворе.

III. Исключение другого заболевания (герпетической этиологии).

Так как клиника ЭА к NMDAr разнообразна, а использование диагностических критериев не всегда гарантирует постановку верного диагноза, зачастую первичным диагнозом у пациентов с ЭА к NMDAr выставляется «острый психоз» или «эпилепсия», что приводит к госпитализации пациентов в непрофильное отделение и отсроченному назначению адекватной терапии.

Терапия в первую очередь включает лечение основного заболевания – удаление опухоли при ее наличии. Проводится иммунотерапия, которая включает введение глюкокортикостероидов, иммуноглобулинов (I линия) и плазмаферез. Препаратами второй линии являются моноклональные антитела – ритуксимаб, цитостатики – циклофосфамид [17]. Назначается симптоматическая терапия: бензодиазепины – при нарушениях сна, двигательных расстройствах, кататонии, при судорожном синдроме – антиконвульсанты. Крайне важным является раннее начало реабилитационной программы, включающей физиотерапию, трудотерапию и логопедическую коррекцию. Примерно в 75 % случаев происходит полное выздоровление больных, в остальных сохраняется лёгкий неврологический дефицит [18].

Клиническое наблюдение. Девочка, 12 лет, доставлена в стационар в связи с впервые развившимися генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Из анамнеза со слов родителей: за неделю до госпитализации отмечено, что нарушился сон: ночью не могла заснуть, возникло нарушение пищевого поведения со склонностью к перееданию.

Госпитализирована в отделение реанимации, назначена посиндромная терапия. Проведены лабораторные исследования, ЭЭГ, МСКТ головного мозга, по результатам которых отклонения от нормы не выявлены. За время наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным, судорожный синдром не рецидивировал, сознание ясное, ШКГ – 15 баллов. На третьи сутки переведена в отделение.

В ночь на четвёртые сутки госпитализации нарушился сон, вскакивала с кровати, светила фонариком в темноте, что-то искала. Утром возникло нарушение речи: не смогла говорить, обращённую речь не понимала (сенсомоторная афазия). Для исключения острой неврологической патологии проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением, по результатам которого патологии не выявлено.

На пятый день повысилась температура тела, появилось психомоторное возбуждение – стала агрессивнее, раздражительнее, обращённую речь понимала плохо, выкрикивала непонятные фразы, ночью не смогла спать, ходила по комнате, с кем-то шепталась, открывала кран, включала свет. Утром перестала реагировать на окружающих, выполнять команды, речь отсутствовала, переведена в отделение реанимации.

Для исключения нейроинфекции проведена люмбальная пункция. Ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз 25 клеток за счёт лимфоцитов. Исследование ликвора методом ПЦР на вирусы герпеса 1, 6 типа, ЦМВ, вирус Эпштейн-Барра – отрицательно.

Консультирована медицинским психологом, детским психиатром. Видео-ЭЭГ мониторинг, глазное дно – без патологии, повторная люмбальная пункция (ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз 11 клеток за счёт лимфоцитов). Видео-ЭЭГ мониторинг – доминирует высокоамплитудная медленно-волновой активности дельта диапазона.

Учитывая психотические нарушения, ребенок переведен в Краевую психиатрическую больницу с диагнозом: Острое психотическое состояние.

За время госпитализации в психиатрической больнице: самостоятельно принимала пищу, что-то ловила в воздухе правой рукой, постоянно шептала, периодически на лице

возникла гримаса недовольства, страха, эпизодически возникали вегетативные нарушения (появлялись красные пятна на грудной клетке, повышалась температура тела до 38 градусов), речь отсутствовала. На 11-е сутки от начала заболевания повторился генерализованный судорожный приступ. Переведена в соматический стационар, госпитализирована в отделение реанимации.

Неврологический статус. Продуктивному контакту недоступна, речь отсутствует, гипомимия, периодически открывает глаза на осмотр, мышечный тонус снижен, вегетативные нарушения – покрывается красными пятнами, тахикардия, диспноэ. Пассивный негативизм – при попытке открыть рот сжимает зубы. Парамимии. Обманы восприятия – что-то ловит рукой в воздухе, на лице периодически гримаса страха, что-то шепчет.

Проведено: МСКТ ОГК – патологии не выявлено, осмотр глазного дна – перивазальный отек, МРТ ГМ с болюсным контрастированием – патологии не выявлено.

На 14-е сутки повторились судорожные подергивания мимических мышц, тоническое напряжение верхних конечностей, бульбарные нарушения, диспноэ. Переведена на ИВЛ. При контроле МСКТ ОГК – двухсторонняя бронхопневмония с ателектатическим компонентом.

Проведена заочная консультация с РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и очная ТМК с НЦЗД г. Москва, рекомендовано исключить аутоиммунный энцефалит. Произведен забор ликвора на антитела, ассоциированные с аутоиммунными энцефалитами, проведён плазмаферез, начата пульс-терапия глюкокортикоидами.

