

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

2
2023



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2023_2_1

УДК 616.433, 616.45, 616-06

¹Альтшулер Н.Э., ²Куцый М.Б., ¹Кругляков Н.М.; ²Аникьева Е.А.; ³Попугаев К.А.**НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ:
ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

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

² *Акционерное общество «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;*

³ *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Россия, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21*

Цель исследования. Оценка влияния гидрокортизона на потребность вазопрессоров в динамике и на выживаемость пациентов при проведении ЭКМО.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование было выполнено в отделении реанимации (47 пациентов на ЭКМО). Пациенты были распределены на: Ia (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией и Ib (с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии); группа II (n18) – пациенты без сосудистой недостаточности. Назначение внутривенной терапии гидрокортизоном осуществлялось пациентам с потребностью в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше.

Результаты. В группе Ia высокая смертность пациентов из-за развернутой клинической картины надпочечниковой дисфункции на фоне низкого уровня кортизола, длительности основного заболевания, перевода пациентов из клиники первичной госпитализации. Пациенты подгруппы Ib показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции. Лучшая выживаемость в Ib связана с развитием ранней стадии надпочечниковой дисфункции, когда истощение мозгового слоя надпочечников уже имеет клиническое значение, но компенсаторные способности коркового слоя еще не исчерпали себя, что проявилось в отсутствии гипонатриемии. При этом назначение в этой ситуации гидрокортизона позволяло компенсировать прогрессирующую надпочечниковую дисфункцию. Главным эффектом проводимой гормональной терапии стало именно отсутствие различий в летальности между пациентами группы II и подгруппы Ib, хотя тяжесть состояния пациентов подгруппы Ib была достоверно выше. Также следует учитывать, что ЭКМО – агрессивный метод лечения, несущий в себе независимые риски развития осложнений, повышающих летальность в исследуемых группах. Таким образом, пациенты, исходно имевшие клинические и лабораторные признаки надпочечниковой дисфункции (Ia), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном, компенсацией уровня натрия, показали наибольшую смертность по сравнению с подгруппой Ib и II группой.

Заключение. Назначение гидрокортизона позволяет снизить потребность в норадреналине. Применение гидрокортизона при проведении ЭКМО увеличивает выживаемость пациентов.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, кортизол, экстракорпоральная мембранная оксигенация, надпочечники, адренокортикотропный гормон.

¹Altshuler N.E., ²Kutcyi M.B., ²Kruglyakov N.M., ²Anikieva E.A., ³Popugaev K.A.

**ADRENAL DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION DURING EXTRACORPOREAL MEMBRANE
OXYGENATION: A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098;

²European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, 129110;

³*N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, 3 B. Suharevskaya sq., build. 21, Moscow, Russia 129090*

The aim of the research. *Evaluation of the effect of hydrocortisone on the need for vasopressors in dynamics and on the survival of patients during ECMO.*

Materials and methods. *The prospective cohort study was performed in the intensive care unit (47 patients during ECMO). Patients were divided into: Ia (with vascular insufficiency and hyponatremia and Ib (with isolated vascular insufficiency without hyponatremia); group II (n18) - patients without vascular insufficiency. The appointment of intravenous therapy with hydrocortisone was carried out in patients with a need for norepinephrine of 0.25 µg/kg/min and above.*

Results. *In group Ia, there is a high mortality of patients due to: the obvious clinical symptoms of adrenal dysfunction against the background of low cortisol levels, the duration of the underlying disease, the transfer of patients from the primary hospitalization clinic. Patients of subgroup Ib showed a positive trend in the resolution of organ dysfunction. The best survival rate in Ib is associated with the development of an early stage of adrenal dysfunction, when the depletion of the adrenal medulla is already of clinical importance, but the compensatory abilities of the cortical layer have not yet exhausted themselves, which manifested itself in the absence of hyponatremia. At the same time, the appointment of hydrocortisone in this situation made it possible to compensate for progressive adrenal dysfunction. The main effect of the hormone therapy used was precisely the absence of differences in mortality between patients of group II and subgroup Ib, although the severity of the condition of patients in subgroup Ib was significantly higher. It should also be taken into account that ECMO is an aggressive treatment method that carries independent risks of developing complications that increase mortality in the study groups. Thus, patients who initially had clinical and laboratory signs of adrenal dysfunction (Ia) despite ongoing therapy with hydrocortisone and sodium compensation showed the highest mortality compared to subgroup Ib and II group.*

Conclusion. *The appointment of hydrocortisone can reduce the need for norepinephrine. The use of hydrocortisone during ECMO increases the survival rate of patients.*

Keywords: *critical illness, hydrocortisone, cortisol, extracorporeal membrane oxygenation, adrenal glands, adrenocorticotrophic hormone.*

На сегодняшний день накоплено достаточно фактов, позволяющих дифференцировать критическое состояние по этиологическому признаку. Однако в патогенетическом отношении нередко наблюдается сходство в проявлениях, казалось бы, различных по происхождению заболеваний. Критическое состояние (КС) – это, как правило, патология всех органов и систем, в основе которых лежит гипоксия. Различия могут заключаться лишь в том, что одни функции, например, дыхательная или циркуляторная, нуждаются в немедленной и прямой коррекции; деятельность же других систем (почечная, печеночная, желудочно-кишечный тракт, эндокринная система и другие системы) поддается оптимизации у «критического» пациента лишь с удовлетворительной коррекцией первых двух систем. Однако компенсация циркуляторной или дыхательной недостаточности не всегда приводит к разрешению глубоких метаболических расстройств в организме, возникших вследствие дизоксии [1].

В основе развития КС лежит ответ нейроэндокринной системы как триггера в формировании фаз КС [2]. При острой фазе КС активизация ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит в том числе и к усилению синтеза и секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, кортизола в корковом веществе надпочечников [3]. При этом лимбическая система, а именно миндалевидные тела, через симпатическую нервную систему регулируют высвобождение катехоламинов в мозговом веществе надпочечников [4]. Одно из важных взаимодействий между катехоламинами и кортизолом – восстановление гемодинамических нарушений в организме.

Согласно Vanhorebeek I. [5], в случае невозможности восстановления витальных функций в течение первых нескольких суток КС переходит из острой в подострую фазу. В результате многообразных патофизиологических процессов при КС, приводящих к повреждению органов и систем, в том числе и дезоксирибонуклеиновой кислоты – нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, ядрах вегетативной нервной системы, формируется синдром полиорганной дисфункции (ПОД). Развитие КС приводит как к истощению секреции катехоламинов, так и к десенситизации рецепторов к вазопрессорам, тем самым вызывая потребность в экзогенных катехоламинах для поддержания целевых показателей гемодинамики. В подострой фазе

наблюдается также разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ, что характеризует надпочечниковую дисфункцию. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС), встречается у 0-30% пациентов в КС и может достигать 25-40% у пациентов в септическом шоке, возрастающий уровень кортизола ассоциирован с летальным исходом [6].

Концепция НДВКС была рассмотрена и принята в 2008 г. членами Общества интенсивной терапии (Society of Critical Care Medicine (SCCM)) и Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) [6, 7]. В основе НДВКС лежит нарушение регуляции на любом уровне в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень, что приводит к снижению выработки кортизола надпочечниками и/или резистентности тканей к глюкокортикоидам, что в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови. В 2017 г. SCCM и ESICM в своих рекомендациях предлагают при НДВКС у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и остановкой сердечной деятельности, использование гидрокортизона на ранних стадиях КС до развития ПОН [6, 8, 9]. В 2021 году Международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока рекомендовано при сохраняющейся нестабильной гемодинамике инициация введения гидрокортизона через 4 часа от момента введения норадреналина или адреналина в дозе до $\geq 0,25$ мкг/кг/мин, не дожидаясь достижения нормоволемии [10].

Кокрейновский метаанализ «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса», опубликованный в 2018 году, содержит данные исследований, показавших преимущество в длительном применении низких доз гидрокортизона при септическом шоке [8]. Метаанализ не показал снижения 28-дневной смертности в группах, в которых у пациентов рассматривалось развитие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием, при проведении терапии различными глюкокортикоидами. Вероятно, это связано с выборкой групп (лишь в пяти из восьми проанализированных работах применялся гидрокортизон). К данным результатам не стоит относиться однозначно, т.к. развитие НДВКС является общим следствием КС, и развитие НДВКС можно рассматривать и в других работах, где у пациентов в КС применялся гидрокортизон. Применение глюкокортикоидов показало снижение смертности у пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии (из 13 проанализированных работ в 11 применялся гидрокортизон).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является органозаместительной мерой, дающей время для поддержания адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей, и проведения патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы [11]. При этом ЭКМО – это метод, способный оказывать самостоятельное дополнительное негативное влияние на функционирование органов и систем через развитие каскада воспалительных реакций (коагулопатия, повышение уровня цитокинов, система комплемента, эндотелиальная дисфункция) при контакте крови с искусственным контуром кровообращения [12].

К сожалению, в существующих рекомендациях не рассматривается применение гидрокортизона в лечении КС при проведении ЭКМО вследствие тяжелой пневмонии или остановки кровообращения. Вероятно, отсутствие работ по применению гидрокортизона у взрослых пациентов при проведении ЭКМО обусловлено негативным опытом использования синтетических глюкокортикоидов (дексаметазона, преднизолон) для стабилизации гемодинамики у пациентов в КС [13, 14]. Неверный выбор глюкокортикоида приводит к таким негативным последствиям, как гипергликемия, иммуносупрессия, присоединение вторичной инфекции. В сложившейся ситуации достаточно сложно оценить истинную роль естественного гидрокортизона при КС. Применение термина естественный гидрокортизон основано на его природных минералокортикоидных свойствах, на которые следует обратить внимание клиницисту при принятии решения о назначении глюкокортикоидов с целью стабилизации гемодинамики [13].

Существует несколько работ, в которых рассматривается использование вено-артериальное ЭКМО при катехоламиновом шоке, вызванном феохромоцитомой и

тиреотоксическим кризом, а также сердечной недостаточностью, вызванной диабетическим кетоацидозом [15, 16]. Анализ этих работ не приводится в данной статье, так как пациенты имели первоначально эндокринные нарушения, потребовавшие подключение ЭКМО.

В основу концепции данного исследования легло рассмотрение надпочечниковой дисфункции при критических состояниях как коркового, так и мозгового слоя, в момент возникновения потребности в вазопрессорах при проведении ЭКМО.

Целью работы была оценка влияния гидрокортизона на потребность вазопрессоров в динамике и на выживаемость пациентов при проведении ЭКМО.

Материалы и методы. В проспективное когортное одноцентровое исследование были включены 47 пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО. Пациенты были распределены на две группы: группа I (n=29) – пациенты с сосудистой недостаточностью (СН), нуждающиеся в норадреналине $\geq 0,2$ мкг/кг/мин или фенилэфрине $\geq 1,5$ мкг/кг/мин; группа II (n=18) – пациенты без сосудистой недостаточности (БСН).

Первая группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы – подгруппа Ia и Ib. В подгруппе Ia (n=11) пациенты были с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (СНГ). Гипонатриемия в Ia группе рассматривалась при уровне натрия в плазме крови на нижней границе референсных значений или ниже (138 и ниже ммоль/л). Следует отметить, что есть референсные значения в плазме крови 135-145 ммоль/л, в спинно-мозговой жидкости 138-150 ммоль/л [17]. Несмотря на то, что в практике интенсивной терапии оценка уровня натрия в плазме крови проводится по его референсным значениям в крови (135-145 ммоль/л), мы приняли решение в нашем исследовании в качестве референсных значений для начала терапии гидрокортизоном принять уровень натрия 138-150 ммоль/л по следующим причинам: данный уровень повышает настороженность относительно развития надпочечниковой дисфункции у пациентов находящихся в КС и требующих применения высоких доз норадреналина; при инициации ЭКМО использование кристаллоидов нивелирует истинную гипонатриемию. Артериальная гипотензия расценивалась как средняя артериальное давление ниже 65 мм рт. ст.

В подгруппе Ib (n=18) входили пациенты с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (ИСН). Артериальная гипотензия расценивалась как САД ниже 65 мм рт.ст. Уровень натрия в плазме крови ≥ 139 ммоль/л. Пациенты на ВА-ЭКМО были распределены в Ia или Ib подгруппы при присоединении сосудистой недостаточности, потребовавшей инфузии норадреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин или фенилэфрина $\geq 1,5$ мкг/кг/мин и в зависимости от наличия/отсутствия гипонатриемии.

Пациенты во II группе либо не требовали инфузии вазопрессорами, либо потребность в норадреналине была $<0,25$ мкг/кг/мин, фенилэфрине $<1,5$ мкг/кг/мин (Табл. 1). Применение допамина, добутрекса не явились показаниями для назначения гидрокортизона.

Сравнительный анализ между группами и подгруппами был проведен в трех исследовательских точках: исследовательская точка 1 – нулевые сутки (C0) подключения к ЭКМО; исследовательская точка 2 – третьи сутки (C3) от момента подключения к ЭКМО; исследовательская точка 3 – день отлучения/смерти на ЭКМО. Гидрокортизон назначался подавляющему большинству пациентов группы I (Ia и Ib подгруппы) в день начала проведения ЭКМО (исследовательская точка 1, C0). Только одному (3,45%) пациенту из Ib подгруппы гидрокортизон назначали на следующие сутки начала ЭКМО. Забор крови для выполнения лабораторных анализов, в том числе анализа уровня гормонов, производился до назначения гидрокортизона. Таким образом, исследовательская точка 1 соответствовала состоянию пациентов, при котором больной уже находился на ЭКМО, но ему еще не вводили гидрокортизон.

Выбор исследовательской точки 2 на третьи сутки (C3) от начала терапии гидрокортизоном и, соответственно, ЭКМО был обусловлен тем, что к третьим суткам экзогенный гидрокортизон реализует все свои эффекты и эта точка (C3) соответствует фармакологической компенсации надпочечниковой дисфункции. При сравнении групп в этой точке становится понятным влияние гидрокортизона на динамику состояния пациентов, нуждающихся в ЭКМО.

Выбор исследовательской точки 3 обусловлен фактом прекращения ЭКМО.

Для решения различных аналитических задач, суть которых будет описана ниже, группы и подгруппы пациентов объединили различным образом: (Ia+I6)-II; Ia-I6-II; Ia-I6; Ia-II; I6-II. Сравнительный анализ каждый раз проводился по трем исследовательским точкам. В основе межгруппового сравнения в различных исследовательских точках лежала динамическая оценка наличия/отсутствия органной дисфункции, потребности в вазопрессорах, электролитных и гормональных нарушений у пациентов с/без терапии гидрокортизоном. Затем интерпретировали полученные данные.

Подключение к ЭКМО происходило как на этапе первичного госпиталя с последующей транспортировкой их в центр ЭКМО, так и в отделении реанимации и интенсивной терапии в центре ЭКМО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, где и проводилось дальнейшее их лечение. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Москва, Российская Федерация (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерии включения: пациенты старше 18 лет при проведении ЭКМО. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Период наблюдения начинался с момента подключения ЭКМО и велся до отлучения от ЭКМО/смерти на ЭКМО. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен по данным медицинской документации, также регистрировался момент подключения и длительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до начала проведения ЭКМО. Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку состояния пациента по шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Показаниями к ЭКМО являлись: острая дыхательная недостаточность, не поддающаяся ИВЛ; острая сердечно-сосудистая недостаточность рефрактерная к лечению вазопрессорными и инотропными препаратами, (циркуляторная недостаточность). Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО и велся до отлучения от него.

Показаниями к проведению вено-венозной ЭКМО являлись следующие критерии: респираторный индекс < 50 мм рт. ст. в течение > 3 часов; респираторный индекс < 80 мм рт. ст. в течение > 6 часов; pH артериальной крови $< 7,25$ при гиперкапнии > 60 мм рт. ст. в течение > 6 часов на фоне увеличенной частоты дыхательных движений до 35 раз в минуту [11, 18]. Такие показатели газообмена должны сохраняться у пациентов несмотря на проведение ИВЛ в протективном режиме: оптимизация параметров ИВЛ (респираторный индекс $\geq 80\%$, поддержание давления плато ≤ 32 см H₂O с начальным дыхательным объемом = 6 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха ≥ 10 см H₂O, затем уменьшение дыхательного объема на 1 мл/кг до 4 мл/кг, далее снижение положительного давления в конце выдоха до минимум 8 см H₂O) и использование дополнительных методик (прон-позиция, рекрутмент альвеол).

При проведении вено-венозной ЭКМО мы достигали следующих целевых значений газового состава артериальной крови пациента: респираторный индекс выше 60-65 мм рт. ст.; нормокапния (рСО₂ 35-45 мм рт. ст.); сатурация артериальной крови 82% - 88% - 96%; сатурация венозной крови более 65%.

Критерии начала проведения периферического вено-артериальной ЭКМО: рефрактерный кардиогенный шок (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и признаки тяжелой органной гипоперфузии – нарушенный ментальный статус, темп диуреза ниже 30 мл/час,

холодные конечности, отек легких, снижение сердечного индекса <2 л/мин/м² несмотря на применение и неэффективность инотропных и вазопрессорных препаратов [19].

При сатурации артериальной крови выше 95%, напряжении углекислого газа менее 50 мм рт. ст., при уровне фракции кислорода не более 50% и при производительности вено-венозной ЭКМО, приближенной к сердечному выбросу пациента, проводился переход к базовому алгоритму отлучения пациента от ЭКМО [20, 21].

Все необходимые параметры газового состава крови при проведении ЭКМО выполнялись в полном объеме. Мы оценивали респираторный индекс до подключения пациентов к вено-венозной ЭКМО и в период отлучения от вено-венозной ЭКМО. У пациентов на ЭКМО контролировались: сатурация, парциальное давление кислорода и углекислого газа, уровень лактата в плазме крови, электролитный состав крови, кислотно-щелочное равновесие. Забор крови для мониторинга перечисленных параметров осуществлялся из 4 мест: заборная канюля; после оксигенатора; из центрального венозного катетера; и из артериальной крови пациента.

Лабораторные исследования включали в себя оценку углеводного обмена (каждый час оценка уровня глюкозы из центрального венозного катетера при внутривенном введении инсулина, каждые три часа при подкожном введении инсулина), водно-солевой обмен (калий, натрий, хлор, осмоляльность плазмы 4 раза в сутки), клинический и биохимический анализы крови (ежедневное выполнение).