В неврологическом статусе: продуктивному контакту не доступна, сознание угнетено до сопора, глаза открывает, взгляд не фиксирует, не реагирует на громкие звуки, речь отсутствует, отмечаются навязчивые движения, тризм, подергивание мимических мышц, гиперкинезы, дистонии, периодически возникает тоническое напряжение мышц верхних конечностей.

Проведено четыре сеанса плазмафереза, проведён курс внутривенного введения иммуноглобулина, противосудорожная терапия, антибиотикотерапия. Учитывая сохраняющиеся нарушение дыхания, пациентке проводится ИВЛ, на 29-е сутки проведена трахеостомия.

Данные дополнительных исследований: антитела к панели антинейроанальных антигенов в крови не обнаружены; АТ к GAD в крови – менее 5 МЕ/мл; антинейрональные антитела, блот (Hu, Yo-1, CV2, PNMa2, Ri, AMPH) в крови не обнаружены; олигоклональный IgG ликвор – 2 тип, (референсные значения – тип синтеза 1); АТ к GAD в ликворе: IgG -1,39 МЕ/мл (референсные значения – менее 5); **АТ к NMDA IgG в крови – титр 1:320 (референсные значения – меньше 1:10), АТ к NMDA IgG в СМЖ – титр 1:128 (референсные значения – не обнаружено);** АТ к компонентам комплекса калиевого канала, IgG (CASPR-S – менее 1:100, LGI-CSF – не обнаружено, CASPR-CSF – не обнаружено).

Диагноз уточнён: Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA рецепторам.

Проведён курс терапии препаратом моноклональных антител к рецептору CD20+ – ритуксимаб – четыре инфузии с интервалом 7 дней. По окончании терапии достигнут целевой уровень В-лимфоцитов (CD19+, CD20+) = 0,00 кл/мкл.

На фоне терапии имеется положительная динамика: в сознании, акинетический мутизм. Глаза открывает спонтанно, взгляд фиксирует, следит за предметами, выросла двигательная активность, уменьшились гиперкинезы.

На 72-е сутки была переведена из отделения реанимации в отделение неврологии. Неврологический статус: сознание ясное, акинетический мутизм, глаза открывает на осмотр кратковременно, взгляд фиксирует, команды не выполняет, мышечный тонус диффузно снижен, отмечаются гиперкинезы, тремор в руках, мышечная сила в конечностях снижена до 1 балла, глубокие рефлексы оживлены.

За время наблюдения в отделении неврологии: постепенный регресс неврологической симптоматики – доступна контакту, речи нет из-за наличия трахеостомы, начала выполнять команды, увеличилась двигательная активность – начала самостоятельно садиться, вставать,

ходить (с поддержкой, затем самостоятельно), сохраняются гиперкинезы при утомлении, тремор в руках при совершении целенаправленных движений, атаксический синдром. Проведено МРТ ГМ – патологии не выявлено, МРТ органов малого таза – без особенностей. Была выписана из отделения неврологии с остаточными явлениями – сохранялся нижний центральный паразетез, тремор при выполнении целенаправленных движений, эмоциональная лабильность, когнитивных нарушений нет.

В анамнезе – проведены курсы восстановительного лечения, наблюдается полный регресс психической и неврологической симптоматики, девочка вернулась к обучению в школе.

Обсуждение. Данный клинический пример демонстрирует трудности в постановке диагноза аутоиммунного энцефалита с антителами к NMDA рецепторам, что связано с вариабельностью клинического течения заболевания и отсутствия специфических отклонений по данным лабораторных и инструментальных исследований. На основании наличия психических нарушений, галлюцинаторного, кататонического синдрома, негативизма в начале заболевания проводилась дифференциальная диагностика с острым психотическим состоянием. Трудности диагностики заболевания обусловлены и редкостью данной патологии; в Забайкальском крае ранее случаи данного заболевания не зарегистрированы. Постановка диагноза стала возможным благодаря исследованию ликвора на антитела к NMDA рецепторам.

Выводы. Идиопатический аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA рецепторам необходимо предполагать, когда на фоне острого (подострого) психотического состояния имеются разнообразные симптомы поражения ЦНС (эпилептические приступы, экстрапирамидная патология, когнитивные расстройства, речевые нарушения, вегетативная дисфункция) при неспецифических изменениях ЭЭГ, МРТ, ЦСЖ. При наличии тератомы яичников (для лиц женского пола) диагностика значительно упрощается. Решающее значение имеет исследование крови и ликвора на антитела к NMDA рецепторам. При своевременно начатой патогенетической терапии ЭА к NMDAр прогноз больных значительно улучшается.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Ширшов Ю.А. – 20 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 30 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Маруева Н.А. – 20 % (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Балданшириева А.Д. – 30 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Описание клинического случая не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2007. 61. 25-36.
2. Суровцева А. В., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Пульман Н. Ф., Конев А. И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. 6. 103-105.

3. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T., Glaser C., Iizuka T., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013. 12. 157-165.
4. Dalmau J., Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine.* 2018. 378. 840-851.
5. Tanguturi Y.C., Cundiff A.W., Fuchs C. Anti-N-Methyl d-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: literature review and future directions. *Child Adolescent Psychiatric Clinics North America*, 2019. 28. 79-89.
6. Weaver M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine.* 2016. 51(2). 136-139.
7. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Iizuka T., Kawachi I., Bataller L., et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013. 81. 1058-1063.
8. Panariello A., Bassetti R., Radice A., Rossotti R., Puoti M., Corradin M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020. 87. 179-181.
9. Nosadini M., Mohammad S.S., Corazza F., Ruga E.M., Kothur K., Perilongo G., Frigo A.C., Toldo I., Dale R.C., Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2017. 59(8). 796-805.
10. DuBray K., Anglemeyer A., LaBeaud A.D., Flori H., Bloch K., Joaquin K.S., Messenger S., Preas C., Sheriff H., Glaser C. Epidemiology, outcomes and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital-based study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013. 32(8). 839-844.
11. Kuppaswamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *General Hospital Psychiatry.* 2014. 36(4). 388-391.
12. Wu Q. J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection *Molecular brain.* 2018. 11(15). 1-36.
13. Liu X., Yan B., Wang R., Li C., Chen C., Zhou D., Z. Hong D. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study *Epilepsia.* 2017. 58. 2104-2111.
14. Schade S., Paulus W. D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016. 19. 1-18.
15. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Current Psychiatry Reviews.* 2011. 7(3). 189-193.
16. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien C.G., Cellucci T., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology.* 2016. 15. 391-404.
17. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition).* 2016. 21. 651-663.
18. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., Dessain S.K., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R., Lynch D.R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology.* 2008. 7(12). 1091-8.

References:

1. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology.* 2007. 61. 25-36.
2. Surovtseva A. V., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Pullman N. F., Konev A. I. Encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014. 6. 103-105. in Russian.
3. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T., Glaser C., Iizuka T., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013. 12. 157-165.

4. Dalmau J., Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine.*, 378 (2018). 840-851.
5. Tanguturi Y.C., Cundiff A.W., Fuchs C. Anti-N-Methyl d-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: literature review and future directions. *Child Adolescent Psychiatric Clinics North America*, 2019. 28. 79-89.
6. Weaver M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine.* 2016. 51(2). 136-139.
7. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Iizuka T., Kawachi I., Bataller L., et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013. 81. 1058–1063.
8. Panariello A., Bassetti R., Radice A., Rossotti R., Puoti M., Corradin M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020. 87. 179-181.
9. Nosadini M., Mohammad S.S., Corazza F., Ruga E.M., Kothur K., Perilongo G., Frigo A.C., Toldo I., Dale R.C., Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2017. 59(8). 796-805.
10. DuBray K., Anglemeyer A., LaBeaud A.D., Flori H., Bloch K., Joaquin K.S., Messenger S., Preas C., Sheriff H., Glaser C. Epidemiology, outcomes and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital-based study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013. 32(8). 839-844.
11. Kuppaswamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *General Hospital Psychiatry.* 2014. 36 (4). 388-391.
12. Wu Q. J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection *Molecular brain.* 2018. 11(15). 1-36.
13. Liu X., Yan B., Wang R., Li C., Chen C., Zhou D., Z. Hong D. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study *Epilepsia.* 2017. 58. 2104-2111.
14. Schade S., Paulus W. D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016. 19. 1-18.
15. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Current Psychiatry Reviews.* 2011. 7(3). 189-193.
16. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien C.G., Cellucci T., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology.* 2016. 15. 391-404.
17. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition).* 2016. 21. 651-663.
18. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., Dessain S.K., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R., Lynch D.R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology.* 2008. 7(12). 1091-8.

doi : 10.52485/19986173_2022_2_106

УДК 616-053.2-056.7

¹Емельянова О.Н., ¹Лузина Е.В., ²Боровик Н.Н., ¹Калинкина Т.В., ¹Чаванина С.А.**БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*² *ГУЗ Краевая детская клиническая больница, 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20*

Резюме. В статье обобщены данные литературы о редкой патологии – болезни Вильсона Коновалова у детей. Обзор иллюстрирован собственным клиническим наблюдением сложной диагностики и успешного лечения девочки с данным заболеванием. У пациентки болезнь дебютировала как гепатит с обнаружением вирусов Эпштейн-Барра и герпеса 6 типа. Сохраняющийся синдром цитолиза после проведенной противовирусной терапии обусловил необходимость дифференциальной диагностики неинфекционной патологии печени. Выявленные нарушения обмена меди, низкий уровень церулоплазмينا, молекулярно-генетическое исследование позволили уточнить диагноз и назначить патогенетическое лечение. Представленный случай дополняет имеющиеся в литературе данные по болезни Вильсона – Коновалова.