Назначение внутривенной заместительной гормональной терапии гидрокортизоном осуществлялось пациентам, у которых сохранялась потребность в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше более 24 часов с целью поддержания систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше или среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки составляла 300 мг (100 мг, внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки, болюсно), вторые и последующие сутки – по 50 мг, 4 раза в сутки (6.00 - 12.00 - 18.00 - 00.00). Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно осуществлялось по 25-50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона. Перевод на таблетированную форму гидрокортизона осуществлялся при достижении и сохранении потребности в растворе гидрокортизона 75-50 мг в сутки. Таблетированная форма гидрокортизона была измельчена и введена через назогастральный зонд. Прием препарата был распределен на два приема (6.00 - 12.00). Терапия гидрокортизоном, при необходимости, продолжалась и после отлучения от ЭКМО.

В ходе проведенного исследования в исследуемых группах было зафиксировано развитие септического шока.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Медиана, Q1 – первая квартиль и Q3 – третья квартиль). Статистическая значимость данных определялась непараметрическими критериями. Внутригрупповая корреляция признаков оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистическая значимость различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна – Уитни (U). Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). С целью оценки влияния заместительной гормональной терапии гидрокортизоном на выживаемость на различных временных этапах применялась кривая Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $\leq 0,05$.

Результаты. В подгруппу Ia (СНГ) вошли 11 (23,4%) пациентов, из которых 5 было женщин (Таб. 2). Медиана возраста составила 58 лет. Показанием к ЭКМО в подгруппе Ia (СНГ) у 7 пациентов – респираторный дистресс-синдром (63,6 %) из них: вирусная пневмония у 5 (45,5%) пациентов; бактериальная пневмония у 2 (16,7%) пациента, из которых на фоне сахарного диабета 2 типа, в стадии декомпенсации – 1 (50%) пациент; геморрагического шока

1 (50%) пациент. У 4 (36,4%) пациентов кардиогенный шок из них: миокардит – 3 (75%) пациента; острый инфаркт миокарда – 1 (25%) пациент (Таб. 1).

В подгруппе Iб (ИЧН) было 18 пациентов (38,3%), из которых 8 было женщин. Медиана возраста 33 года. Показанием к ЭКМО в подгруппе Iб (ИЧН) у 18 пациентов был респираторный дистресс-синдром, из них: вирусная пневмония 13 (72,2%) пациентов; бактериальная пневмония 5 (41,7%) пациентов. Бактериальная пневмония развивалась на фоне лейкоза – 1 (20%) пациент; антифосфолипидного синдрома – 1 (20%) пациент; криптогенной эпилепсии – 1 (20%) пациент; субарахноидальное кровоизлияние 1 (20%) пациент; бактериальная пневмония без предшествующей патологии – 1 (20%) пациент (Таб. 1).

Во вторую группу (II), без сосудистой недостаточности, которым не назначали гидрокортизон, вошли 18 пациентов (38,3%), из которых 6 было женщин. Медиана возраста составила 49 лет. Показанием к вено-венозному ЭКМО у 15 пациентов 83,3 % было респираторный дистресс-синдром из которых у 10 (55,6%) пациентов вирусная пневмония; у 5 (41,6%) пациентов бактериальная пневмония. Бактериальная пневмония была в следствие тромбоэмболии легочной артерии у одного (20%) пациента; алкогольной зависимости у одного (20%) пациента; субарахноидальное кровоизлияние у одного (20%) пациента; электротравмы у одного (20%) пациента; на фоне декомпенсации сахарного диабета 2 типа у одного (20%) пациента. Показанием к вено-артериальной ЭКМО у 3 (16,7 %) пациентов являлся кардиогенный шок из них: острый инфаркт миокарда – 1 (33,3%); остановка сердечной деятельности – 2 (66,7%) пациента.

Таблица 1.

Общие данные, сравнение подгрупп Ia и Iб группы II в день инициации ЭКМО (C0)
(% или Ме (Q1-Q3))

Критерии	Ia, n=11	Iб, n=18	II, n=18
Возраст, лет	58 (46-67) [†]	33 (32-46) ^{†,†††}	49 (45-57) ^{†††}
Прекращение ЭКМО (отлучение), n (%)	7 (63,6%) ^{†,††}	12 (66,7%) ^{†,†††}	14 (77,8%) ^{††,†††}
Общая летальность, n (%)	10 (90,9%) [†]	9 (50%) [†]	10 (55,6%)
Перевод из клиник первичной госпитализации, n (%)	11 (91%) ^{†,††}	17 (94%) ^{†,†††}	12 (66,7%) ^{††,†††}
Сутки от момента заболевания до инициации ЭКМО, Ме (Q1-Q3)	3 (2-10) ^{††}	3,5 (1-7) ^{†††}	1 ^{††,†††}
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сутки, Ме (Q1-Q3)	2 (1-4)	4 (1,75-7,5) ^{†††}	1(1-3,2) ^{†††}
Длительность ИВЛ, сутки, Ме (Q1-Q3)	9 (7-36)	20 (16-26,7)	16 (8-24,5)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки, Ме (Q1-Q3)	8 (3-20)	17,5 (14,2-23,2)	16,5 (7-25,2)
Длительность наблюдения, сутки, Ме (Q1-Q3)	7 (3-9) [†]	11 (6,7-18) ^{†,†††}	5 (4-8) ^{†††}

Примечание: *Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Iб); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Iб и группа II)

Таблица 2.

Исследовательская точка 1 (C0), сравнение подгрупп Ia и Iб группы II в день инициации ЭКМО (% или Ме (Q1-Q3))

Показатели	I, n=29		II, n=18
	Ia, n=11	Iб, n=18	
APACHE, Ме (Q1-Q3)	27 (23-37) ^{†,††}	20,5 (18-23,2) [†]	22 (18-24,2) ^{††}
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12 (10-13) ^{††}	11,5 (7,7-12) ^{†††}	8 (6,7-12) ^{††,†††}
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	134 (133-135) ^{†,††}	147 (142,7-154) [†]	146 (140-147) ^{††}
Калий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	3,5 (3,2-4,5)	3,6 (2,9-4,1)	3,5 (3,1-3,9)
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (97-110) ^{†,††}	110 (108-115) [†]	110 (108,5-115,2) ^{††}
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,55 (0,35-0,9) ^{††}	0,25 (1,25-0,7) ^{†††}	0,02 (0-0,1) ^{††,†††}
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	214 (111-252) ^{†,††}	110 (75-161) [†]	86 (72-100) ^{††}

С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	130 (54-234) ^{††}	105 (79,5-204) ^{†††}	72 (45-100) ^{††,†††}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	20 (9,4-23) ^{††}	12 (11-15,2) ^{†††}	9,6 (6,7-14,1) ^{††,†††}

Примечание: *Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II).

Таблица 3.

Исследовательская точка 2 (третьи сутки - С3), сравнение подгрупп Ia и Ib группы II
(% или Ме (Q1-Q3))

Показатели	Ia, n=11	Ib, n=18	II, n=18	p
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15) [†]	9 (8-11) ^{†,†††}	12 (8-14) ^{†††}	0,09
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	148 (142-148)	145 (142-154)	145 (141-151)	0,45
Калий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	3,9 (3,4-4,6)	4 (3,1-4,4)	3,85 (3,6-4,4)	0,9
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (104-111)	116 (114-118)	115 (107-118,7)	0,04*
Мезатон, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,6			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,35 (0,11-6,1) ^{††}	0,04 (0,03-0,1)	0,09 (0,03-0,19) ^{††}	0,04*
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	103 (96-214)	72 (57-131)	115 (79,5-355)	0,04*
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	87 (57,7-167)	130 (63,7-268)	113 (57-174,5)	0,41
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	17 (9,1-22) ^{††}	10 (10-13)	11 (9,8 -17) ^{††}	0,06

Примечание: * Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II)

Таблица 4.

Исследовательская точка 3, сравнение подгрупп Ia и Ib группы II в день отлучение/смерть на ЭКМО (% или Ме (Q1-Q3))

Показатели	Ia, n=11	Ib, n=18	II, n=18
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15) ^{†,††}	9 (8-11) [†]	10 (6-13,2) ^{††}
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	148 (138-154)	143 (138,7-154)	145 (141-151)
Калий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	4,3 (3,4-6)	3,6 (3,5-4)	3,85 (3,6-4,4)
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (97-110) ^{††}	107 (102,7-110)	115 (107,2-118,7) ^{††}
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,67 (0,25-4) ^{†,††}	0,2 (0,05-0,6) [†]	0,15 (0,11-0,19) ^{††}
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	99 (93-245) [†]	81 (66,7-154) ^{†,†††}	113 (90,7-237) ^{†††}
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	87 (57,7-167)	130 (63,7-268)	150 (72-188)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	14 (11-24) ^{††}	9 (8-17)	10 (9,1-15,7) ^{††}

Примечание: * Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II)

Пациенты группы II (без сосудистой недостаточности) по сравнению с группой I (Ia и Ib) исходно имели ниже баллы по шкале SOFA, были гемодинамически стабильными и, следовательно, не имели показаний к назначению гидрокортизона (Таб. 2). Это позволило оценить влияние терапии гидрокортизоном как между подгруппами Ia и Ib в зависимости от исходного дефицита гидрокортизона, так и при сравнении подгрупп с группой II.

По результатам оценки состояния пациентов на момент поступления в ОРИТ и инициации ЭКМО (C0) по шкале APACHE II, и прогностической оценки тяжести состояния пациентов по шкале SOFA, количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе Ia при межгрупповом сравнении, при сравнении с II группой (без сосудистой недостаточности). В день инициации ЭКМО между Ia и Ib подгруппами достоверно значимой разницы по шкале SOFA выявлено не было. Данный факт обусловлен длительным нахождением подавляющего большинства пациентов подгрупп Ia (n10, (91 %)) и Ib (n17, (94%)) в клиниках первичной госпитализации, что повышает риск присоединения

нозокомиальной мультирезистентной флоры и развитием органной и системной дисфункции до начала инициации ЭКМО.

Количество дней от момента заболевания до инициации ЭКМО было статистически значимо выше в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II (Таб. 1). Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II. Это обусловлено преобладанием характера патологий в подгруппах Ia и Ib, исходно не связанных с дыхательной дисфункцией (геморрагический шок, декомпенсация сахарного диабета, лейкоз, антифосфолипидный синдром, криптогенная эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние), потребовавших в последствии проведения ЭКМО; в группе II пациенты исходно были госпитализированы в наш центр, а не в другую клинику и затем были переведены в наш ЭКМО – центр, как это проводилось в группе I. Более длительный период проведения ИВЛ до инициации ЭКМО в группе I свидетельствует о прогностических более тяжелых состояниях. Вместе с этим, можно предположить, что более длительное течение КС приводит к истощению компенсаторных возможностей, в том числе, и в части, касающейся эндокринной регуляции при КС. Более длительное КС с высокой вероятностью может привести к развитию надпочечниковой дисфункции, что клинически проявляется артериальной гипотензией и гипонатриемией.

Период наблюдения за пациентами в подгруппе Ib был длительнее, чем в подгруппе Ia и группе II. Данный факт вызван лучшей выживаемостью в подгруппе Ib, по сравнению с подгруппой Ia, несмотря на исходно более тяжелое состояние. В подгруппе Ib косвенно это может свидетельствовать об эффективности гидрокортизона у наиболее тяжелой субпопуляции пациентов на ЭКМО – пациентов с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией.

Изначально пациенты в подгруппе Ia с гипонатриемией на третьи сутки (С3) проведения ЭКМО и на фоне терапии гидрокортизоном достигли референсных значений по уровню натрия в плазме крови (Таб. 3). Сравнительный анализ подгрупп Ia и Ib не показал различий в уровне натрия в плазме крови. Данный результат свидетельствует о проявлении минералокортикоидного эффекта гидрокортизона, через увеличения синтеза ангиотензиногена, транспорта натрия в эпителии проксимальной части почечных канальцев, усиление задержки натрия в дистальных отделах нефрона. Эффективность гидрокортизона также подтверждает наличие надпочечниковой дисфункции до подключения к ЭКМО.

После инициации ЭКМО уровень хлора в плазме крови был выше в подгруппе Ib (пациенты с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии), по сравнению с подгруппой Ia (пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией), что может быть связано с особенностями проводимой инфузионной терапией у пациентов с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией.

При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в подгруппе Ia уровень креатинина в плазме крови при инициации ЭКМО был выше в подгруппе Ia (медиана 214 ммоль/л) по сравнению с подгруппой Ib (медиана 110 ммоль/л) и II группой (медиана 86 ммоль/л). При сравнении группы I (Ia и Ib) и с группой II содержание креатинина также было выше в группе I. На третьи исследовательские сутки в отличии от подгруппы Ia, в подгруппе Ib наблюдалось: снижение креатинина в плазме крови по сравнению с подгруппой Ia (Таб. 4). В день отлучения/смерти на ЭКМО пациенты в Ia подгруппе имели статистически значимо высокий уровень креатинина по сравнению с подгруппой Ib и II. Заместительную почечную терапию в подгруппе Ia проводили у 7 (63,6%) пациентов (продленная вено-венозная гемодиализация). В подгруппе Ib продленная заместительная почечная терапия была выполнена у 9 (50%) пациентов. В группе II 5 (27,8%) пациентов нуждались в проведении продленной заместительной почечной терапии. В группе I почечная дисфункция была почти в два раза выше, чем в группе II. Вероятно, развитие ПОД в подгруппе Ia обусловлено длительностью надпочечниковой дисфункции еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД. Таким образом, выполненное исследование продемонстрировало, что надпочечниковая дисфункция у пациентов на ЭКМО является, как

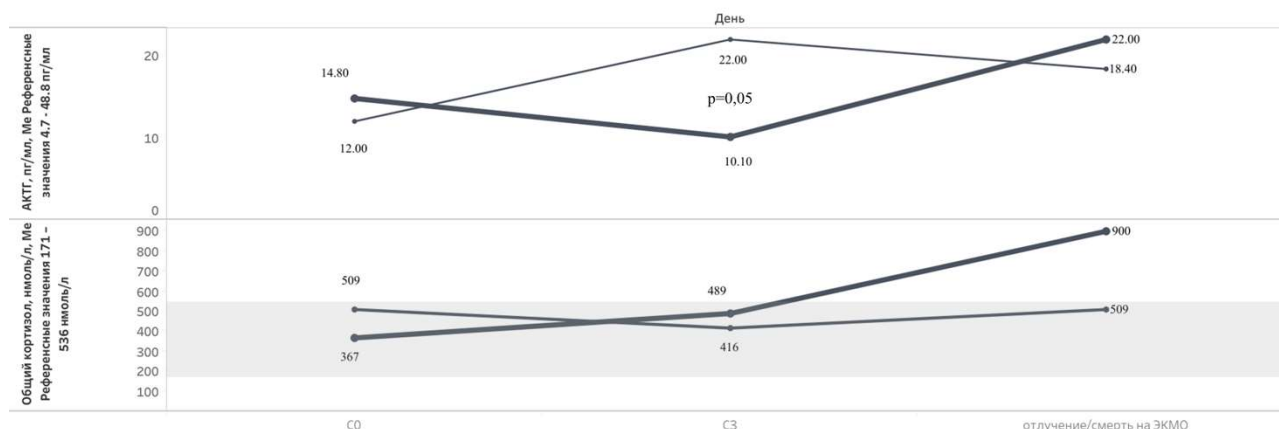
минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острой почечной дисфункции. Назначение гидрокортизона вместе с другими направлениями интенсивной терапии, безусловно, позволит добиться нормализации уровня креатинина.

В первой исследовательской точке содержание с-реактивного белка в плазме крови статистически значимо было выше в подгруппе Ia и Ib по сравнению с группой II. При межгрупповом анализе уровень с-реактивного белка был выше в группе I, чем в группе II. Следует отметить, что различий по уровню с-реактивного белка между подгруппами Ia и Ib не наблюдалось. Впоследствии отсутствовали статистически значимые различия между подгруппами, так и между группами во второй и третьей исследовательских точках по уровню с-реактивного белка. Учитывая, что с-реактивный белок – маркер острой фазы воспаления, его концентрация возрастает, в том числе, при повышении провоспалительных цитокинов. Гидрокортизону свойственен противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением транскрипции провоспалительных цитокинов за счет подавления ядерного фактора «каппа-би» – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. При надпочечниковой дисфункции утрачивается контроль над регуляцией уровня провоспалительных цитокинов из-за истощения синтеза и секреции кортизола в надпочечниках или кортикорезистентности. При этом высокий уровень с-реактивного белка может являться косвенным признаком надпочечниковой дисфункции. Отсутствие различий в уровне с-реактивного белка при межгрупповом сравнении на третьи сутки и в день отлучения/смерти на ЭКМО вероятно обусловлено проведением агрессивной методики ЭКМО. По лабораторным данным в подгруппе Ia, где наиболее ярко проявлялась клиническая картина надпочечниковой дисфункции уровень с-реактивного белка был самым высоким. В группе II, где надпочечниковая дисфункция отсутствовала, содержание с-реактивного белка было наименьшее, по сравнению с группой I. Также полученная положительная взаимосвязь уровней с-реактивного белка и уровня кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО может подтверждать доводы в защиту теории развития кортикорезистентности при нарастании маркеров воспаления у пациентов в КС.

В исследовательской точке 1, содержание лейкоцитов было выше в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II. В исследовательской точке 2 и 3 уровень лейкоцитов в крови сохранялся по-прежнему высокий в подгруппе Ia и Ib по сравнению с группой II. Наблюдаемый статистически значимый лейкоцитоз в группе I по сравнению с группой II также подтверждает факт надпочечниковой дисфункции подгруппах Ia и Ib.

Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами Ia и Ib. При этом при сравнении со II группой, доза норадреналина в подгруппах Ia и Ib были статистически значимо выше в день инициации ЭКМО. Применение фенилэфрина наблюдалось только подгруппе Ia у двоих пациентов. При динамической оценке в подгруппе Ib на С3 доза норадреналина снизилась, и уже не отличалась от группы II. В исследовательской точке 3 высокая доза норадреналина сохранялась по-прежнему только в подгруппе Ia. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина у пациентов подгруппы Ia обусловлена поздним началом лечения гидрокортизона, отсутствие эффективности которого обусловлено развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе Ib с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, на фоне введения гидрокортизона наблюдалось повышение чувствительности катехоламиновых рецепторов

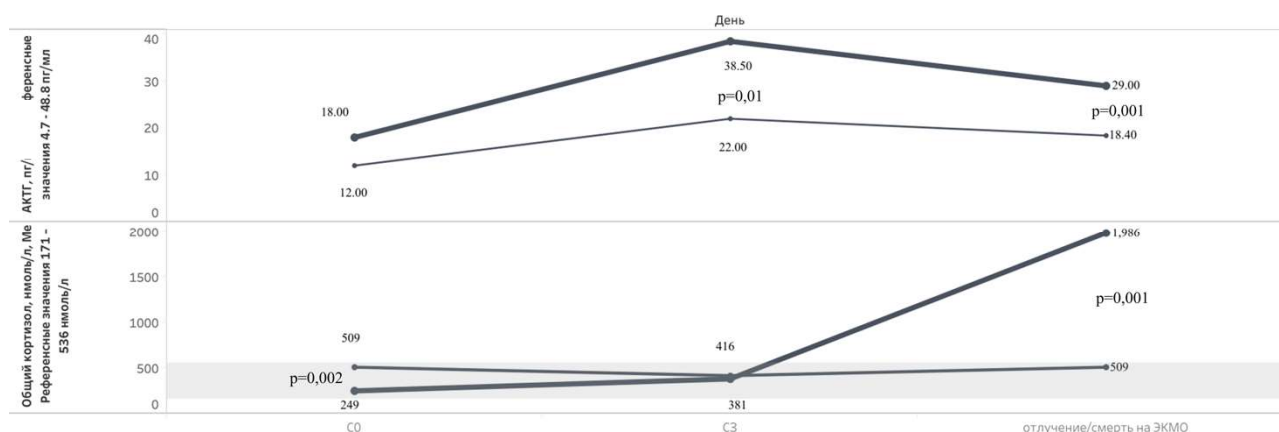
Исследовательская точка 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение групп I и II при применении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа I (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 1. Сравнительная оценка между подгруппами I и II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгруппы Ia и группы II при проведении ЭКМО (Me)



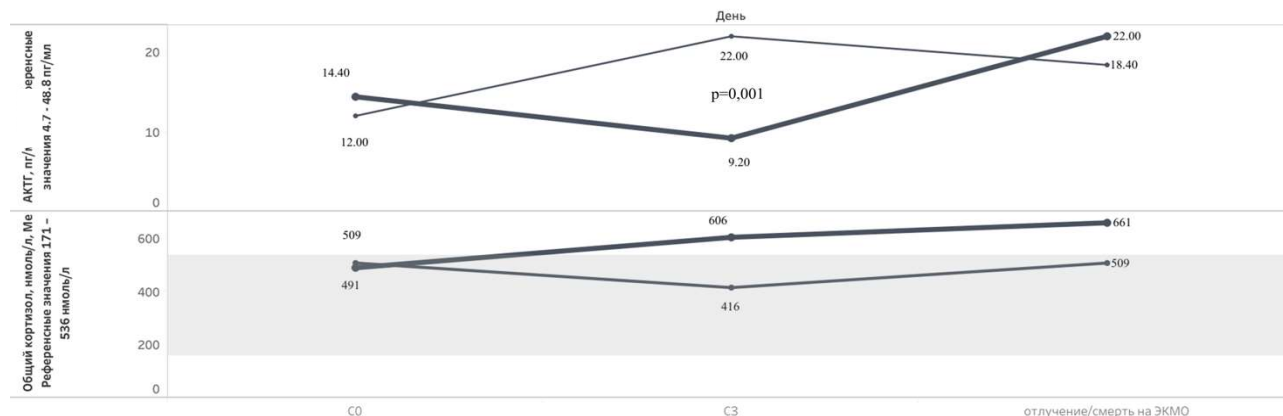
Сплошная **толстая** линия – группа Ia (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 2. Сравнительная оценка между подгруппами Ia и II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Статистически значимых различий в подгруппах Ia, Ib и группе II по уровню АКТГ в день инициации ЭКМО выявлено не было. Данный факт можно объяснить как истощением/повреждением центров нейроэндокринной регуляции (подгруппа Ia и Ib), так и отсутствием надпочечниковой дисфункции в группе II. В гормональном статусе, в динамике, на третьи сутки, наблюдалось возрастание уровня АКТГ в плазме крови у пациентов в Ia подгруппе по сравнению с подгруппой Ib и группой II. Статистически значимая разница между Ia и II по уровню АКТГ сохранялась и в день отлучения/смерти на ЭКМО. Также отмечался рост уровня АКТГ у пациентов во II группе по сравнению с пациентами Ib подгруппы на СЗ. При сравнении подгруппы Ia и группы II наибольшее значение уровня АКТГ

было в подгруппе Ia в день отлучения/смерти на ЭКМО. При сравнении I группы со II наблюдалось повышение АКТГ во II группе на СЗ.

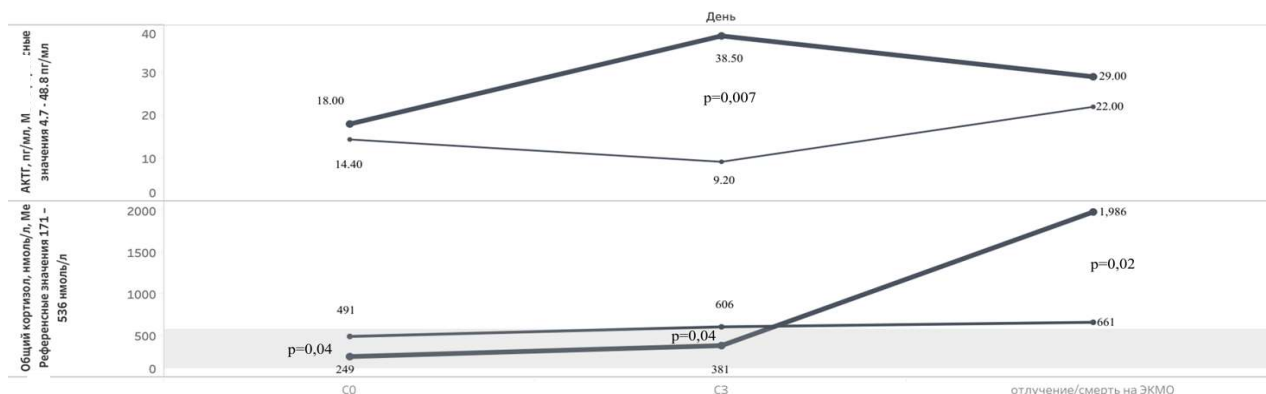
Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгруппы Ib и группы II при проведении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа Ib (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная **тонкая** линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 3. Сравнительная оценка между подгруппой Ib и группой II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгруппы Ia и Ib при проведении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа Ia (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная **тонкая** линия – группа Ib (без сосудистой недостаточности)

Рис. 4. Сравнительная оценка между подгруппами Ia и Ib в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

В первой исследовательской точке уровень кортизола в плазме крови был статистически значимо ниже в подгруппе Ia при сравнении с подгруппой Ib и группой II. Гипонатриемия на фоне низкого уровня кортизола в Ia подгруппе сопровождалась высокой потребностью в норадреналине. Данные результаты являются показателем истощения не только мозгового слоя надпочечников, но и его коркового слоя. Несмотря на исходно одинаковую длительность заболевания и тяжесть состояния пациентов на момент подключения к ЭКМО в подгруппах Ia и Ib уровень кортизола и натрия в плазме крови в Ib подгруппе был выше. Следует отметить, что пациенты в подгруппе Ib были представлены меньшей возрастной группой. Данный фактор может являться ключевым моментом, объясняющим устойчивость организма к развитию КС в момент инициации ЭКМО.

При сравнении подгрупп Ia и Ib на СЗ уровень кортизола в плазме крови был ниже в подгруппе Ia. При межгрупповом сравнении уровень кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО был выше в подгруппе Ia по сравнению с подгруппой Ib и II, где смертность составила 10 человек (90,9%).

Полученные результаты подтверждают данные других исследователей о неблагоприятном исходе при КС, если уровень кортизола низкий или превышает референсные значения. Вероятно, высокий уровень кортизола в день отлучения/смерти на ЭКМО у Ia подгруппы обусловлен кортикорезистентностью – ключевой фактор проявления НДВКС.

В группе Ia на вторые сутки от момента подключения ЭКМО развитие септического шока (СШ) наблюдали у 10/11 пациентов (91%), (Таб. 3). В группе Ib СШ наблюдался у 14 пациентов (77,8 %), из которых: с благоприятным исходом – 9 пациентов (64,3 %), с летальным исходом 5 пациентов (35,7%). Медиана сроков развития СШ составила 4 дня. Обратимость СШ у пациентов в подгруппе Ib на фоне приема гидрокортизона, исходно тяжесть состояния которых не различалась с подгруппой Ia, показала статистически значимое снижение прогностической шкалы SOFA и лучшую выживаемость. Во второй группе у четырех пациентов медиана сроков развития рефрактерного септического шока составила три дня, со 100% летальностью. В группе Ia статистически значимо смертность была выше (10 пациентов (90,0%)) по сравнению с группой II (10 пациентов (55,6%)) ($p=0,018$); и с подгруппой Ib (9 пациентов (50%)), ($p=0,008$). Различий в количестве смертельных исходов при сравнении группы Ib и II значимой разницы выявлено не было.

Обсуждение. Одним из основных показаний к применению гидрокортизона, относящегося к естественным глюкокортикоидам, является надпочечниковая недостаточность, т.к. гидрокортизон обладает наибольшей минералокортикоидной активностью. Минералокортикоидная активность эндогенного кортизола выражается в реабсорбции натрия и, как следствие, воды в почечных канальцах и в выведении калия [14]. Гидрокортизону свойственен противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением транскрипции цитокинов за счет подавления ядерного фактора «каппа-би». Однако глюкокортикоидный эффект гидрокортизона намного меньше, по сравнению с синтетическим глюкокортикоидами. В отличие от естественных, у синтетических глюкокортикоидов, а именно у нефторированных (преднизолон, преднизон, метипреднизолон) преобладает глюкокортикоидная активность, а у фторированных (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон) имеется только глюкокортикоидная активность [13].

Назначение гидрокортизона при НДВКС может быть затруднительным из-за ряда факторов: отсутствие диагностических критериев оценки НДВКС; НДВКС является динамическим процессом и может развиваться в любой момент при проведении интенсивной терапии; НДВКС может характеризоваться не только снижением выработки кортизола, но развитием резистентности тканей-мишеней к кортизолу, что в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови. В целом по результатам Кокрейновского метаанализа можно сделать ключевой вывод, что наилучшие результаты при применении кортикостероидов (преимущественно – гидрокортизона) у септических пациентов были достигнуты в тех случаях, когда исходная тяжесть состояния была высокой, пациенты требовали лечения в условиях ОРИТ и у них имелись значимые проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности: в первую очередь респираторный дистресс – синдром и септический шок [8]. Применение гидрокортизона как «терапии отчаяния» при септическом шоке на фоне резистентности к вазопрессорам и нормоволемии скорее дискредитирует гидрокортизон [22] Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными маркерами и повышение уровня кортизола в крови, наблюдаемые при септическом шоке, с высокой вероятностью характеризуют наличие НДВКС [9]. Не исключено, что причина неэффективности применения гидрокортизона при сепсисе обусловлена поздним началом его применения и, как следствие, продолжающимся усугублением тяжести состояния пациента. КС уже подразумевает такую степень органного поражения и такую степень выраженности

надпочечниковой дисфункции, что можно к моменту возникновения показаний к ЭКМО безусловно говорить о развитии подострой фазы КС [5].

Несмотря на то, что рандомизированное контролируемое исследование является наиболее научным методом проверки нулевой гипотезы, мы провели проспективное когортное исследование, основываясь на двух факторах: наличие достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований и рекомендаций по эффективности применения гидрокортизона при КС; тяжесть пациентов при применении ЭКМО и этической неприемлемости введения плацебо вместо гидрокортизона.

В нашей работе в группе Ia высокая смертность пациентов была обусловлена различными факторами. Развернутая клиническая картина надпочечниковой дисфункции (гипонатриемия, сосудистая недостаточность, высокие дозы норадреналина) на фоне низкого уровня кортизола в плазме крови является независимым фактором высокой смертности. Таким образом, пациенты, исходно имевшие клинические и лабораторные признаки надпочечниковой дисфункции (Ia), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном, компенсацией уровня натрия, показали наибольшую смертность по сравнению с подгруппой Ib и II группой. Также сохраняющаяся потребность в исходной дозе гидрокортизона в подгруппе Ia на фоне высокой концентрации кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО демонстрировала развитие кортикостероидной резистентности, ассоциированной с системным воспалением [9].

Пациенты подгруппы Ib показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции по сравнению с группой Ia. Высокая выживаемость в группе Ib в сравнении с группой Ia обусловлена также младшей возрастной группой, низким индексом тяжести по шкале APACHE, несмотря на исходную одинаковую оценку органной дисфункции. Высокая балльная оценка по шкале SOFA в подгруппах Ia и Ib была обусловлена, длительностью основного заболевания, переводом пациентов из клиники первичной госпитализации. Пациенты группы Ib получали повышающиеся дозы норадреналина, при этом у них сохранялись высокие плазменные концентрации кортизола. Вероятно, это стало развитием ранней стадии надпочечниковой дисфункции, когда истощение мозгового слоя надпочечников уже имеет клиническое значение, но компенсаторные способности коркового слоя еще не исчерпали себя, что проявилось в отсутствии гипонатриемии. Развитие сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома часто ассоциируются с нарушением регуляции глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению регуляции транскрипции маркеров воспаления. Что и характеризует НДВКС в виде нарушения регуляции системного воспаления, обусловленного неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДВКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, длительностью нахождения в ОРИТ и смертностью [23]. При этом назначение в этой ситуации гидрокортизона в подгруппе Ib позволяло компенсировать прогрессирующую надпочечниковую дисфункцию. Следует отметить, что кортизол в гладких мышцах сосудов повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II [14]. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия, что и наблюдалось в группе Ib. Нами не назначался гидрокортизон пациентам без норадреналина или потребности в нем менее 0,25 мкг/кг/мин, хотя результаты по тяжелой внебольничной пневмонии или остановке кровообращения показали его эффективность [9].

Также клиницисты, получают дополнительное время благодаря увеличению продолжительности жизни пациентов на ЭКМО при применении гидрокортизона, следовательно, появляется время и возможность для подбора патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы.

Кроме того, необходимо учитывать, что длительное использование лекарственных средств для проведения общей анестезии и седации при применении ЭКМО, оказывает

негативное влияние на стресс-реакцию со стороны ЦНС, в частности подавляется как напрямую, так и опосредованно гипоталамо-гипофизарная активность [24, 25].

В формате данной работы этиопатогенетическая разнородность групп (ВВ ЭКМО, ВА ЭКМО) не являлась значимой, поскольку формирование и течение критических состояний происходит типично вне зависимости от причин, их вызвавших [1]. Метод ЭКМО при этом скорее отражает тяжесть состояния, а не особенности влияния вариантов его подключения на систему гипофиз-надпочечники.

Главным эффектом проводимой гормональной терапии стало именно отсутствие различий в летальности между пациентами группы II (без сосудистой недостаточности) и подгруппы Ib (сосудистая недостаточность без гипонатриемии), хотя тяжесть состояния пациентов подгруппы Ib была достоверно выше. Также следует учитывать, что ЭКМО агрессивный метод лечения, несущий в себе независимые риски развития осложнений, повышающих летальность в исследуемых группах.

Ограничением проведенного исследования является невозможность оценки кортикостероидной резистентности тканей. Мы можем предполагать резистентность только по возрастанию уровня кортизола на фоне усугубляющейся тяжести состояния пациента.

Заключение. Терапия гидрокортизоном снижает потребность в норадреналине и увеличивает выживаемость пациентов в период проведения ЭКМО. Назначение внутривенной терапии гидрокортизоном рекомендуется при потребности в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки должна составлять 300 мг (100 мг, внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки, болюсно), вторые и последующие сутки – по 50 мг, 4 раза в сутки (6.00-12.00-18.00-00.00). Снижение дозы вводимого внутривенно гидрокортизона должно осуществляться по 25-50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона проводится после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

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

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

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

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

Попугаев К.А. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М. Медицина. 1988.
2. Akrouf N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. Current Neuropharmacology. 2009. 7(4). 296-301.
3. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. Nature Reviews Endocrinology. 2019. 15(7). 417-27.
4. Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. Physiological Reviews. 2018. 98. 2225-86.

5. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2006. 2(1). 20-31.
6. Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2018. 44. 474-7.
7. Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Meduri G.U., Olsen K.M., Rodgers S.C., RN, MSN, Russell J.A., Van den Berghe G. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017. 45(12). 2078-88.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. 12. CD002243. DOI 10.1002/14651858.CD002243.pub3.
9. Siemieniuk R.A.C., Meade M.O., Alonso-Coello P., Briel M., Evaniew N., Prasad M., Alexander P.E., Fei Y., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015. 163(7). 519-28.
10. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.S., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.S., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., Waele J.D., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Henry Masur H, McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47(11). 1181-247.
11. Евдокимов Е.А., Власенко А.В., Авдеев С.Н. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. М. ГЕОТАР-Медиа. 2021.
12. Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016. 20. 387.
13. Государственный реестр лекарственных средств. DOI minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual. Дата обращения 21 ноября 2021 г.
14. Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138>. Accessed November 21, 2021.
15. Sauneuf B., Chudeau N., Champigneulle B., Bouffard C., Antona M., Pichon N., Marrache D., Sonnevill R., Marchalot A., Welsch C., Kimmoun A., Bouchet B., Messai E., Ricome S., Grimaldi D., Chelly J., Hanouz J.L., Mercat A., Terzi N. Pheochromocytoma crisis in the ICU: a French multicenter cohort study with emphasis on rescue extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2017. 45(7). e657-e665. DOI 10.1097/CCM.0000000000002333.
16. Chao A., Wang C.H., You H.C., Chou N.K., Yu H.Y., Chi N.H., Huang S.C., Wu I.H., Tseng L.J., Lin M.H., Chen Y.S. Highlighting Indication of extracorporeal membrane oxygenation in endocrine emergencies. *Sci Rep*. 2015. 24. 5. 13361.
17. Kathleen D., Pagana T., Pagana T., Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference – Elsevier. 2019.
18. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., Silva D.D., Zafrani L., Tirot P., Veber B., Maury E., Levy B., Cohen Y., Richard C., Kalfon P., Bouadma L., Mehdaoui H., Beduneau G., Lebreton G., Brochard L., Ferguson N.D., Fan E., Slutsky A.S.,

- Brodie D., Mercat A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24. 378(21). 1965-75.
19. Debaty G., Babaz V., Durand M., Gaide-Chevronnay L., Fournel E., Blancher M., Bouvaist H., Chavanon O., Maignan M., Bouzat P., Albaladejo P., Labarère J. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1.
 20. Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., Camporota L. How I wean patients from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2019. 23(1). 316.
 21. Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., Brodie D. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care.* 2020. 24(1). 307.
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43(3). 304-77.
 23. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Compr Physiol.* 2017. 8(1). 283-98.
 24. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action (Chapter 24). *Anesthetic pharmacology: basic principles and clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-84.
 25. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2019.