Ключевые слова: дети, заболевания печени, болезнь Вильсона – Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия, обмен меди

¹Emelyanova O.N., ¹Luzina E.V., ²Borovik N.N., ¹Kalinkina T.V. , ¹Chavanina S.A.
**WILSON-KONOVALOV DISEASE IN CHILDREN: MODERN CONCEPTS
 AND CLINICAL CASE**

¹ *Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*² *Regional Children's Clinical Hospital, 20 Novobulvarnaya Street, Chita, 672027*

Abstract. The article summarizes the literature data on a rare pathology – Wilson disease in children. The review cites the case of the personal clinical observation of the complicated diagnosis and successful treatment of a girl with this disease. In the patient the disease debuted as hepatitis with the detection of Epstein-Barr viruses and herpes type 6. The persisting syndrome of cytolysis after antiviral therapy necessitated the differential diagnosis of non-infectious liver pathology. Identified violations of copper metabolism, low levels of ceruloplasmin, molecular genetic study made it possible to clarify the diagnosis and prescribe pathogenetic treatment. The presented case complements the data available in the literature on Wilson's disease.

Keywords: children, liver disease, Wilson disease, hepatocerebral dystrophy, copper metabolism

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) является редким наследственным заболеванием, обусловленным нарушением обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в нервной системе и печени [1].

Впервые гепатоцеребральная дистрофия описана С. Westfal (1883), А. Strumpell (1898) и названа псевдосклерозом из-за сходства клинической картины с рассеянным склерозом. В 1902 году В. Kauser, а в 1903 году В. Fleisher впервые отметили отложения зеленовато-бурого пигмента у подобных пациентов, названные впоследствии кольцами Кайзера-Флейшера. В 1912 году американский невролог S. Wilson дал подробное описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания с поражением печени и нервной системы, дебютом в молодом возрасте. Он охарактеризовал ее как прогрессирующую лентиккулярную дегенерацию, сочетающуюся с циррозом печени. В 1921 году австрийский врач Галль объединил псевдосклероз Вестфаля-Штрюмпеля и лентиккулярную дегенерацию Вильсона в одно заболевание – гепатолентиккулярную дегенерацию. [2].

В дальнейшем отечественный невролог Н.В. Коновалов значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике данной патологии, разработал классификацию болезни (1948 – 1960 гг.) [3].

В 1956 году Walshe выявил хелирующий эффект D-пенициллина, что способствовало улучшению качества жизни пациентов с болезнью Вильсона. В 1974 году Frommer установил нарушения билиарной экскреции меди, а в 1985 году Frydman с группой ученых открыли мутантный ген, детерминирующий развитие данного заболевания [2].

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Данная патология связана с мутацией гена АТР7В, локализованного на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1). В настоящее время известно примерно 500 мутаций этого гена, из которых 380 идентифицированы в патогенезе заболевания [4].

Ген АТР7В экспрессируется в печени и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу. В результате дефекта гена происходит снижение функции этого фермента, что приводит к уменьшению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин. Это, в свою очередь, приводит к накоплению меди в различных органах и тканях и вызывает их токсическое поражение, что обуславливает клинический полиморфизм болезни Вильсона-Коновалова [1, 3, 5].

Заболевание встречается с частотой от 1 : 30000 до 1 : 100000, при этом частота гетерозиготного носительства патологического гена составляет 1 : 90. Распространенность болезни выше среди евреев-ашкенази, в Японии, Китае, Иране, Йемене, Ирландии, на острове Сардиния [6].

Средний возраст дебюта болезни Вильсона составляет от 11 до 25 лет. Наиболее ранний возраст появления неврологической симптоматики описан у ребенка 4 лет, печеночной – у ребенка 2 лет [1].

Манифестация болезни Вильсона может протекать как острый фульминантный гепатит, сопровождающийся коагулопатией, энцефалопатией, гемолитической анемией, печеночноклеточной и почечной недостаточностью с выявлением повышения уровня меди в сыворотке крови и моче. При этом клиническая картина хронического гепатита мало отличима от поражения печени другой этиологии и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени [7, 8].

Неврологические нарушения проявляются в виде экстрапирамидной симптоматики: атаксия, тремор, акинетико-ригидный синдром, дистонический синдром. Описаны также мигрени, головные боли, эпилептические приступы. Психические расстройства проявляются компульсивно-импульсивным поведением, агрессивными реакциями, фобиями, маниями, психозами, снижением когнитивных функций [9].

Патогномичным признаком является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольца Кайзера – Флейшера).

У некоторых пациентов может наблюдаться задержка полового развития, аменорея, гинекомастия, ожирение, гирсутизм. Дерматологические симптомы проявляются в виде гиперпигментации кожи, голубых лунок у ногтевого ложа, сосудистой пурпуры. Изменения сердечно-сосудистой системы определяются как аритмии, кардиомиопатии. У части пациентов может быть выявлена патология мочевыделительной системы (нефролитиаз, снижение клубочковой фильтрации), костно-мышечной системы (остеомалация, остеопороз, артралгии), признаки недостаточности питания [10, 11].

Диагностика болезни Вильсона основана на сочетании клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования. В 2005 году утверждена балльная шкала диагностики заболевания (Табл. 1). Согласно шкале, при сумме баллов 4 и более определяется высокая вероятность болезни Вильсона; при сумме баллов 2-3 болезнь считается вероятной, но требуется дальнейшее обследование пациента; при сумме баллов 0-1 диагноз сомнительный [1].

Таблица 1

Балльная шкала диагностики болезни Вильсона - Коновалова

I	Симптомы	Баллы
1	Кольца Кайзера – Флейшера: - присутствуют - отсутствуют	2 0
2	Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ): - присутствует - отсутствует	2 0
3	Кумбс – негативная анемия: - присутствует - отсутствует	1 0
II	Лабораторные тесты	
1	Экскреция меди с мочой: - норма - 1-2 нормы - более 2 норм - норма, но увеличение более 5 норм при пробе с пенициллинамином	0 1 2 2
2	Количественное меди в биоптатах печени: - норма - 50-250 мкг/г - более 250 мкг/г	-1 1 2
3	Родамин – позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени): - присутствуют - отсутствуют	0 1
4	Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (при норме более 20 мг/дл) - норма - 10-20 - менее 10	0 1 2
III	Молекулярно–генетическое исследование (выявление мутаций гена АТР7В): - гомозигота, компаунд – гетерозигота - гетерозигота - мутаций не обнаружено	4 1 0

В настоящее время используется классификация болезни Вильсона, предложенная J. Walsh, основанная на клинических проявлениях заболевания. Согласно ей, выделяют бессимптомную форму, печеночную форму, церебральную форму, смешанную форму.

Кроме этого, в отечественной медицине применяется классификация Н.В. Коновалова. По данной классификации определяются брюшная (абдоминальная) форма, ригидно-аритмогиперкинетическая или ранняя форма, дрожательно-ригидная форма, дрожательная форма, экстрапирамидно-корковая форма [1].

Лечение пациентов с болезнью Вильсона проводится с помощью диетотерапии, медикаментозного и хирургического лечения. Диетотерапия заключается в исключении продуктов с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы).

Препаратом выбора при лечении болезни Вильсона является D-пеницилламин. Данный препарат мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает её мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотионинов. Начальные дозы составляют 250-500 мг/сутки с постепенным увеличением на 250 мг до лечебной дозы 1000 – 1500 мг/сутки. Для детей доза препарата составляет 20 мг/кг/сутки. В качестве альтернативной терапии при плохой переносимости D-пеницилламина рекомендуется использование препаратов цинка (сульфат, окись, ацетат цинка). Также в лечении данной патологии могут использоваться триентин и тетрамолибдат аммония (на территории РФ не зарегистрированы) [1, 12, 13].

Хирургическое лечение болезни Вильсона заключается в проведении ортопической трансплантации печени. Показаниями к ней являются следующие состояния: фульминантная печеночная недостаточность; неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях [1].

Диагностика и терапия болезни Вильсона осуществляются на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с участием гастроэнтеролога (гепатолога), офтальмолога, невролога, психолога, трансплантолога. Необходим регулярный контроль лабораторных показателей: в течение первого месяца терапии – еженедельный, затем в течение первого года наблюдения – ежемесячный, далее 1 раз в три месяца. Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год. Диспансерное амбулаторное наблюдение заключается в ежемесячной консультации педиатра, гастроэнтеролога при печеночной и смешанной формах, невролога и психолога при наличии неврологических и психических проявлениях заболевания [1].

С целью иллюстрации сложности диагностики данной патологии представляем собственное клиническое наблюдение болезни Вильсона у детей. Под нашим наблюдением находится девочка с диагнозом «Болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз, стеатогепатит».

Данные анамнеза: ребенок от 2 беременности 2 родов. Старший ребенок в семье здоров. Беременность протекала с угрозой прерывания в 1 триместре. Роды срочные. Масса при рождении 3320 г, рост 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое, нервно-психическое развитие соответствовали возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ 5-6 раз в год, внебольничная пневмония, ветряная оспа. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен.

В возрасте 5 лет при прохождении обследования перед плановой операцией (аденотомией) впервые выявлено повышение уровня АлАТ до 281 МЕ/л (6 норм), АсАТ до 166 МЕ/л (3,5 нормы). В связи с этим родители с девочкой обращались к гастроэнтерологу, рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (урсофальк). На фоне лечения существенного снижения уровня трансаминаз не отмечалось.

Ребенок был направлен на стационарное обследование в отделение гастроэнтерологии ГУЗ Краевая детская клиническая больница (КДКБ), г. Чита.

При обследовании девочки в КДКБ в биохимическом анализе крови определялось повышение уровня трансаминаз до 7 норм. Методом ИФА обнаружены IgM, IgG к вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ), IgG к цитомегаловирусу (CMV), IgG к хламидиям, а при проведении ПЦР обнаружены РНК ВЭБ и вируса простого герпеса (ВПГ) 6 типа без определения концентрации.

При компьютерной томографии органов брюшной полости определялся жировой гепатоз печени 1 степени. При проведении неинвазивной эластометрии печени выявлена стадия фиброза F0 по METAVIR. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии обнаружен поверхностный гастрит.

Ребенок консультирован инфекционистом и переведен в краевую инфекционную больницу с диагнозом «Эпштейн-Барр инфекция с преимущественным поражением печени, средней степени тяжести. Жировой гепатоз 1 степени. Герпетическая инфекция (ВГ 6 типа), латентное течение».