References:

1. Ryabov G.A. Hypoxia of critical conditions. Moscow. Medicine. 1988. in Russian.
2. Akroun N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Current Neuropharmacology.* 2009. 7(4). 296-301.
3. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019. 15(7). 417-27.
4. Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiological Reviews.* 2018. 98. 2225-86.
5. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism.* 2006. 2(1). 20-31.
6. Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2018. 44. 474-7.
7. Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Meduri G.U., Olsen K.M., Rodgers S.C., RN, MSN, Russell J.A., Van den Berghe G. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med.* 2017. 45(12). 2078-88.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. DOI 10.1002/14651858.CD002243.pub3.

9. Siemieniuk R.A.C., Meade M.O., Alonso-Coello P., Briel M., Evaniew N., Prasad M., Alexander P.E., Fei Y., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015. 163(7). 519-28.
10. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.S., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.S., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., Waele J.D., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Henry Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47(11). 1181-247.
11. Evdokimov E.A., Vlasenko A.V., Avdeev S.N. Respiratory support for patients in critical condition. Moscow. GEOTAR-Media. 2021. in Russian.
12. Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016. 20. 387.
13. State Register of Medicines. <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual>. Accessed November 21, 2021. in Russian.
14. Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138>. Accessed November 21, 2021.
15. Sauneuf B., Chudeau N., Champigneulle B., Bouffard C., Antona M., Pichon N., Marrache D., Sonnevile R., Marchalot A., Welsch C., Kimmoun A., Bouchet B., Messai E., Ricome S., Grimaldi D., Chelly J., Hanouz J.L., Mercat A., Terzi N. Pheochromocytoma crisis in the ICU: a French multicenter cohort study with emphasis on rescue extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 2017. 45(7). e657-e665. DOI 10.1097/CCM.0000000000002333.
16. Chao A., Wang C.H., You H.C., Chou N.K., Yu H.Y., Chi N.H., Huang S.C., Wu I.H., Tseng L.J., Lin M.H., Chen Y.S. Highlighting Indication of extracorporeal membrane oxygenation in endocrine emergencies. *Sci Rep.* 2015. 24. 5. 13361.
17. Kathleen D., Pagana T., Pagana T., Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference – Elsevier. 2019.
18. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., Silva D.D., Zafrani L., Tirot P., Veber B., Maury E., Levy B., Cohen Y., Richard C., Kalfon P., Bouadma L., Mehdaoui H., Beduneau G., Lebreton G., Brochard L., Ferguson N.D., Fan E., Slutsky A.S., Brodie D., Mercat A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24. 378(21). 1965-75.
19. Debaty G., Babaz V., Durand M., Gaide-Chevronnay L., Fournel E., Blancher M., Bouvaist H., Chavanon O., Maignan M., Bouzat P., Albaladejo P., Labarère J. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1.
20. Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., Camporota L. How I wean patients from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2019. 23(1). 316.
21. Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., Brodie D. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care.* 2020. 24(1). 307.
22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre

- L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43(3). 304-77.
23. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Compr Physiol.* 2017. 8(1). 283-98.
24. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action (Chapter 24). *Anesthetic pharmacology: basic principles and clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-84.
25. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology according to Williams. *Neuroendocrinology.* Moscow. GEOTAR-Media. 2019. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_20

УДК 616.1-007-053.2(571.13)

Антонова И.В., Понкрашина Л.П.

СТРУКТУРА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ
В СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Цель: Изучение структуры врожденных пороков сердца и распределения детей, родившихся на территории сельских районов Омской области с пороками сердца, по возрасту и полу.

Материалы и методы. Проведено популяционное ретроспективное кросс-секционное клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков сердца у детей в 32 районах Омской области. Регистрировались все случаи пороков сердца сосудов у детей и плодов, согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра и классификации по Мардеру.

Результаты. Среди всех врожденных пороков развития, диагностированных у детей от рождения до 17 лет включительно, преобладали дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии и общий артериальный ствол. По классификации Мардера, в группе пороков I 1 с наибольшей частотой регистрировались открытый артериальный проток и септальные дефекты, а в группе II 2 – пороки Фалло, транспозиция магистральных сосудов и болезнь Эпштейна. Пороки с цианозом отмечены в $12,2 \pm 1,5$ %. При сравнении детей с врожденными пороками сердца в зависимости от пола, значимых различий между частотой пороков сердца и крупных сосудов у детей не выявлено.

Заключение. В структуре пороков сердца детей из сельских районов Омской области преобладали дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Среди пороков группы I 1 (по Мардеру) с наибольшей частотой регистрируется открытый артериальный проток, а в группе II 2 – пороки Фалло. Среди детей, находящихся на учете у врачей-кардиологов с диагнозом ВПС, наибольший удельный вес составляли дети и подростки возрастной группы 8-14 лет.

Ключевые слова: пороки сердца врожденные, дети, структура.

Antonova I.V., Ponkrashina L.P.

THE STRUCTURE OF MALFORMATIONS OF THE CIRCULATORY SYSTEM IN CHILDREN
IN RURAL AREAS OF THE OMSK REGION*Omsk State Medical University, 12 Lenin Str., Omsk, Russia, 644099*

Aim. To study the structure of congenital heart defects and the distribution of children born in rural areas of the Omsk region with heart defects by age and gender.

Materials and methods. A population retrospective cross-sectional clinical and epidemiological study of congenital heart malformation in children in 32 districts of the Omsk region was conducted. All cases of vascular heart defects in children and fetuses were recorded, according to the International Classification of Diseases of the Tenth Revision and the Marder classification.

Results. Among all congenital malformations diagnosed in children from birth to 17 years of age inclusive, defects of the interventricular and atrial septum, pulmonary artery stenosis and common arterial trunk prevailed. According to Marder's classification, open arterial duct and septal defects were registered with the highest frequency in group I 1, and Fallot defects, transposition of the great vessels and Epstein's disease were registered in group II 2. Defects with cyanosis were noted in $12.2 \pm 1.5\%$. When comparing children with congenital heart malformation, depending on gender, no significant differences were found between the frequency of heart defects and large vessels in children.

Conclusion. Defects of the atrial and interventricular septum prevailed in the structure of heart defects of children from rural areas of the Omsk region. Among the defects of group I 1 (according to Marder), the open arterial duct is registered with the highest frequency, and in group II 2 – Fallot defects. Among the children registered with cardiologists with a diagnosis of congenital malformation, the greatest proportion were children and adolescents of the age group of 8-14 years.

Key words: congenital heart malformation, children, specific weight

Как изолированные, так и множественные врожденные пороки развития (ВПР) занимают 1-2 места среди причин инвалидности, младенческой и детской смертности [1, 2]. Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) в Российской Федерации различна в зависимости от региона наблюдения; имеет тенденцию к росту по целому ряду причин, одной из которых является улучшение диагностики патологии [3-6]. Кроме того, проблема ВПС выходит за рамки только лишь педиатрической науки и практики [7, 8]. В г. Омске в структуре ВПР у детей на первом году жизни пороки сердца занимают 2 место после врожденных пороков костно-мышечной системы, однако, последняя группа пороков развития в большинстве случаев успешно проходит ортопедическое лечение, а к концу первого года жизни и в последующие периоды детства ВПС занимают ведущие позиции среди широкого спектра ВПР у детей и подростков [9]. Несмотря на изучение структуры ВПС у детей в г. Омске [10], особенности структуры пороков сердца на территории сельских районов Омской области не изучены.

Цель исследования: изучить структуру ВПС и распределения детей, родившихся на территории сельских районов Омской области с пороками сердца, по возрасту и полу.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования проведено популяционное ретроспективное кросс-секционное клинико-эпидемиологическое изучение ВПС, диагностированных у детей от рождения до 17 лет включительно. Учитывались все случаи пороков сердца и магистральных сосудов, согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), в целом, в 32-х муниципальных сельских районах Омского региона. ВПС также были распределены с учетом классификации Мардера для систематизации ВПС по патофизиологическому принципу, предполагающую разделение пороков сердца по объему кровотока в большом и малом кругах кровообращения и наличию или отсутствию цианоза. В качестве первичной документации использованы ежегодные отчеты Министерства здравоохранения Омской области о количестве родившихся и умерших детей, в том числе с ВПС, отчеты о количестве детей с пороками развития из районов Омской области, состоящих на учете у врачей-кардиологов, истории развития детей в детских сельских амбулаториях (ф. № 025/у), медицинские карты стационарных больных (ф. № 003/у).

Материалы исследования были подвергнуты статистической разработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация, статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах «Excel». Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica-6, возможностей Microsoft Excel.

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий между группами оценивалась при помощи критерия хи-квадрат. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Используя классификацию ВПС (по Мардеру), мы установили, что наиболее часто у детей с пороками I 1 группы (аномалии сердца с гиперволемией малого круга кровообращения без цианоза) встречались открытый артериальный проток (ОАП), дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), коммуникация атриовентрикулярная (АВК), коарктация аорты, дренажи легочных вен аномальные, а у детей II 2 группы (по Мардеру – пороки сердца с гиповолемией малого круга кровообращения с цианозом) такие пороки, как болезнь Фалло (триада, тетрада, пентада), болезнь Эпштейна, транспозиция магистральных сосудов (ТМС), стеноз и атрезия трехстворчатого клапана, а также гипоплазия правых отделов сердца.

Структура ВПС у детей, проживающих в сельских районах Омского региона, коды диагнозов по МКБ-10 и по классификации Мардера представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структура врожденных пороков сердца у детей в Омской области, %

Код порока развития (МКБ-10)	Форма врожденного порока сердца	Группа пороков сердца (по классификации Мардера)	Удельный вес, %
Q 21. 0	Дефект межжелудочковой перегородки	I 1	27,0±2,0
Q 21. 1	Дефект межпредсердной перегородки	I 1	18,9±2,6
Q 22. 1, Q 25. 6	Стеноз легочной артерии	II 1	14,9±1,6
Q 25. 0	Открытый артериальный проток	I 1	13,7±1,6
Q 22. 4, Q 23. 0, Q 23. 2	Стеноз аортального, митрального, трикуспидального клапанов	I 1, II 2	7,9±1,2
Q 21. 3	Болезнь Фалло (тетрада)	II 2	5,0±1,0
Q 22. 8, Q 23. 1, Q 23. 3	Недостаточность клапанов	III	4,4±0,9
Q 26. 2, Q 26. 3	Дренаж легочных вен аномальный	I 1	2,0±0,6
Q 20. 3	Транспозиция магистральных сосудов	II 2	1,7±0,6
Q 21. 2	Коммуникация атриовентрикулярная	I 1	1,6±0,6
Q 20. 1	Отхождение сосудов от правого желудочка двойное	II 2	1,0±0,4
Q 20. 4	Единственный желудочек сердца	I 2, II 2	0,6±0,3
Q 21. 8	Болезнь Фалло (пентада)	II 2	0,4±0,3
Q 24. 0	Декстрокардия	IV	0,3±0,2
Q 22. 5	Аномалия Эбштейна	II 2	0,1±0,1
Q 24. 5	Аномалии коронарных артерий	III	0,1±0,1
Q 21. 8	Болезнь Фалло (триада)	II 2	0,1±0,1
Q 20. 0	Общий артериальный ствол	I 2	0,1±0,1
	Итого:		100,0

Следует отметить тенденцию к увеличению количества случаев рождения детей с дефектами межжелудочковой перегородки над дефектами межпредсердной перегородки. Подобная ситуация прослеживалась и в Новосибирской области в 2015-2019 гг., где в структуре ВПС дефекты межжелудочковой перегородки заняли первое место и за 5 лет возросли на 118 %, тогда как дефекты межпредсердной перегородки увеличились только на 37 % [11]. При распределении всех случаев ВПС на пороки с цианозом и без цианоза в собственных исследованиях было установлено, что в популяции детей, проживающих в сельских районах, пороки с цианозом встречались в 12,2±1,49 %.

При учете гендерного распределения случаев ВПС удельный вес мальчиков в общем количестве детей с пороками сердца и крупных сосудов составил 48,6%, а девочек – 51,4% (p=0,33). Распределение детей с ВПС, состоящих на диспансерном учете у врачей-кардиологов, представлено на рисунке 1. Дети первого года жизни составили 0,4±0,3 %; 1-3 лет – 21,8±1,8 %, 4-7 лет – 27,0±2,0 %, 8-14 лет – 36,1± 2,2 %; 15-18 лет – 14,7±1,6 %.

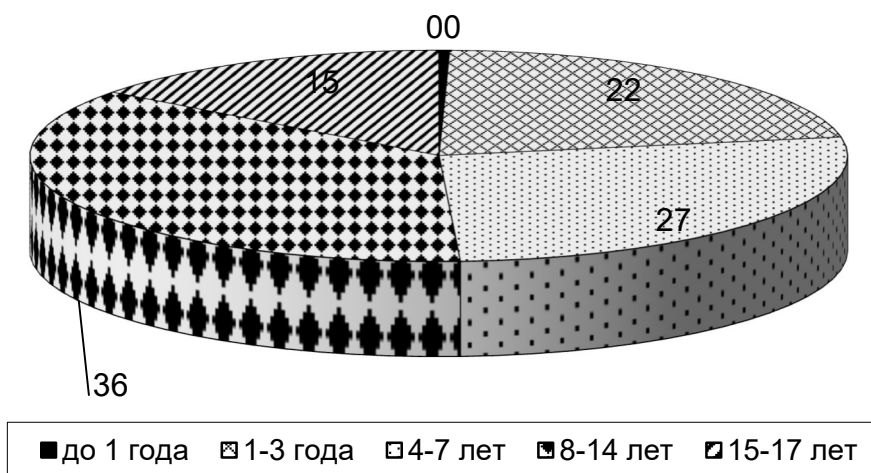


Рис. 1. Структура детей с пороками развития магистральных сосудов и сердца в зависимости от возраста, состоящих на диспансерном учете у кардиологов в Омской области (сельская местность), %

На рисунке 2 видно статистически значимое различие по удельному весу детей в возрастной группе от 0 до 3 лет и группе детей от 8 до 14 лет.

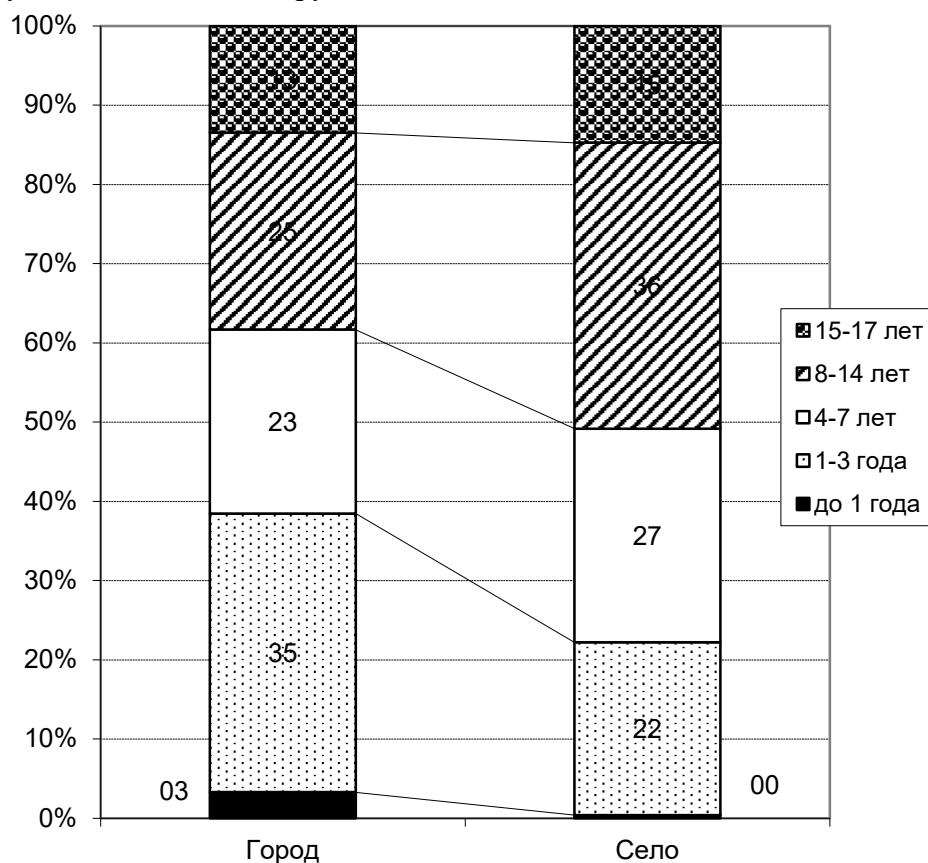


Рис. 2. Возрастная структура детей с врожденными пороками сердца в г. Омске и в сельских районах Омской области, %

Полученные различия в первую очередь были обусловлены уровнем ранней диагностики ВПС в районах области (наличием специалистов и обеспеченностью ультразвуковым оборудованием с высоким уровнем разрешающей способности аппаратов в ряде районов области).

Выводы.

1. В структуре пороков сердца и магистральных сосудов у детей из сельских районов Омской области преобладали дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии и общий артериальный ствол.
2. По классификации Мардера в группе пороков I 1 с наибольшей частотой регистрируется открытый артериальный проток и септальные дефекты, а в группе II 2 – пороки Фалло, транспозиция магистральных сосудов и болезнь Эпштейна. При этом среди всех ВПС пороки с цианозом были отмечены в $12,2 \pm 1,5$ %.
3. При сравнении детей с ВПС в зависимости от пола, значимых различий между частотой пороков сердца и крупных сосудов у мальчиков и у девочек не выявлено.
4. Среди детей, проживающих в сельских районах Омской области и находящихся на учете у врачей-кардиологов с диагнозом ВПС, наибольший удельный вес составляли дети и подростки возрастной группы 8-14 лет.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Антонова И.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, сбор данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Понкрашина Л.П. – 40% (сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Жанатаева Д.Ж., Мещеряков В.В. Принципы мониторинга генетической патологии врожденных пороков развития. Вестник СурГУ. Медицина. 2019. 41(3). 38-43.
2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017. 16(2). 126-133.
3. Антонов О.В., Кривцова Л.А. Изучение параметров качества жизни у детей с врожденными пороками сердца для оценки эффективности реабилитационных мероприятий после хирургического лечения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2011. 90(5). 63-66.
4. Боймуродов Б.Н., Халикова М.Д., Вохидов А.В. Перинатальные предикторы детской инвалидности. Вестник СурГУ. Медицина. 2021. 48(2). 37-41.
5. Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Гоголев Н.М. и соавт. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у новорожденных Республики Саха (Якутия). Педиатр. 2018. 9(5). 53-58.
6. Урванцева И.А., Ромашкин В.В., Лукашкин А.Г. и соавт. Скрининг новорожденных с целью выявления критических врожденных пороков сердца. Вестник СурГУ. Медицина. 2016. 27(1). 44-51.
7. Лим В.А. Пренатальная диагностика пороков сердца, течение беременности, клинические случаи сочетания кардиальной патологии плода с аномалиями других органов. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. 6. 88-92.
8. Петрухин В.А., Логутова Л.С., Шугинин И.О. и соавт. Ведение беременности и родоразрешение женщин с пороками сердца. М.: Макс Пресс. 2019.
9. Антонов О.В. Научные, методические и организационные подходы к профилактике врожденных пороков развития у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск. 2007. Доступен по: <https://www.dissercat.com/content/nauchnye-metodicheskie-i-organizatsionnye-podkhody-k-profilaktike-vrozhdennykh-porokov-razvi> (дата обращения 02.05.2023).
10. Иващенко Т.В., Антонова И.В., Турчанинов Д.В., Антонов О.В. Распространенность врожденных пороков сердца и крупных сосудов у детей и их зонирование на территории

крупного административного центра Сибири. Вестник СурГУ. Медицина. 2022. 52(1). 20-24.