В инфекционном стационаре начата противовирусная терапия препаратами интерферона (виферон), УДХК (урсофальк). При повторном ПЦР исследовании крови на вирусы ВЭБ и ВПГ получен отрицательный результат. Однако на фоне лечения сохранялись повышенные цифры печеночных ферментов: АлАТ до 153,2-200 Е/л, АсАТ до 51,4-63,6 Е/л, щелочной фосфатазы до 687,2 Е/л, ГГТП до 55 Е/л. Выявлено повышение С-реактивного белка до 12-18 мг/дл.

С целью дифференциальной диагностики неинфекционной патологии печени ребенок был переведен в отделение гастроэнтерологии КДКБ, где проводилось исследование на наследственные ацидопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления, которое показало отсутствие патологии. Обследование на генетическую предрасположенность к гемохроматозу мутации не выявило, обнаружен генетический маркер целиакии с умеренной клинической значимостью. При исследовании микроэлементов медь сыворотки определялась на уровне 0,507 мкг/г, цинк – 1,83 мкг/г, селен – 0,083 мкг/г. Уровень церулоплазмينا оказался в пределах референтных значений (39,4 мг/дл).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение и диффузные изменения паренхимы печени. При проведении УЗДГ сосудов печени показатели гемодинамики определялись в пределах средних величин.

Неврологом диагностирован синдром навязчивых движений, синдром мышечной гипотонии; хирургом диагностирована плоско-вальгусная установка стоп. При осмотре офтальмологом выявлена миопия слабой степени, миопический астигматизм.

При объективном осмотре общее состояние расценено как средней степени тяжести. Антропометрические показатели соответствовали возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, периорбитальный цианоз. Пальпировались шейные, подчелюстные лимфоузлы, эластичной консистенции, безболезненные. Патологии со стороны костно-суставной системы не определялось. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, при аускультации в легких везикулярное дыхание. ЧДД 20/минуту. Границы сердца в возрастных пределах. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 78/минуту. Appetit не нарушен. Язык влажный чистый. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень ниже реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Пальпировался край селезенки. Область почек не изменена. Поколачивание по косто-вертебральным углам безболезненное. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Пациентке диагностирован «Гепатит неуточненной этиологии высокой степени активности».

Проводилась инфузионная, гепатотропная терапия препаратами УДХК, однако эффекта не было, и девочка была направлена в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) (г. Москва).

В РДКБ также регистрировался повышенный уровень печеночных ферментов (Табл. 2), повышение АЧТВ до 44,10 сек (норма 25,4-36,9 сек), тромбинового времени до 18,10 сек (норма 10,3-16,6 сек), бета-1 глобулинов сыворотки крови до 7,8 % (норма 4,7-7,2%).

При определении антител к тканевой трансглутаминазе IGA и IGG получены результаты в пределах референтных значений (0,748 U/ml и 0,471 U/ml, при норме 0-10).

Исследованы показатели обмена меди и обнаружено повышение суточной экскреции меди с мочой до 98,6 мкг/сутки и снижение уровня церулоплазмينا в крови (13,4 мг/дл, в динамике 11,30 мг/дл).

Ребенок осмотрен офтальмологом: область лимба слегка расширена. Данных за отложение пигмента в области лимба нет. Преломление сред, глазное дно без изменений.

В связи с изменениями в показателях обмена меди проведено молекулярно-генетическое исследование образца ДНК с целью поиска наиболее частых патогенных вариантов гена АТР7В (с/3207С>А, с/ 2532delA, с/3402 delC, с.2304incC, с.1770insT [с.3942delCA, 3947delG], с.3036_3028delTCA, с.1340_1343del4, с.3649_3654del6, с/3627_3630del4, с3036insC, с.3029insT), ответственного за болезнь Вильсона – Коновалова. В результате анализа обнаружен патогенный вариант с/3207С>А в гетерозиготном состоянии.

На основании имеющихся данных диагностирована болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма. Показаний к проведению пункционной биопсии печени не определено.

Было начато лечение D-пеницилламином (купренил) 125 мг 1 раз в день в течение 3-х дней, затем дозу постепенно увеличили до 375 мг в сутки. Дополнительно пациентка получала УДХК (урсофальк) 125 мг 2 раза в день и пиридоксин 10 мг в сутки.

На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в биохимических показателях крови: уменьшение синдрома цитолиза, холестаза (Табл. 2). Отмечалась хорошая переносимость D-пенициллина.

Таблица 2

Динамика показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови на фоне терапии D-пенициллина

Показатель	При поступлении в РДКБ	Через 2 недели на фоне лечения D-пенициллина
АлАт (МЕ/л)	244,60	132,90
АсАт (МЕ/л)	166,50	82,80
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	484,00	391,00
ГГТП (Е/л)	72	61
Гемоглобин (г/л)	127,0	122,0
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,90	4,82
Лейкоциты ($10^9/л$)	6,58	7,58
Тромбоциты ($10^9/л$)	492,0	440,0
СОЭ (мм/ч)	8	15

Ребенок выписан из РДКБ в стабильном состоянии с рекомендацией постоянного приема D-пенициллина в дозе 250 мг в сутки 2 раза в день с коррекцией дозы из расчета 20 мг/кг в сутки под контролем общего анализа крови, общего анализа мочи 1 раз в месяц.