11. Васильева М.А. Анализ динамики врожденных пороков сердца у новорожденных на территории Новосибирской области за 2015-2019 год. Медицинская генетика. 2020. 19(7). 36-37.

References:

1. Zhanataeva D.Zh., Meshcheryakov V.V. Principles of monitoring of genetic pathology of congenital malformations. Vestnik SurGU. Meditsina. 2019. 41(3). 38-43. in Russian.
2. Saperova E.V., Vakhlova I.V. Congenital heart defects in children: prevalence, risk factors, mortality. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2017. 16(2). 126-133. in Russian.
3. Antonov O.V., Krivtsova L.A. Study of quality of life parameters in children with congenital heart defects to assess the effectiveness of rehabilitation measures after surgical treatment. Pediatriia im. G.N. Speranskogo. 2011. 90(5). 63-66. in Russian.
4. Boymurodov B.N., Khalikova M.D., Vohidov A.V. Perinatal predictors of childhood disability. Vestnik SurGU. Meditsina. 2021. 48(2). 37-41. in Russian.
5. Nelunova T.I., Burtseva T.E., Gogolev N.M. et al. Prevalence and structure of congenital heart defects in newborns of the Republic of Sakha (Yakutia). Pediatr. 2018. 9(5). 53-58. in Russian.
6. Urvantseva I.A., Romashkin V.V., Lukashkin A.G. et al. Screening of newborns to detect critical congenital heart defects. Vestnik SurGU. Meditsina. 2016. 27(1). 44-51. in Russian.
7. Lim V. A. Prenatal diagnosis of heart defects, the course of pregnancy, clinical cases of combination of fetal cardiac pathology with abnormalities of other organs. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2020. 6. 88-92. in Russian.
8. Petrukhin V.A., Logutova L.S., Shuginin I.O., et al. Pregnancy management and delivery of women with heart defects. Moscow: Maks Press. 2019. in Russian.
9. Antonov O.V. Scientific, methodological and organizational approaches to the prevention of congenital malformations in children. Autoref. dis. ... doctor of medical Sciences. Omsk; 2007. Available by: <https://www.dissercat.com/content/nauchnye-metodicheskie-i-organizatsionnye-podkhody-k-profilaktike-vrozhdennykh-porokov-razvi> (date of application 02.05.2023). in Russian.
10. Ivashchenko T.V., Antonova I.V., Turchaninov D.V., Antonov O.V. Prevalence of congenital heart defects and large vessels in children and their zoning on the territory of a large administrative center of Siberia. Vestnik SurGU. Meditsina. Medicine. 2022. 52(1). 20-24. in Russian.
11. Vasilyeva M.A. Analysis of the dynamics of congenital heart defects in newborns in the Novosibirsk region for 2015-2019. Meditsinskaia genetika. 2020. 19(7). 36-37. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_26

УДК 576.8.097.3

Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Витковский Ю.А.

**СОДЕРЖАНИЕ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ Р-СЕЛЕКТИНА,
PSGL-1 И ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ
У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

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

Цель исследования. Изучить содержание молекулы межклеточной адгезии - sP-селектина, его лиганда sPSGL-1 и тромбоцитарно-лейкоцитарных коагребатов в плазме крови у здоровых детей разного возраста.

Материалы и методы. Проведено исследование цельной крови 111 здоровых детей в возрасте от 7 месяцев до 14 лет. Периферическую кровь детей забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА. Выявление тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов проводили общепринятым способом с помощью моноклональных антител (МкАт), конъюгированных с различными флуорохромами. Оценку содержания молекул межклеточной адгезии - sP-селектина и sPSGL-1 проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитометре. Для сравнения всех 6 исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскала-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони.

Результаты. Установлено, что с увеличением возраста детей содержание молекулы межклеточной адгезии sP-селектина постепенно снижалось. Максимальное содержание sP-селектина наблюдалось у детей до года, а затем постепенно уменьшалось вплоть до старшей возрастной группы (дети 12 лет и старше), и в результате наблюдалось его падение в 5,8 раза. Выявлено, что с увеличением возраста детей содержание sPSGL-1 не изменялось, колебание значений в разных возрастных группах составляло от 52,8 до 140,7 pg/ml. Обнаружена достоверная корреляция между содержанием sP-селектина и содержанием PNeuC (тромбоцитарно-нейтрофильных коагребатов), PLyutC (тромбоцитарно-лимфоцитарных коагребатов) в периферической крови здоровых детей разного возраста.

Заключение. Количество sP-селектина снижается с возрастом, а содержание sPSGL-1 остается неизменным. При этом наблюдается достоверная корреляция между содержанием sP-селектина и PNeuC, а также PLyutC.

Ключевые слова: молекулы межклеточной адгезии, sPSGL-1, sP-селектин, тромбоцитарно-лейкоцитарные коагребаты, здоровые дети.

Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Vitkovsky Yu.A.

**CONTENT OF SOLUBLE P-SELECTIN, PSGL-1 AND PLATELET-LEUKOCYTE
COAGGREGATES IN HEALTHY CHILDREN OF DIFFERENT AGES***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Aim. The study of the content of the intercellular adhesion molecule - sP-selectin, its ligand sPSGL-1, and platelet-leukocyte coaggregates in blood plasma in healthy children of different ages.

Methods. Whole blood was studied in 111 healthy children aged 7 months to 14 years. Peripheral blood of children was taken into vacuum tubes with EDTA. Detection of platelet-leukocyte complexes was carried out in a conventional way using monoclonal antibodies (Mab) conjugated with various fluorochromes. The content of intercellular adhesion molecules, sP-selectin and sPSGL-1, was assessed by multiplex analysis on a flow cytometer. The Kruskal-Wallis test (H) was used to compare all 6 study groups on the same quantitative basis. In the presence of statistically significant differences, a pairwise comparison was carried out using the Mann-Whitney test (U) with the Bonferroni correction.

Results. It was found that the content of the intercellular adhesion molecule sP-selectin gradually decreased. The maximum content of sP-selectin was observed in children under one year old, and then fell by 5.8 times in children of the older age group (children aged 12 years and older). It was found that the content of sPSGL-1 did not change. The fluctuation of values in different age groups ranged from 52.8 to 140.7 pg/ml. A significant correlation was found between the content of sP-selectin and the content of PNeuC (platelet-

neutrophil coaggregates), PLymC (platelet-lymphocyte coaggregates) in the peripheral blood of healthy children of different ages.

Conclusions. *The amount of sP-selectin decreases with age, while the content of sPSGL-1 remains unchanged. At the same time, there is a significant correlation between the content of sP-selectin and PNeuC, as well as PLymC.*

Keywords: *intercellular adhesion molecules, sPSGL-1, sP-selectin, platelet-leukocyte coaggregates, healthy children.*

Известно, что к молекулам межклеточной адгезии относят группу гликопротеидов, которые выполняют роль рецепторов и располагаются на мембране клеток. Они способны связываться с лигандами на поверхности других клеток и инициировать течение различных процессов, происходящих в организме, например, воспаление и гемостаз [1]. Кроме этого, данные молекулы являются важными факторами, влияющими на развитие иммунного ответа [2]. Одним из представителей молекул межклеточной адгезии является семейство селектинов. Селектины экспрессируются на поверхности клеточной мембраны активированных лейкоцитов, эндотелиальных клеток и тромбоцитов, поэтому различают L-, E- и P-селектины. Белок межклеточной адгезии, P-селектин, в покоящихся тромбоцитах локализован в гранулах, а при их активации и высвобождении гранул появляется на поверхности мембраны [3].

Помимо мембранных форм, ассоциированных с клеточной поверхностью, молекулы межклеточной адгезии представлены растворимыми формами в плазме крови. Некоторые авторы описывают, что шеддинг (отрыв молекул с поверхности мембран) приводит к тому, что они попадают в кровоток и могут быть обнаружены в различных биологических жидкостях, благодаря чему в крови находят растворимую форму P-селектина и PSGL-1 [4,5,6].

В основе начального этапа процесса адгезии (роллинга) лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам и тромбоцитам лежит взаимодействие P-селектин - PSGL-1. PSGL-1 – это трансмембранный белок лейкоцитов, который экспрессируется на нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах [7,8]. Взаимодействие P-селектина с PSGL-1 приводит к замедлению роллинга иммунных клеток, развитию более прочной адгезии лейкоцитов с клетками эндотелия и образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных коагратов [9, 10].

Сведения о содержании растворимой формы межклеточной адгезии - sP-селектина и его лиганда sPSGL-1 в периферической крови у здоровых детей разного возраста единичны [27]. Также ограничены литературные данные об адгезионном тромбоцитарно-лейкоцитарном взаимодействии у здоровых детей. Так, описано увеличение относительного содержания PMonC (Platelet Monocyte Coaggregates) в крови здоровых 7-летних детей в сравнении с взрослыми [11].

Благодаря адгезионным контактным взаимодействиям с различными видами лейкоцитов (лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами) тромбоциты могут влиять на миграцию клеток крови, формирование иммунного ответа и тем самым участвовать в патогенезе многих заболеваний [12-15]. В многочисленных работах [16-21] описаны «мосты», участвующие в формировании лейкоцитарно-тромбоцитарных контактов с участием различных рецепторов и их лигандов в условиях кровотока. Показано, что в условиях кровотока контакты лимфоцитов и тромбоцитов обеспечивают молекулы CD40L (CD154), PSGL-1 (CD162) и β 2-интегрины, контакты полиморфонуклеаров с тромбоцитами – P-селектины и β 2-интегрины (CD11b/CD18) [16-21]. Однако, главную роль в образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных коагратов играет пара – это P-селектин (CD62P) и его лиганд - PSGL-1 (CD162) [22]. Сравнительная оценка содержания sP-селектина и его лиганда sPSGL-1 с количеством тромбоцитарно-лейкоцитарных коагратов в крови здоровых детей разного возраста ранее не проводилась.

Цель исследования: изучить содержание растворимой молекулы sP-селектина, его лиганда sPSGL-1 и тромбоцитарно-лейкоцитарных коагратов в плазме крови у здоровых детей разного возраста.

Материал и методы. Исследование проводили согласно протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. Объектом исследования служили образцы венозной крови практически здоровых детей,

полученные путем пункции периферической вены и собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА. Все исследования проводили в рамках диспансерной программы для своевременного выявления скрытых вариантов обменной патологии. Признаки воспалительной реакции в исследуемых группах детей по состоянию периферической крови (показатели общего анализа крови, содержание белков острой фазы воспаления) отсутствовали.

Обследовано 111 практически здоровых детей 1 и 2 групп здоровья в возрасте от 3 мес. до 14 лет. Все дети были разделены на 6 обследуемых групп, согласно практическому руководству «Иммунология детского возраста» Щербина А.Ю., Пашанов А.Д. 2006 год: 1-я группа – дети до 1 года, 2-я группа – от 1 года до 2 лет, 3-я группа – от 2 до 6 лет, 4-я группа – от 6 до 8 лет, 5-я группа – от 8 до 12, 6-я группа – дети старше 12 лет. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С. В. Хайдуковым и соавт. [23].

Критерии включения в исследование: информированное добровольное согласие родителей детей на участие в исследовании; здоровые дети 1 и 2 групп здоровья в возрасте от 3 мес. до 14 лет, после осмотра врачом-педиатром, без клинических признаков и отсутствия в анамнезе аллергии, инфекционных, воспалительных и хронических заболеваний, не принимающие лекарственных средств во время исследования и в течение 2 нед. до проведения исследования; имеющие в периферической крови уровни белков острой фазы воспаления и ИЛ-6 не превышающие нормальных значений.

Критерии исключения из исследования: дети старше 14 лет; с инфекционными и воспалительными заболеваниями, с аллергическими заболеваниями в анамнезе; принимающие лекарственные средства. Также исключались дети 3, 4, 5 групп здоровья и дети, чьи родители (законные представители) отказались от участия в исследовании.

Исследование уровня (pg/ml) sP-selectin и sPSGL-1 в плазме крови проводили с помощью мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре с использованием наборов с частицами Human Thrombosis Panel (каталожный номер 740892) (Bio Legend, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), анализ выполняли в программе Bio Legend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (Bio Legend, США).

Выявление тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов проводили общепринятым способом с помощью моноклональных антител (МкАт), конъюгированных с различными флуорохромами [24]. Далее содержание лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов изучали среди нейтрофилов (Platelet Neutrophils Coaggregates, PNeuC), моноцитов (Platelet Monocyte Coaggregates, PMonC) и лимфоцитов (Platelet Lymphocyte Coaggregates, PLymC). Для выявления основных популяций лейкоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов применялась панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами. Использовались следующие антитела производства Beckman Coulter, США: CD42a-FITC (клон SZ1, кат. № IM1757U), CD14-PE (клон RMO52, кат. № IM0650U), CD56-PE (клон N901 (NKH-1), кат. № IM2073U), CD19-ECD (клон J3-119, кат. № IM2708U), CD16-Pacific Blue (клон 3G8, кат. № A82792), CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416); антитело производства Becton Dickinson, США: CD3-BUV661 (клон UCHT1, кат. № 612964). Удаление эритроцитов из образцов осуществляли при помощи коммерческого лизирующего раствора BD FACST™ Lysing Solution (кат. № 349202, Becton Dickinson, США). По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин при 300 g), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержащего 1 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реагента Flow Count™ (Beckman Coulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США), оснащенном четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при

помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировали не менее 50 000 лимфоцитов периферической крови (рис. 1).

Статистическая обработка. При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая негауссово распределение, количественные признаки представлены в виде медианы и 95 % доверительного интервала: Me [95 % доверительный интервал (ДИ)]. Для сравнения всех 6 обследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела–Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No.Z125-3301-14, США).

Результаты. Обнаружено, что, начиная с младенческого возраста содержание sP-селектина постепенно снижалось. Обращает на себя внимание, что количество sP-селектина оказалось максимальным в 1-й исследуемой группе (дети до 1 года) и превышало в 5,8 раз аналогичный показатель у детей 12 лет и старше ($U = 0,00$; $p = 0,001$) (рис. 1). Подобные различия наблюдались между другими исследуемыми возрастными группами детей (табл. 1). Представленные данные указывают на то, что содержание sP-селектина в крови уменьшалось по мере взросления детей, и к пубертатному периоду его количество достигало минимальных значений.

Установлено, что с увеличением возраста детей содержание sPSGL-1 не изменялось ($p > 0,05$), колебание значений в разных возрастных группах составляло от 52,8 до 140,7 pg/ml. (табл. 1).

Выявлено, что абсолютное содержание PNeuC было максимальным в 4-й исследуемой группе (дети от 6 до 8 лет), что превышало в 6 раз аналогичный показатель у детей до 1 года ($U = 86,0$; $p = 0,002$) (рис. 2). Однако относительное содержание PNeuC в периферической крови было минимальным у детей первого года жизни и постепенно возрастало к 12 годам ($U = 55,0$; $p = 0,006$) (рис. 3). Абсолютное содержание PMonC (тромбоцитарно-моноцитарных коагребатов) оставалось неизменным во всех возрастных группах ($p > 0,05$). При этом их относительное содержание к 8–12 годам увеличивалось в 1,5 раза по сравнению с детьми в возрасте до 1 года ($U = 62,0$; $p = 0,012$). Кривая относительного содержания PMonC волнообразно изменялась с возрастом, достигая пиков в 2–6 и 12 лет (рис. 4). Абсолютное и относительное содержание тромбоцитарно-лимфоцитарных коагребатов (PLymC) постепенно снижалось с возрастом, достигая минимальных значений у детей 12 лет (рис. 2 и 3). Кривые возрастной динамики относительного и абсолютного содержания PNeuC и PLymC у здоровых детей характеризовались наличием физиологического перекреста в возрасте 2–6 лет (рис. 2 и 3) [25].

Ранее нами выявлена заметная обратная корреляционная связь между возрастом детей и показателями PLymC [26]. Обнаружено, что количество sP-селектина коррелирует с содержанием PNeuC (тромбоцитарно-нейтрофильных коагребатов) и PLymC (тромбоцитарно-лимфоцитарных коагребатов) в крови здоровых детей разного возраста (табл. 2, 3). Так между количеством sP-селектина и относительным содержанием PNeuC присутствует умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,385$; $p < 0,001$) (табл. 2). При этом наблюдалась умеренная прямая корреляционная связь между относительным содержанием PLymC и содержанием sP-селектина ($r = 0,490$; $p < 0,001$) (табл. 2). Обнаружена умеренная прямая связь между абсолютным количеством PLymC и содержанием sP-селектина ($r = 0,385$; $p < 0,001$) (табл. 3). Между абсолютным количеством PNeuC и количеством sP-селектина наблюдалась слабая корреляционная связь ($r = -0,239$; $p < 0,05$) (табл. 3). Корреляционная связь между содержанием PMonC и sP-селектином не выявлена.

Таблица 1

Содержание растворимого Р-селектина и PSGL-1 в крови здоровых детей разного возраста

Изучаемые субпопуляции	Исследуемые группы детей						Сравниваемые группы	Статистическая значимость для сравниваемых групп
	1-я Группа (0-1 года)	2-я группа (1-2 года)	3-я группа (2-6 лет)	4-я группа (6-8 лет)	5-я группа (8-12 лет)	6-я группа (12-17 лет)		
	n = 22	n = 20	n = 22	n = 18	n = 17	n = 12		
sP-sel, pg/ml	496,95 (403,92-665,22)	324,6 (226,61-556,05)	332,3 (296,56-515,53)	249,75 (178,79-376,49)	221,81 (163,42-333,39)	86,07 (68,41-184)	гр.1/гр.4	U=37 p=0,003
							гр.1/гр.5	U=28 p=0,001
							гр.1/гр.6	U=0,0 p=0,001
							гр.2/гр.5	U=25 p=0,038
							гр.2/гр.6	U=5 p=0,002
							гр.3/гр.5	U=86 p=0,029
							гр.3/гр.6	U=22 p=0,001
							гр.4/гр.5	U=39 p=0,013
sPSGL-1, pg/ml	114,45 (89,12-187,39)	52,8 (6,5-175,52)	140,7 (106,31-190,75)	124,2 (84,43-150,39)	80,35 (61,46-156,08)	133,29 (77,54-175,71)	-	H=4,69 p=0,455

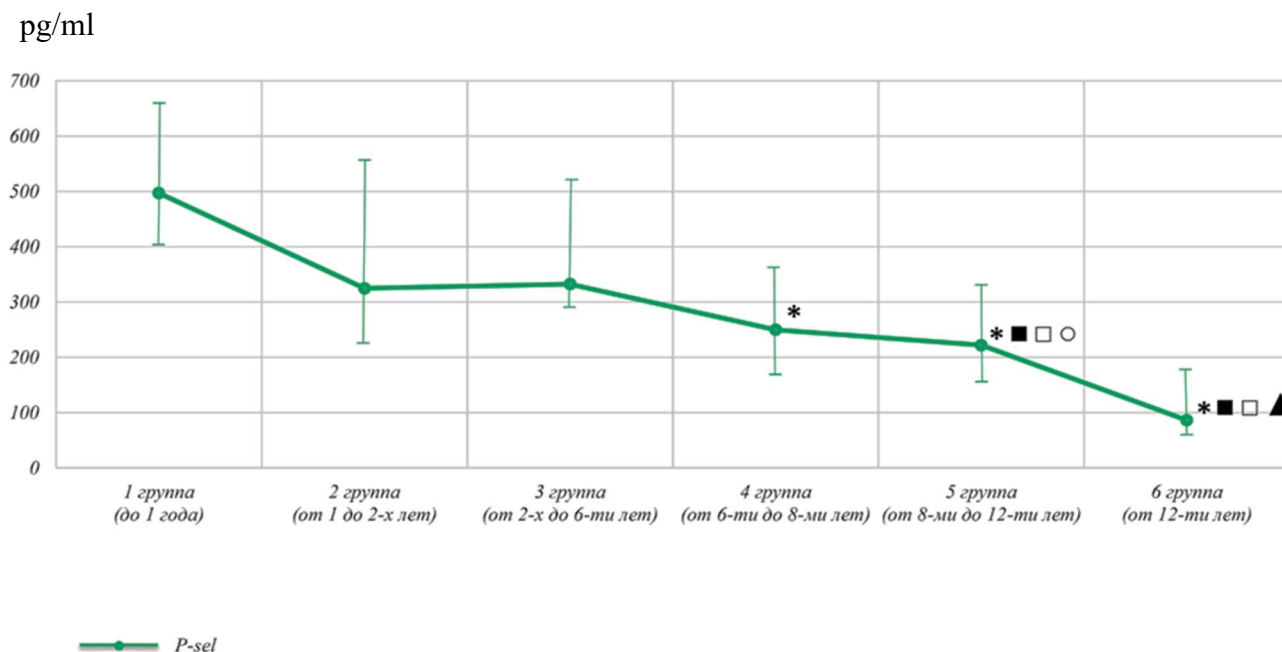


Рис. 1. Содержание растворимого Р-селектина и PSGL-1 в крови здоровых детей разного возраста.

Примечание. * – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; □ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении со 2-й группой; ■ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 3-й группой; ○ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 4-й группой.

Лимф/мкл

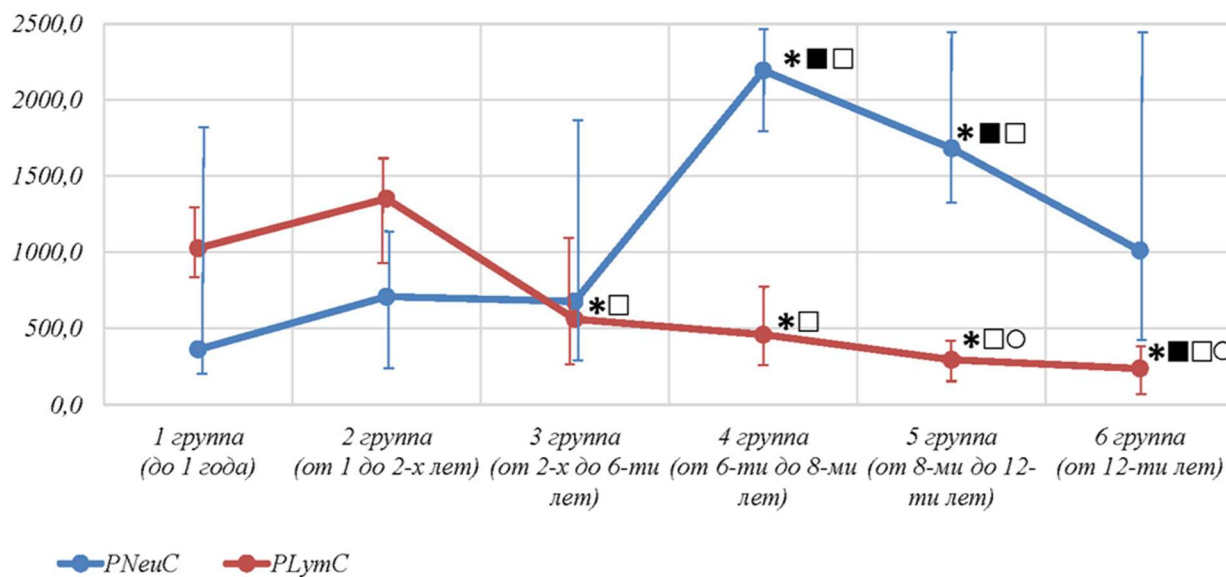


Рис. 2. Абсолютное содержание PNeuC и PLymC у детей различного возраста.

Примечание. * – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; □ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении со 2-й группой; ■ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 3-й группой; ○ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 4-й группой.

%

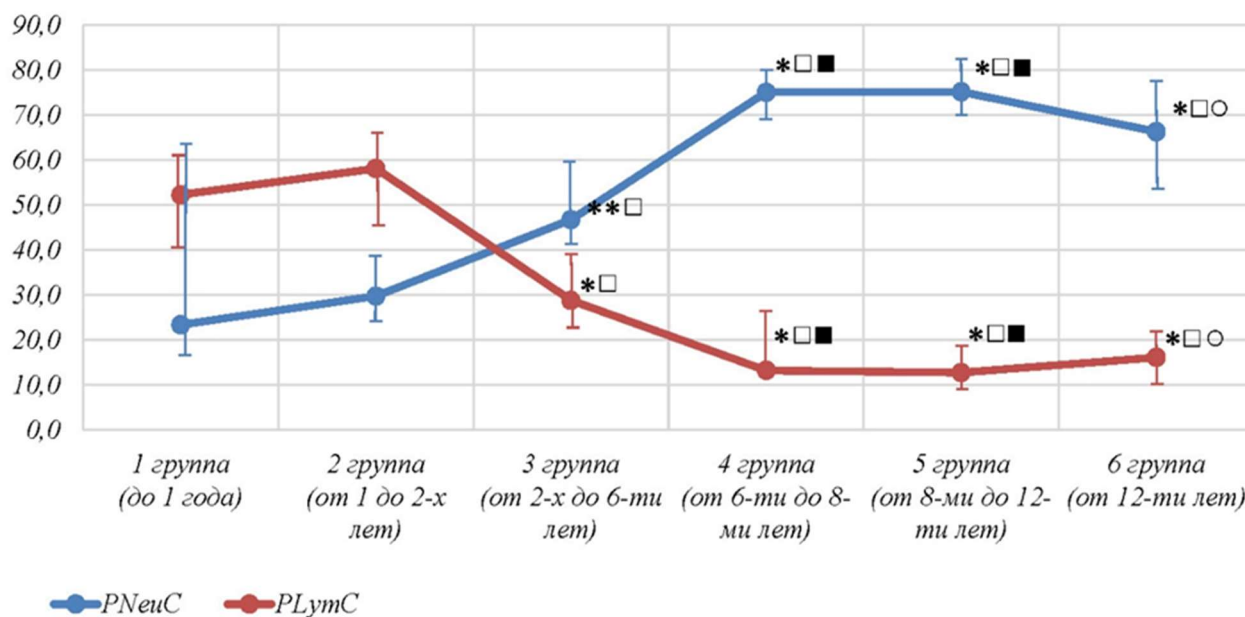


Рис. 3. Относительное содержание PNeuC и PLymC у детей (относительно общего пула лейкоцитов).

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; ** – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; □ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении со 2-й группой; ■ – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 3-ей группой; ○ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 3-ей группой.

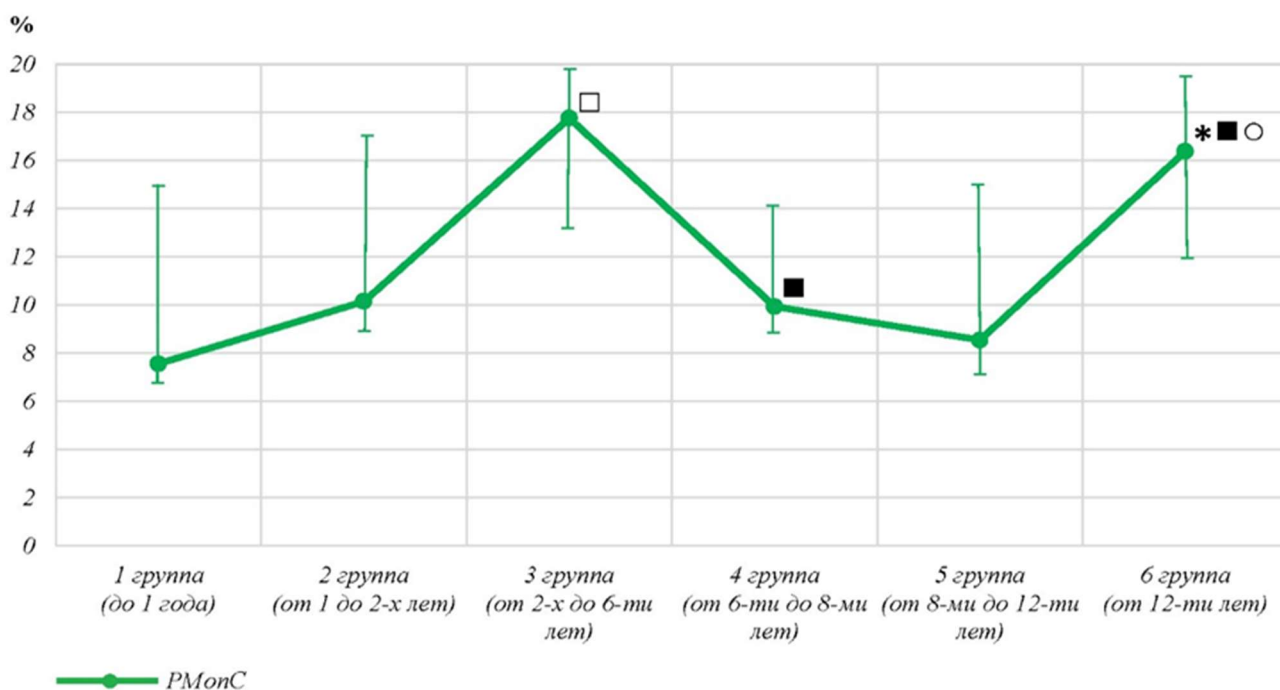


Рис. 4. Относительное содержание PMonC (относительно общего пула лейкоцитов).

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,01$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; □ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 1-й группой; ■ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 3-й группой; ○ – значимые различия ($p < 0,05$) рассматриваемой группы в сравнении с 4-й группой.

Таблица 2

Фактическая степень параллелизма между относительным содержанием PLymC, PNeuC, PMonC и количеством sP-selectina в крови детей разного возраста

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
PLymC	0,490	$p < 0,001$	Умеренная прямая
PNeuC	-0,385	$p < 0,001$	Умеренная обратная
PMonC	-0,018	$p = 0,871$	Слабая обратная

Таблица 3

Фактическая степень параллелизма между абсолютным содержанием PLymC, PNeuC, PMonC и количеством sP-selectina в крови детей разного возраста

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
PLymC	0,490	$p = 0,871$	Умеренная прямая
PNeuC	-0,385	$p = 0,001$	Умеренная обратная
PMonC	-0,018	$p = 0,871$	Слабая обратная

Обсуждение. Нами обнаружено, что содержание sP-селектина с возрастом у здоровых детей снижается. Подобные результаты были получены Rens Zonneveld и соавт., которые показали, что содержание sP-селектина у здоровых детей в возрасте от 2 до 16 лет ниже, чем у новорожденных и взрослых. Авторами установлено, что максимальное содержание sP-селектина наблюдалось у детей младших возрастных групп, а затем с возрастом отмечалось постепенное снижение содержания sP-селектина [27]. При выяснении причины этого снижения закономерно возникает вопрос, какие клетки – тромбоциты или эндотелий являются основным источником этой молекулы у детей? В научной литературе данные о содержании sP-селектина в периферической крови здоровых детей довольно скудные. В основном в работах рассматриваются содержание этой адгезивной молекулы у взрослых лиц [28]. По

результатам исследования Семенова А.В. и соавт. было установлено, что концентрация sP-селектина в плазме крови коррелирует с количеством тромбоцитов у здоровых взрослых, это указывает на то, что тромбоциты служат одним из основных источников sP-селектина [29]. Что же касается детского возраста, еще не до конца выяснено, в каком возрасте у детей, тромбоциты становятся функционально зрелыми. Известно, что в первые месяцы жизни у детей количество тромбоцитов максимальное и постепенно снижается с возрастом [30]. Вероятно, что именно снижение числа кровяных пластинок может быть причиной выявленного нами уменьшения концентрации sP-селектина у детей.

Что касается функционального созревания эндотелия у детей результаты исследований разных авторов схожи. Так, Михно В.А. и соавт. в 2012 г. изучали содержание десквамированных эндотелиоцитов и некоторых маркеров активации эндотелия. Обнаружено, что с возрастом у здоровых детей не наблюдалось изменения функциональной активности эндотелия [31]. Другие авторы также выявили, что физиологическое состояние эндотелиоцитов у детей с возрастом не изменяется, и продукция им биологически активных соединений остается примерно на одинаковом уровне [32]. Таким образом, напрашивается вывод, что основной причиной выявленного нами снижения количества sP-селектина у детей является изменение функционального состояния числа тромбоцитов, но не эндотелия сосудов.

В нашей работе выявлено, что с увеличением возраста детей содержание sPSGL-1 не изменялось. Известно, что основным источником растворимой формы PSGL-1 в плазме служат эндотелий и лейкоциты [28]. Так как у детей функциональная активность эндотелия практически не изменяется с возрастом, то и продукция, и экспрессия адгезивных молекул также может быть на постоянном уровне. Мы предполагаем, что по этой причине разница в содержании sPSGL-1 не показала значимых результатов у детей разных возрастных групп.

Кроме того, установлена достоверная корреляция между количеством sP-селектина и содержанием PLyM_C в крови здоровых детей разного возраста. Нашими предыдущими исследованиями установлено, что содержание PLyM_C с возрастом снижается и между их количеством и возрастом детей обнаружена обратная корреляция [26]. Также в работе Solpov A. et al. обнаружено, что ключевое значение в тромбоцитарно-лимфоцитарной адгезии играет взаимодействие P-селектина с PSGL1. Выявлено, что ингибирование этого адгезионного моста специфическими антителами против PSGL1 приводит к снижению степени межклеточных контактов практически на 30 %, а совместная блокировка с CD40L на 52% [16]. Таким образом, результаты исследования, проведенные ранее *in vitro*, подтверждают обнаруженную достоверную корреляцию между уменьшением содержания sP-селектина и содержанием PLyM_C в крови у детей.

Между количеством sP-селектина и относительным содержанием PNeu_C обнаружена умеренная обратная корреляционная связь. В предыдущих исследованиях нами установлено, что по мере взросления ребенка количество нейтрофилов возрастало. Относительное содержание нейтрофилов в периферической крови минимальное у детей первого года жизни и возрастает в 2,5 раза у детей к 12 годам ($p < 0,05$). Абсолютное содержание нейтрофилов так же растет. У детей 12 лет количество нейтрофилов выше в 1,7 раз ($p < 0,05$) по сравнению с детьми до года [25]. Количество нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов также достоверно увеличивалось по мере роста детей. Мы считаем, что именно за счет количественного увеличения нейтрофилов и коагратов у детей с возрастом между содержанием sP-селектина и относительным содержанием PNeu_C выявляется умеренная обратная корреляционная связь. Ключевое значение здесь несет именно содержание клеток, а не степень экспрессии адгезионных молекул, и sP-селектина включительно. Кроме того, известно, что нейтрофилы с тромбоцитами могут взаимодействовать и через другие мосты, например, через MAC-1, которые тоже могут вносить свой вклад в изменение количества коагратов, что требует дальнейшего исследования [33].

Количество моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов (в наших исследованиях) носило волнообразный характер при сравнении разных возрастных групп [25]. Поэтому корреляционной связи с содержанием sP-селектином выявлено не было.

Также ранее Yip C. и соавт. показали, что относительное содержание моноцитарно-тромбоцитарных коагратов в общей циркуляции увеличено у детей в сравнении со взрослыми, но при этом не наблюдалось повышенной экспрессии Р-селектина. Причину роста степени адгезионного взаимодействия моноцитов и тромбоцитов авторы объясняют возможным участием других молекул адгезии: Mac-1, LFA-1 и ICAM-2 [11].

Выводы.