В анамнезе в течение последующих 2 лет самочувствие девочки хорошее, состояние стабильное. Переносимость D-пенициллина удовлетворительная, побочных эффектов не наблюдалось. В динамике показатели биохимического анализа крови, коагулограммы, общеклинических анализов определялись в пределах нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии не выявило. Ребенок консультирован неврологом, окулистом – патологии при осмотре не выявлено.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение дополняет имеющиеся в литературе данные о болезни Вильсона и демонстрирует сложность диагностики данной патологии.

Генетической основой заболевания является мутация гена АТР7В, кодирующего медьтранспортирующую АТФ-азу. У данной пациентки выявлен патогенный вариант с/3207С>А в гетерозиготном состоянии.

Согласно данным литературы, клинические проявления заболевания чаще дебютируют в возрасте 11-25 лет. Заболевание у девочки протекало бессимптомно, выявлено как «случайная находка» при плановом обследовании в возрасте 5 лет.

Клиника заболевания описана в многочисленных научных публикациях и достаточно многогранна. Для данной болезни характерны прежде всего печеночные и неврологические проявления, а также психические расстройства, дерматологические, гематологические, почечные, офтальмологические, эндокринные, сердечно-сосудистые и мышечные симптомы. У данной пациентки отмечалась печеночная симптоматика в виде гепатита. Обнаружение вирусов Энштейн-Барра, вирусов герпеса привело к тому, что синдром цитолиза в биохимическом анализе крови трактован как проявление инфекционного гепатита.

Отсутствие положительной динамики на фоне лечения поставило под сомнение данный диагноз, послужило причиной дифференциальной диагностики неинфекционных заболеваний печени. Нормальные показатели уровня церулоплазмينا в дебюте заболевания затруднили диагностику болезни Вильсона.

В последующем выявление повышения суточной экскреции меди с мочой, снижения уровня церулоплазмينا, обнаружение патогенной мутации при молекулярно-генетическом исследовании позволили выставить клинический диагноз «Болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма».

Балльная оценка согласно шкале диагностики болезни Вильсона составила 3 балла, что соответствует «вероятному диагнозу». Патогенетическая терапия D-пеницилламином привела к стабилизации состояния пациентки, нормализации показателей печеночных ферментов.

Особенностью представленного наблюдения является обнаружение при обследовании методами ПЦР вирусов Энштейн-Барра, вирусов герпеса, выявленный нормальный уровень церулоплазмينا в дебюте заболевания. Отмеченное затруднило своевременную диагностику болезни Вильсона у данной пациентки.

Ранняя диагностика, диетотерапия и патогенетическое лечение позволяют улучшить качество жизни детей с данной патологией.

Исследование не имело финансовой поддержки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Емельянова О.Н. – 35 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Лузина Е.В. – 35 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Боровик Н.Н. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).

Калинкина Т.В. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Чаванина С.А. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)» [Электронный ресурс]. 2021. [cited 2022 February 9]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2.
2. Ерёмина Е.Ю. Болезнь Вильсона—Коновалова. Вестник современной клинической медицины. 2011. 4. 1. 38-46.
3. Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона—Коновалова). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020. 2. 14. 50-61. [cited 2022 February 9]. Available from:
4. Tudor Lucian Pop, Alina Grama, Ana Cristina Stefanescu, Claudia Willheim, Peter Ferenci. Acute liver failure with hemolytic anemia in children with Wilson's. World J Hepatol. 2021. October 27; 13(10). 1428-1438. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1428 ISSN 1948-5182 (online).
5. Деев Р.В., Бакулин И.Г. Клинико-морфологические представления о болезни Вильсона-Коновалова. OPINION LEADER. 2020. 9(38). 62-69.
6. Jing Liu, Jing Luan, Xiaoyan Zhou, Yazhou Cui, Jinxiang Han. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable & Rare Diseases Research. 2017. 6(4). 249-255. DOI: 10.5582/irdr.2017.01057.
7. Пахомова А.Л., Урис Д.Д., Козлова И.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. 114 (2). 112.
8. Будылина М.В., Егорова Е.Н., Контаурова А.Н., Родионов В.А., Иванова И.Е. Редкий случай болезни Вильсона – Коновалова у девочки 16 лет. Здравоохранение Чувашии. 2015. 2. 49-55.
9. Idrissova S., Shaimardanova G., Abdraimova S., Kuzemba yeva K., Tuleyeva A. Difficulties in the diagnosis of Konovalova-Wilson disease. CLINICAL MEDICINE of KAZAKHSTAN. 2014. 4 (34). 70-74.

10. Игнатова Т.М., Соловьева О.В., Арион Е.А., Балашова М.С., Розина Т.П. Болезнь Вильсона – Коновалова у двух сестер: различия клинического течения болезни, успешная терапия. Клиническая медицина. 2016. 94(1). 70-73. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73.
11. Барановский А.Ю., Белодедова А.С., Федорова Т.Ф., Кондрашина Э.А., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л., Григорьева Е.Ю. Нутриционный статус при болезни Вильсона-Коновалова и его влияние на уровень окислительного стресса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 176(4). 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45.
12. Rupert Purchase. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. Science Progress. 2013. 96(1). 19–32. Doi: 10.3184/003685013X13587771579987.
13. Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В., Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Никитина А.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: современные методы диагностики и лечения. Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология. 2016. 81-85.

References:

1. Clinical guidelines "Impaired copper metabolism (Wilson's disease)" [Electronic resource]. 2021. [cited 2022 February 9]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2.
2. Eremina E.Yu. Wilson-Konovalov disease. Bulletin of modern clinical medicine. 2011. 4. 1. 38-46.
3. Gulevskaya T.S., Chaikovskaya R.P., Anufriev P.L. Pathomorphology of the brain in hepatolenticular degeneration (Wilson-Konovalov disease). Annals of clinical and experimental neurology. 2020. 2. 14. 50-61. [cited 2022 February 9]. Available from: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/658>
4. Tudor Lucian Pop, Alina Grama, Ana Cristina Stefanescu, Claudia Willheim, Peter Ferenci. Acute liver failure with hemolytic anemia in children with Wilson's. World J Hepatol. October 27, 2021; 13(10). 1428-1438. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1428 ISSN 1948-5182 (online).
5. Deev R.V., Bakulin I.G. Clinical and morphological representations of Wilson's disease - Konovalov. OPINION LEADER. 2020 . 9(38). 62-69.
6. Jing Liu, Jing Luan, Xiaoyan Zhou, Yazhou Cui, Jinxiang Han. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable & Rare Diseases Research. 2017.6(4). 249-255. DOI: 10.5582/irdr.2017.01057.
7. Pakhomova A.L., Uris D.D., Kozlova I.V. Wilson - Konovalov disease: a clinical observation. Experimental and clinical gastroenterology. 2015. 114(2). 112.
8. Budylnina M.V., Egorova E.N., Kontaurova A.N., Rodionov V.A., Ivanova I.E. A rare case of Wilson-Konovalov disease in a 16-year-old girl. Public health of Chuvashia. 2015. 2. 49-55.
9. Idrissova S., Shaimardanova G., Abdraimova S., Kuzembayeva K., Tuleyeva A. Difficulties in the diagnosis of Konovalova-Wilson disease. CLINICAL MEDICINE of KAZAKHSTAN. 2014. 4 (34). 70-74.
10. Ignatova T.M., Solovieva O.V., Arion E.A., Balashova M.S., Rozina T.P. Wilson-Konovalov disease in two sisters: differences in the clinical course of the disease, successful therapy. Clinical medicine. 2016.94(1). 70-73. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73.
11. Baranovsky A. Yu., Belodedova A. S., Fedorova T. F., Kondrashina E. A., Palgova L. K., Raikhelson K. L., Grigorieva E. Yu. Nutritional status in Wilson-Konovalov disease and its effect on oxidative stress. Experimental and clinical gastroenterology. 2020.176(4). 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45.
12. Rupert Purchase. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. science progress. 2013.96(1). 19-32. Doi: 10.3184/003685013X13587771579987.
13. Khaimenova T.Yu., Vinnitskaya E.V., Bakulin I.G., Shkurko T.V., Nikitina A.V. Wilson's disease - Konovalov: modern methods of diagnosis and treatment. Pharmateka. Gastroenterology/Hepatology. 2016. 81-85.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. ПАРАМЕТРЫ МИКРОКРОВотоКА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 С ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.....	1
Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Никифорова Т.Ф. МЕСТО РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В Г. ЧИТЕ.....	8
Медведева Н.Н., Деревцова С.Н., Романенко А.А. КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ И ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА.....	16
Эверстова Т.Е., Николаева Т. Я., Чугунова С.А. ПРЕДИКТОРЫ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ.....	24
Геращенко А.Д., Шабанова Н.Б. ВЛИЯНИЕ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ VMA-10-18 НА ВЫНОСЛИВОСТЬ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ «БЕГ НА ТРЕДБАНЕ» С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОЦЕНКОЙ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	34

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Ма-Ван-дэ А.Ю., Витковский Ю.А., Ширшов Ю.А. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	41
Романова Е.Н., Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Андреева Е.В. ИНСТРУМЕНТЫ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ПОТЕРЬ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	53
Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомолова И.К. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ.....	64
Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	79
Иванов Д.П., Фёдорова А.П., Серебрякова О.В. ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV7.1 (KCNQ1): ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СВЯЗАННАЯ ПАТОЛОГИЯ.....	91

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,**ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

Ширшов Ю.А., Ма-Ван-дэ А.Ю., Маруева Н.А., Балданшириева А.Д. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ.....	99
Емельянова О.Н., Лузина Е.В., Боровик Н.Н., Калинкина Т.В., Чаванина С.А. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	106