1. Содержание sP-селектина по мере увеличения возраста постепенно снижалось и достигало минимальных значений в старшей возрастной группе, а количество sPSGL-1 оставалось неизменным.
2. Кривые возрастной динамики относительного и абсолютного содержания PNeuC и PLymC у здоровых детей характеризовались наличием физиологического перекреста в возрасте 2-6 лет, при этом абсолютное содержание PMonC оставалось неизменным.
3. Количество sP-селектина коррелирует с содержанием PNeuC и PLymC в крови здоровых детей разного возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Богомягкова Е.Н. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, работа с документацией, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Солпов А.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

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

Список литературы:

1. Harjunpää H., Lloret Asens M., Guenther C., Fagerholm S.C. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01078.
2. Гилязова Г.И., Мухоморова И.С., Руденко Ю.А., Корой П.В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе. *Вестник молодого ученого.* 2012 (2). 21–27.
3. Kappelmayer J, Nagy B Jr. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. *Hindawi BioMed Res Int.* 2017. 6138145. DOI: 10.1155/2017/6138145.
4. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Елисеева Т.И., Игнатов С.К., Ли Т.В., Батыршин И.З. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ. *Современные технологии в медицине.* 2017. 9 (2). 105-117.
5. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018. 2. 21-25. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25>.
6. Ларева Н.В., Горбеева О.О. Место молекул клеточной адгезии в патогенезе хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии в гендерном аспекте. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018. 1. 87-97. DOI 10.52485/19986173_2018_1_87. – EDN YVPBTI.
7. Zarbock A., Müller H., Kuwano Y., Ley K. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. *J Leukoc Biol.* 2009. 86. 1119–24. <https://doi.org/10.1189/jlb.0209117>.

8. Tinoco R., Otero D.C., Takahashi A., Bradley L.M. PSGL-1: a new player in the immune checkpoint landscape. *Trends Immunol.* 2017. 38 323–35. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.002>.
9. Abadier M., Ley K. P-selectin glycoprotein ligand-1 in T cells. *Curr Opin Hematol.* 2017. 24. 265-73. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000331>.
10. Kappelmayr J., Nagy B. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. *BioMed Res Int.* 2017. e6138145. <https://doi.org/10.1155/2017/6138145>.
11. Yip C., Ignjatovic V., Attard C., Monagle P., Linden M.D. First report of elevated monocyte-platelet aggregates in healthy children. *PLoS One.* 2013 8(6). e67416. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0067416>.
12. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология.* 1999. 4. 35-37.
13. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология* 2006. 8 (5-6). 745-753.
14. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018. 9. 2712. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02712.
15. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020. 136(11). 1330-1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252.
16. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb Haemost.* 2006. 95 (5). 815-21.
17. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. *Вестник гематологии.* 2006. 2 (2). 42-55.
18. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4⁺ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta(1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrin's and non-integrin receptors. *Cell Immunol.* 2006. 242 (1). 52-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2006.09.005>.
19. Солпова О.А., Аветисян М.А., Терешков П.П., Солпов А.В., Витковский Ю.А. Участие TCR $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, Р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагратов. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016. 2. 71-79.
20. Zucoloto A.Z., Jenne C.N. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection. *Front Cardiovasc Med.* 2019.6 85. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00085.
21. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2019. 119(8). 1274-1282. DOI: 10.1055/s-0039-1692983.
22. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегуляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология.* 2022. 24 (5). 871-888. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PLI-2511>.
23. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (ПРОЕКТ). *Медицинская иммунология.* 2012. 14 (3). 255-268.
24. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets.* 2018. 29 (7). 677-685. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/09537104.2018.1430358>.
25. Богомякова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.Г., Витковский Ю.А. Содержание тромбоцитарно-лейкоцитарных коагратов в периферической крови у

здоровых детей. Иммунология. 2022. 43 (6). 702–713. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-6-702-713>.

26. Богомякова Е.Н., Солпов А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П. Содержание коагратов тромбоцитов с $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами и их некоторыми минорными субпопуляциями в крови у здоровых детей. Иммунология. 2022. 43 (1). 78-88. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-78-88.
27. Zonneveld R., Martinelli R., Shapiro N.I. et al. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. Crit Care. 2014. 18. 204. <https://doi.org/10.1186/cc13733>.
28. Burnie J., Persaud A.T., Thaya L. et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1/CD162) is incorporated into clinical HIV-1 isolates and can mediate virus capture and subsequent transfer to permissive cells. Retrovirology. 2020. 19. 9 <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00593-5>.
29. Семенов А.В., Романов Ю.А., Локтионова С.А., Тихомиров О.Ю., Хачикян М.В., Васильев С.А., Мазуров А.В. Продукция растворимого Р-селектина тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Биохимия. 1999. 64(11). 1570-1582.
30. Ponomarenko E.A., Ignatova A.A., Polokhov D.M., Khismatullina R.D., Kurilo D.S., Shcherbina A., Zharkov P.A., Maschan A.A., Novichkova G.A., Panteleev M.A. Healthy pediatric platelets are moderately hyporeactive in comparison with adults' platelets. Platelets. 2022. 33(5). 727-734. DOI: 10.1080/09537104.2021.1981848.
31. Михно В.А., Богомоллова И.К. Исследование показателей функции эндотелия у здоровых детей. Сибирское медицинское обозрение. 2012. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-pokazateley-funktsii-endoteliya-u-zdorovyh-detey> (дата обращения: 23.04.2023).
32. Obeid J, Nguyen T, Walker RG, Gillis LJ, Timmons BW. Circulating endothelial cells in children: role of fitness, activity, and adiposity. Med Sci Sports Exerc. 2014. 46(10). 1974-80. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000313.
33. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. Cell Tissue Res. 2018. 371(3). 567-576. doi: 10.1007/s00441-017-2727-4.

References:

1. Harjunpää H., Lloret Asens M., Guenther C., Fagerholm S.C. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01078.
2. Gilyazova G.I., Mukhoramova I.S., Rudenko Yu.A., Koroy P.V. The role of adhesion molecules in the immune response. Bulletin of a young scientist. 2012. 2. 21-27. in Russian.
3. Kappelmayer J., Nagy B.Jr. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. Hindawi BioMed Res Int. 2017. 6138145. DOI: 10.1155/2017/6138145.
4. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov V.V., Shumilova S.V., Kasatova E.S., Eliseeva T.I., Ignatov S.K., Li T.V., Batyrshin I.Z. Significance of soluble cell adhesion molecules, nitric oxide metabolites, endothelin-1 and their associations as markers of inflammation progression in COPD. Modern technologies in medicine. 2017. 9(2). 105-117. in Russian.
5. Moskalets O.V. Cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. Pacific Medical Journal. 2018. 2. 21-25. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25>. in Russian.
6. Lareva N.V., Gordeeva O.O. Place of cell adhesion molecules in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension in a gender aspect. Transbaikal Medical Bulletin. 2018. 1. 87-97. DOI 10.52485/19986173_2018_1_87. – EDN YVPBTI. in Russian.
7. Zarbock A., Müller H., Kuwano Y, Ley K. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. J Leukoc Biol. 2009. 86. 1119-24. <https://doi.org/10.1189/jlb.0209117>.

8. Tinoco R., Otero D.C., Takahashi A., Bradley L.M. PSGL-1: a new player in the immune checkpoint landscape. *Trends Immunol.* 2017. 38. 323-35. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.002>.
9. Abadier M., Ley K. P-selectin glycoprotein ligand-1 in T cells. *Curr Opin Hematol.* 2017. 24. 265-73. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000331>.
10. Kappelmayr J., Nagy B. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. *BioMed Res Int.* 2017. e6138145. <https://doi.org/10.1155/2017/6138145>.
11. Yip C., Ignjatovic V., Attard C., Monagle P., Linden M.D. First report of elevated monocyte-platelet aggregates in healthy children. *PLoS One.* 2013. 8(6). e67416. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0067416>.
12. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. *Immunology.* 1999. 4. 35-37. in Russian.
13. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocytic-platelet adhesion. *Medical Immunology* 2006. 8(5-6). 745-753. in Russian.
14. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018. 9. 2712. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02712.
15. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020. 136(11). 1330-1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252.
16. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb Haemost.* 2006. 95 (5). 815-21.
17. Kuznik B.I., Vitkovsky Yu.A., Solpov A.V. Adhesive molecules and leukocyte-platelet interactions. *Bulletin of hematology.* 2006. 2(2). 42-55. in Russian.
18. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4⁺ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta(1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrin's and non-integrin receptors. *Cell Immunol.* 2006. 242 (1). 52-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2006.09.005>.
19. Solpova O.A., Avetisyan M.A., Tereshkov P.P., Solpov A.V., Vitkovsky Yu.A. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ -T-lymphocytes, P-selectin in the formation of cell-platelet coaggregates. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2016. (2). 71–9. in Russian.
20. Zucoloto A.Z., Jenne C.N. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection. *Front Cardiovasc Med.* 2019.6 85. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00085.
21. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2019. 119(8). 1274-1282. DOI: 10.1055/s-0039-1692983.
22. Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selyutin A.V., Selkov S.A. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological significance. *Medical immunology.* 2022; 24(5):871-888. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PLI-2511>. in Russian.
23. Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometer-analyzers" (PROJECT). *Medical immunology.* 2012. 14(3). 255-268. in Russian.
24. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets.* 2018. 29(7). 677-685. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/09537104.2018.1430358>.
25. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P. P., and Vitkovsky Yu.A. The content of platelet-leukocyte coaggregates in peripheral blood in healthy children. *Immunology.* 2022. 43(6). 702-713. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-6-702-713>. in Russian.

26. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Vitkovsky Yu.A., Tereshkov P.P. The content of coaggregates of platelets with $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and some of their minor subpopulations in the blood of healthy children. *Immunology*. 2022. 43(1). 78-88. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-78-88.
27. Zonneveld, R., Martinelli, R., Shapiro, N.I. et al. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care* 18. 204 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc13733>.
28. Burnie J., Persaud A.T., Thaya L. et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1/CD162) is incorporated into clinical HIV-1 isolates and can mediate virus capture and subsequent transfer to permissive cells. *Retrovirology*. 2022. 19. 9. <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00593-5>.
29. Semenov A.V., Romanov Yu.A., Loktionova S.A., Tikhomirov O.Yu., Khachikyan M.V., Vasiliev S.A., Mazurov A.V. Production of soluble P-selectin by platelets and endothelial cells. *Biochemistry*. 1999. 64(11). 1570 - 1582. in Russian.
30. Ponomarenko E.A., Ignatova A.A., Polokhov D.M., Khismatullina R.D., Kurilo D.S., Shcherbina A., Zharkov P.A., Maschan A.A., Novichkova G.A., Panteleev M.A. Healthy pediatric platelets are moderately hyporeactive in comparison with adults' platelets. *Platelets*. 2022. 33(5). 727-734. DOI: 10.1080/09537104.2021.1981848.
31. A Mikhno V., Bogomolova I. K. Study of endothelial function in healthy children. *Siberian Medical Review*. 2012. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-pokazateley-funktsii-endoteliya-u-zdorovyh-detey> (date of access: 04/23/2023). in Russian.
32. Obeid J., Nguyen T., Walker R.G., Gillis L.J., Timmons B.W. Circulating endothelial cells in children: role of fitness, activity, and adiposity. *Med Sci Sports Exerc*. 2014. 46(10).1974-80. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000313.
33. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res*. 2018. 371(3). 567-576. doi: 10.1007/s00441-017-2727-4.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_39
УДК 616-06-053.18-02:616.98:578.834.1

Дац А.В., Дац Л.С.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования -
филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ,
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100*

Цель исследования. Изучить частоту и виды осложнений у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование медицинских карт стационарных больных и экспертиз качества медицинской помощи 61 пациента с тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, умерших в больницах Иркутской области в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2021. В исследование включены пациенты в возрасте старше 18 лет с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2. Исключены из исследования пациенты с невыполнением, несвоевременным или ненадлежащим выполнением необходимых пациенту диагностических мероприятий; с невыполнением обязательного патологоанатомического вскрытия; с наличием признаков искажения сведений о проведенных диагностических и лечебных мероприятиях.

Результаты. Установлено, что наиболее частым осложнением у умерших пациентов от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), была пневмония, затем следовали отек головного мозга, сепсис, госпитальное острое почечное повреждение, метаболический ацидоз, острое повреждение миокарда, респираторный ацидоз, аритмии, перегрузка жидкостью, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз легочной артерии, острая сердечная недостаточность, реже регистрировались диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и делирий.

Причинами метаболического ацидоза в большинстве случаев были сепсис и острое почечное повреждение, а респираторного ацидоза – острый респираторный дистресс-синдром.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывает повреждения легких, головного мозга, сердца и почек, которые обуславливают тяжесть состояния пациентов и приводят к летальным исходам.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, осложнения.

Dats A.V., Dats L.S.

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF COMPLICATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WHO HAVE DIED

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

The aim of the research: To study the frequency and types of complications in patients who have died from the novel coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods.

A retrospective study of medical records of inpatients and examinations of the quality of medical care of 61 patients with severe and extremely severe COVID-19 who died in hospitals of the Irkutsk region in the period from January 1, 2021 to December 31, 2021 was conducted.

The study included patients over the age of 18 years with a positive laboratory result for the presence of SARS-CoV-2 RNA. Patients with non-fulfillment, untimely or improper implementation of the diagnostic measures necessary for the patient are excluded from the study; failure to perform a mandatory post-mortem examination; with the presence of signs of distortion of information about the diagnostic and therapeutic measures taken.

The results. Pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome was the most common complication, in deceased patients from the novel coronavirus infection COVID-19 followed by cerebral

edema, sepsis, hospital acute kidney injury, metabolic acidosis, acute myocardial damage, respiratory acidosis, arrhythmias, fluid overload, acute cerebrovascular accident, pulmonary thromboembolism, acute heart failure, less often disseminated intravascular coagulation and delirium were recorded.

The causes of metabolic acidosis in most cases were sepsis and acute kidney injury, and respiratory acidosis - acute respiratory distress syndrome.

Conclusion. *The novel coronavirus infection COVID-19 causes damage to the lungs, brain, heart and kidneys, which causes the severity of the patient's condition and leads to death.*

Key words: *novel coronavirus infection, COVID-19, complications.*

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) входит в 12 самых смертоносных пандемий мира [1]. По состоянию на 31 января 2023 года в мире зарегистрировано свыше 670 миллионов случаев заболевания, подтверждено более 6,8 млн летальных исходов [2].

Многочисленные недавние исследования показали, что к наиболее частым независимым факторам, значимо связанным со смертностью при COVID-19 относят острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, сердечно-сосудистые осложнения и острое почечное повреждение (ОПП) [3, 4, 5]. Недавно проведенные исследования показали, что пожилой возраст (> 60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний являются основными факторами риска смертности от COVID-19 [4, 5].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом, который в высокой степени экспрессируется в эндотелии легких, сердца и почек и вызывает прямое полиорганное повреждение [7]. Кроме прямого повреждающего действия вируса возможно не прямое повреждение за счет высвобождения цитокинов, гипоксии, вызванной ОРДС, нарушения свертывания крови и образования микротромбозов в различных органах [7].

В ретроспективном исследовании 68 летальных случаев, проведенном M. Madjid et al., 2020, установлено, что 36 пациентов (53%) умерли от дыхательной недостаточности, 5 пациентов (7%) с повреждением миокарда умерли от недостаточности кровообращения, 22 пациента (33%) умерли от обеих причин, остальные 5 умерли от неизвестной причины [8]. Преобладающими патологическими изменениями в летальных случаях при COVID-19 были диффузное альвеолярное повреждение, коагулопатия и нарушения гемодинамики [4, 7].

Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 разнообразны, включают тромбозы, аритмии, сердечную недостаточность и шок и связаны с высокой смертностью [8, 9].

ОПП при COVID-19 может быть вызвано уменьшением сосудистого объема, нарушением гемодинамики, непосредственно вирусным повреждением почечных канальцев, тромботическими сосудистыми процессами или гломерулярной патологией и связано с повышением риска смерти [10].

Эпидемиология осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у умерших пациентов остается малоизученной и, в связи с этим, актуальной проблемой.

Цель исследования. Изучить частоту и виды осложнений у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование карт стационарных больных и экспертиз качества медицинской помощи 61 пациента с тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, умерших в больницах Иркутской области в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2021.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет, положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

Исключены из исследования: карты стационарных больных с невыполнением, несвоевременным или ненадлежащим выполнением необходимых пациенту диагностических мероприятий; с невыполнением обязательного патологоанатомического вскрытия; с наличием признаков искажения сведений о проведенных диагностических и лечебных мероприятиях.

Для диагностики и оценки степени тяжести ОРДС использовали Берлинское определение острого респираторного дистресс-синдрома [11].

Сепсис и септический шок диагностировали в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 и 11 [12, 13] и рекомендациями Третьего международного консенсуса определений сепсиса и септического шока Сепсис-3, 2016: сепсис определен как острая жизнеугрожающая полиорганная недостаточность, вызванная неуправляемым ответом организма на подозреваемую или подтвержденную инфекцию; септический шок определен как разновидность сепсиса, при котором отмечается: стойкая гипотония, сохраняющаяся, несмотря на восполнение объема циркулирующей крови, и требующая применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт.ст. и лактата сыворотки >2 ммоль/л [14].

Диагностика ОПП соответствовала критериям Клинических практических рекомендаций по Острому Почечному Повреждению (2012): повышение уровня креатинина в сыворотке крови больше или равное $26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов, значения креатинина в сыворотке крови выше или в 1,5 раза больше исходного уровня в течение предыдущих 7 дней, или объем мочи меньше $0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов [15].

Для диагностики острого повреждения миокарда использовали рекомендации Краткого руководства по COVID-19 Национального института здравоохранения и передового опыта Англии: повышение уровня высокочувствительного сердечного тропонина I выше верхнего референтного предела 99-го перцентиля и изменения на ЭКГ, указывающие на ишемию миокарда [16].

Клинические формы острой сердечной недостаточности диагностировали согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов [17]:

- декомпенсация хронической сердечной недостаточности с признаками и симптомами острой сердечной недостаточности, которые слабо выражены и не соответствуют критериям кардиогенного шока, отека легких;
- отек легких, подтвержденный рентгенографией грудной клетки, сопровождающийся тяжелой дыхательной недостаточностью, с хрипами над легкими и ортопноэ и насыщением артериальной крови кислородом $<90\%$ до лечения;
- кардиогенный шок (гипоперфузия тканей, систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение среднего артериального давления >30 мм рт.ст. несмотря на коррекцию гиповолемии);
- правожелудочковая недостаточность (синдром низкого выброса с повышением яремного венозного давления, увеличением размеров печени и гипотонией).

При наличии заболевания, связанного с риском развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), его диагностика проводилась согласно критериям Международного общества по тромбозам и гемостазу с использованием шкалы [18]:

- уровень тромбоцитов: меньше $100\ 000$ /мкл – 1 балл, меньше $50\ 000$ /мкл – 2 балла;
- содержание фибрин-мономеров или D-димеров: умеренное повышение – 2 балла, выраженное повышение – 3 балла;
- удлинение протромбинового времени: от 3 до 6 с – 1 балл, более 6 с – 2 балла;
- концентрация фибриногена: меньше 1 г/л – 1 балл.

При наличии ≥ 5 баллов устанавливался ДВС-синдром.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica» 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные – в виде абсолютных (количество больных) и относительных (процент от количества больных) частот.

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

Таблица 1.

Общая клиническая характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование

Показатели	Значения показателей
Общие	
Всего поступило в ОРИТ (количество пациентов, n)	61
Демографические характеристики	
Возраст, (годы), M±SD	64,5±11,5
Мужчины, n (%)	36 (59)
Симптомы до поступления в ОРИТ, n (%)	
Кашель	50 (82)
Лихорадка	43 (70,5)
Одышка	40 (65,6)
Диарея	3 (4,9)
Тошнота или рвота	5 (8,2)
Миалгия или артралгия	4 (6,6)
Нарушение функции органов в день поступления в ОРИТ, n (%)	
Острое снижение сознания до 13 и менее баллов по шкале комы Глазго	15 (24,6)
Гипоксемия (SpO ₂ < 92%)	61 (100)
Артериальная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт.ст.)	5 (8,2)
Повышение уровня креатинина крови > 110 моль/л и/или снижение диуреза < 500,0 мл/сут	2 (3,3)
Билирубин > 20 мкмоль/л	1 (1,6)
Тромбоциты < 150×10 ⁹ /мкл	1 (1,6)
Сопутствующие заболевания n (%)	
Артериальная гипертензия	28 (45,9)
Ишемическая болезнь сердца	25 (41,4)
Хроническая сердечная недостаточность	15 (24,6)
Сахарный диабет, инсулинозависимый	15 (24,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	3 (4,9)
Бронхиальная астма	2 (3,3)
Хроническая болезнь почек	5 (8,2)
Хронические болезни печени	3 (4,9)
Алкоголизм	5 (8,2)
ВИЧ / СПИД	3 (4,9)

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ВИЧ / СПИД – вирус иммунодефицита человека / синдром приобретенного иммунодефицита.

У всех пациентов при поступлении в ОРИТ наблюдалась гипоксемия. Наиболее частые симптомы до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): кашель, лихорадка и одышка. В 82% (50/61) случаев пациенты имели сопутствующие заболевания.

Результаты и их обсуждение. В начале исследования установлено, что ведущей причиной смерти является острая дыхательная недостаточность вследствие ОРДС – в 62,2% (38/61), шок (кардиогенный и септический) – в 11,5% (7/61), сочетание острой дыхательной недостаточности и шока – в 11,5% (7/61), декомпенсация хронической сердечной недостаточности – в 8,2% (5/61). У 4 пациентов (6,6%) причина смерти не установлена.

В таблице 2 представлена структура осложнений, которые предшествовали смерти пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Таблица 2

Структура осложнений, предшествовавших смерти пациентов с COVID-19

Осложнения	Всего
Острый респираторный дистресс-синдром	61
Двусторонняя пневмония	61
Отек головного мозга	34

Сепсис	26
Септический шок	11
Госпитальное острое почечное повреждение	23
Острое повреждение миокарда	20
Аритмии	13
Кардиогенный шок	6
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности	5
Правожелудочковая сердечная недостаточность	3
Острое нарушение мозгового кровообращения	12
Тромбоэмболия легочной артерии	11
Артериальная тромбоэмболия	2
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	7
Делирий	6
Гиповолемия/дегидратация	8
Перегрузка объемом	13
Гиповолемия/дегидратация	8
Гиперкалиемия	11
Гипокалиемия	5
Гипонатриемия	2
Метаболический ацидоз	12
Респираторный ацидоз	10
Респираторный алкалоз	5

Относительную частоту каждого дефекта, указанного в таблице 2, определили в зависимости от количества пациентов для конкретной клинической ситуации.

В 100% случаев диагностирована двусторонняя пневмония, осложненная ОРДС. Все случаи пневмонии подтверждены КТ-исследованием. Отек головного мозга диагностирован в 55,7%. Сепсис развился в 42,6% случаев, при этом был обусловлен вирусной и бактериальной этиологией. В 18% случаев установлен септический шок.

Госпитальное острое повреждение почек диагностировано в 37,7% случаев. Причинами госпитального ОПП были артериальная гипотония вследствие гиповолемии и относительной гиповолемии при сепсисе; нефротоксического действия лекарственных препаратов, рентгеноконтрастных веществ и обструктивной уropатии не выявлено.

Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями были острое повреждение миокарда 32,8%, аритмии (тахикардии и брадикардии) – 21,3% и острая сердечная недостаточность – 23%.

Острая сердечная недостаточность была обусловлена кардиогенным шоком в 9,8% случаев, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности – в 8,2% и правожелудочковой сердечной недостаточностью – в 4,9%.

Острое нарушение мозгового кровообращения диагностировано в 19,7%, тромбоэмболия легочной артерии в 18%, ДВС-синдром – в 11,5% и делирий – в 9,8% случаев.

Перегрузка объемом вследствие ОПП и правожелудочковой сердечной недостаточности диагностирована в 21,3%. Гиповолемия/дегидратация выявлена в 13,1% случаев и была обусловлена гипервентиляцией, гипертермией и ненадлежащим контролем суточного гидробаланса. При расчете суточного гидробаланса не учитывались скрытые потери с поверхности кожи и при дыхании, которые увеличиваются при гипервентиляции и гипертермии с 10-15 мл/кг (в норме) до 40 мл/кг в сутки (1000,0-3000,0 мл/сутки).

Из 35 пациентов, у которых были определены кислотно-основное состояние и газы артериальной крови, метаболический ацидоз диагностирован в 34,3% (12/35) случаев, респираторный ацидоз в 28,6% (10/35). Причинами метаболического ацидоза в большинстве случаев были сепсис и ОПП, а респираторного ацидоза – ОРДС.

Нами также установлено, что гипервентиляция при острой дыхательной недостаточности коронавирусной этиологии, приводит к респираторному алкалозу в 14,3%,

относительно пациентов, которым были определены кислотно-основное состояние и газы артериальной крови. В большинстве случаев респираторный алкалоз был компенсированным за счет метаболического ацидоза. Согласно данным литературы для полного развертывания почечных механизмов необходимо до 5 дней, эта компенсация заключается в экскреции бикарбоната и задержки ионов H^+ . Гипервентиляция возникала вследствие гипоксемии, отека легких, пневмонии, острого нарушения мозгового кровообращения и лихорадки.

Обсуждение. Результаты нашего исследования подтверждают данные других опубликованных исследований, которые описывают высокую частоту осложнений среди умерших пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 за исключением частоты сепсиса, что связано с особенностью дизайна исследования. В недавно проведенном исследовании в Ухане (Китай) наиболее частыми осложнениями COVID-19 среди умерших 109 пациентов были ОРДС (89,9%), госпитальное ОПП (18,3%), острое повреждение миокарда (59,6%), шок 11,9% и ДВС-синдром (6,4%) [19].

В ретроспективном исследовании 54 пациентов, умерших от COVID-19 во время госпитализации в Ухане и Цзиньинтане (Китай) сообщалось, что сепсис был наиболее частым осложнением (100%), за которым следовали дыхательная недостаточность 98%, ОРДС (93%), септический шок 70%, острое повреждение миокарда (59%) сердечная недостаточность 52%, коагулопатия (50%), ОПП (50%) и ацидоз (30%) [3].

В исследовании Чена и соавторов проанализированы 113 умерших от COVID-19 пациентов в больнице Тунцзи в Ухане (Китай), выявлены наиболее частые осложнения у умерших пациентов, включая ОРДС (100%), дыхательную недостаточность I типа (51%), сепсис (100%), острое повреждение миокарда (77%), сердечную недостаточность (49%), алкалоз (40%), гиперкалиемию (37%), острую почечную недостаточность (25%) и гипоксическую энцефалопатию (20%) [20].

Наиболее часто описываемым сердечно-сосудистым осложнением в предыдущих исследованиях при COVID-19 является острое повреждение миокарда у умерших пациентов, частота достигает от 59,6% до 77%, что не согласуется с нашими результатами. Это можно объяснить тем, что были использованы разные определения острого повреждения миокарда: в сравниваемых исследованиях для диагностики острого повреждения миокарда – только повышение уровня высокочувствительного сердечного тропонина I (выше верхнего референтного предела 99-го перцентиля). В своем исследовании для диагностики острого повреждения миокарда мы использовали рекомендации Краткого руководства по COVID-19 Национального института здравоохранения и передового опыта Англии, в которых, кроме повышения уровня высокочувствительного сердечного тропонина I выше верхнего референтного предела 99-го перцентиля, учитываются и электрокардиографические признаки ишемии миокарда [16].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, из-за ретроспективного дизайна исследования не у всех пациентов были проведены все лабораторные исследования, включая ИЛ-6 и натрийуретические пептиды, следовательно, их роль в диагностике осложнений может быть недооценена. Во-вторых, интерпретация наших результатов может быть ограничена размером выборки; небольшое число пациентов, включенных в исследование, не позволило выявить более редкие осложнения, включая инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, менингит.

Результаты нашего исследования показали, что гипервентиляция при острой дыхательной недостаточности коронавирусной этиологии приводит к респираторному алкалозу в 9,8%, также имеет ограничения за счет небольшого числа пациентов, включенных в исследование. Для более точного определения частоты респираторного алкалоза и других нарушений кислотно-основного состояния при острой дыхательной недостаточности коронавирусной этиологии необходимо проведение дополнительных исследований.

Необходимо дальнейшее изучение эпидемиологии осложнений новой коронавирусной инфекции.

Выводы. Установлено, что наиболее частыми осложнениями у умерших пациентов от новой коронавирусной инфекции были ОРДС (100%), пневмония (100%), отек головного мозга (55,7%), сепсис (42,6%), госпитальное ОПП (37,7%), метаболический ацидоз (34,3%), острое повреждение миокарда (32,8%), респираторный ацидоз (28,6%), острая сердечная недостаточность (23%), аритмии (21,3%), перегрузка жидкостью (21,3%), острое нарушение мозгового кровообращения (19,7%), тромбоэмболия легочной артерии (18%), реже регистрировались ДВС-синдром (11,5%) и делирий (9,8%).

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

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

Дац Л.С. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, перевод, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. J of Research in Health Sciences. 2021. 21(1). e00502. doi:10.34172/jrhs.2021.40. - PMID 34024760.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Дата обращения: 31 января 2023.
3. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. S0140-6736(20)30566-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
5. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. 5 (7). 802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Pellicori P., Doolub G., Wong C.M. et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. Cochrane Database Syst. Rev. 2021. 3 (3). CD013879. doi: 10.1002/14651858. CD013879.PMID: 33704775
7. Pathophysiology of Cardiovascular Complications in COVID-19 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.575600/full>.
8. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. JAMA Cardiol. 2020. 5(7). 831-40.
9. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. Circulation. 2020. 142(1). 68-78.
10. Raina R., Mahajan Z.A., Vasistha P. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in COVID-19: a systematic review. Blood Purif. 2021. 15. 1-14.
11. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA – J Am Med Assoc. 2012. 307 (23). 2526-2533.
12. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 10 (08.02.2021). https://3quality.ru/blog/medical_workers/interim_guidelines_v10/.
13. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 11 (07.05.2021).

<https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novuyu-versiyu-metodrekomentatsiy-po-koronavirusu>.

14. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. 315(8). 801-10.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012. 2 (1). 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2011.37.
16. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, v28.0 published on 29/03/2023 <https://app.magicapp.org/#/guideline/6897>.
17. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology, *European Heart J.* 2005. 26(4). 384-416, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi044>.
18. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001. 86. 1327-30.
19. Deng Y., Liu W., Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J* 2020. 133. 1261–1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.
20. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020. 368. m1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.

References:

1. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. *J of Research in Health Sciences*. 2021. 21(1). e00502. doi:10.34172/jrhs.2021.40. - PMID 34024760.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Дата обращения: 31 января 2023.
3. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. S0140-6736(20)30566-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
5. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. 5(7). 802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Pellicori P., Doolub G., Wong C.M. et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. 3(3). CD013879. doi: 10.1002/14651858. CD013879.PMID: 33704775
7. Pathophysiology of Cardiovascular Complications in COVID-19 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.575600/full>.
8. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020. 5(7). 831-40.
9. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020. 142(1). 68-78.
10. Raina R., Mahajan Z.A., Vasistha P. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in COVID-19: a systematic review. *Blood Purif.* 2021. 15. 1-14.
11. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2012. 307(23). 2526-2533.

12. Temporary Methodical Recommendations of the Russian Ministry of Health "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)" Version 10 (08.02.2021). URL: https://3quality.ru/blog/medical_workers/interim_guidelines_v10/. in Russian.
13. Temporary Methodical Recommendations of the Russian Ministry of Health "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)" Version 11 (07.05.2021). URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novuyu-versiyu-metodrekomentatsiy-po-koronavirusu>. in Russian.
14. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. 315(8). 801-10.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Suppl. 2012. 2 (1). 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2011.37.
16. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, v28.0 published on 29/03/2023 <https://app.magicapp.org/#/guideline/6897>.
17. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology, European Heart J. 2005. 26(4). 384-416, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi044>.
18. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001. 86. 1327-30.
19. Deng Y., Liu W., Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. Chin Med J 2020. 133. 1261–1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.
20. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020. 368. m1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_48

УДК 611.018.26-073.43:572.5-055.1

¹Деревцова С.Н., ¹Романенко А.А., ²Колтунов В.М., ¹Медведева Н.Н.**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ**¹*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;*²*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, 127473, Москва, ул. Десятская, д.20, стр.1*

Цель исследования. Определение особенностей распределения подкожной основы у юношей и девушек европеоидной и монголоидной рас с учетом показателей индекса массы тела.

Материалы и методы. В исследовании участвовало здоровое население юношеского возраста – представители монголоидной расы: хакасы юноши и девушки (155 чел.); тувинцы юноши и девушки (167 чел.); буряты юноши и девушки (149 чел.), а также лица европеоидной национальности: таджики юноши и девушки (609 чел.). Всем обследованным проведено антропометрическое измерение (определены окружности талии и бедер); методом калиперометрии определена толщина гиподермы на 8 участках тела. Рассчитан индекс массы тела. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы SPSS 22.0 с использованием критерия Краскелла-Уоллиса.

Результаты. Среди юношей – европеоидов и юношей монголоидной расы, как и среди девушек двух национальных групп лица с дефицитом массы тела составили лишь пятую часть, с избыточным весом – третью часть от общего количества обследованных и в половине случаев имели нормальную массу тела. По обхватным размерным характеристикам (обхвату талии и обхвату бедер) статистически значимые различия регистрировались лишь у юношей с дефицитом массы и нормальной массой тела. Использование калиперометрии позволило установить особенности распределения гиподермы у обследованных лиц независимо от расовой принадлежности и показателей ИМТ: наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы регистрировалась в «средних» отделах тела (на животе и бедрах). Наименьшие ее значения, напротив, определялись в верхней части тела – на плече спереди и предплечье.

Заключение. Жировая ткань является важной составляющей компонентного состава тела человека. Она играет важную роль в контроле метаболизма, регуляции аппетита человека, терморегуляции, работе эндокринной и половой систем. Стабильное содержание жирового компонента тела, особенности топографии распределения жировой ткани обеспечивают оптимальные условия жизнедеятельности человека, что, по нашему мнению, объясняет отсутствие статистически значимых различий между показателями толщины жирового слоя подкожной основы у представителей монголоидной и европеоидной рас с нормальной и избыточной массой тела. Установленные различия в распределении подкожного жира между юношами монголоидной и европеоидной рас с дефицитом массы тела требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: калиперометрия, подкожная основа, юношеский возраст.

¹Derevtsova S.N., ¹Romanenko A.A., ²Koltunov V.M., ¹Medvedeva N.N.**INSTRUMENTAL METHODS FOR STUDYING ADIPOSE TISSUE
IN YOUNG PEOPLE OF DIFFERENT ETHNICITY**¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022;²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., building 1, Moscow, Russia, 127473

The aim of the research. The comparative analysis of the subcutaneous tissue topography in the young people of the Caucasian and Mongoloid races with different the body mass index.

Materials and methods. The study comprised of 1080 participants, who were adolescent people of the Mongoloid race (155 Khakass, 167 Tuvanians, 149 Buryats) and the Caucasian race (609 Tajiks). The

participants were estimated by anthropometry, waist and thigh circumferences were measured). The subcutaneous tissue thickness of the 8 human body regions was measured by the skinfold measurement. The research data was analyzed by SPSS v. 22.0. The non-parametric data was analyzed by the Kruskal-Wallis test.

Results. The adolescent males and females of the Caucasian and Mongoloid races had roughly the same distribution of the body mass index groups. The one fifth of the males and females had underweight, the one third of the participants had overweight, a healthy weight was determined in one half of the people. The results of the study showed statistically significant differences in the waist and thigh circumferences between males with underweight and healthy weight. Results of the skinfold measurement and the body mass index shown the larger thickness of the skinfold at the level of abdomen and thigh (the "middle" parts of the human body) as the Caucasian adolescent people as the Mongoloid adolescent people. The smaller thickness of the skinfolds located at the level of the upper part of the human body: the anterior surface of the shoulder and forearm.

Conclusion. The adipose tissue is an important part of the human body composition. It plays an important role in the control of metabolism, the regulation of feeding behavior, thermoregulation, the work of the endocrine and reproductive systems. The stable content of the human body fat component, the topography features of the adipose tissue distribution provide optimal conditions for human life, which, in our opinion, explains the absence of statistically significant differences in differences between the thickness of the skinfold at the participants of the Caucasian and Mongoloid races with healthy weight and overweight. The established differences of the subcutaneous fat distribution between the males of the Caucasian and Mongoloid races with underweight require further research.

Key words: skinfold measurement, subcutaneous tissue, body mass index, adolescent male, adolescent female.

Здоровье молодых людей является задачей государственной важности, так как состояние здоровья лиц юношеского возраста оказывает влияние на дальнейшее развитие социального и экономического благополучия в стране [1, 2].

Юношеский возраст отличается короткой продолжительностью по сравнению с другими онтогенетическими периодами и является критически важным периодом, так как состояние здоровья молодых людей определяет резервные возможности организма на долгие годы и в последующие этапы жизни: зрелый, пожилой и старческий [3, 4].

Несмотря на индивидуальные особенности, представители юношеского возраста характеризуются рядом общих морфологических характеристик, которые составляют «портрет» физического здоровья молодого человека [5, 6]. Морфологические характеристики, включающие такие антропометрические показатели, как компонентный состав тела, морфотип, характеризуются ограниченной вариабельностью на протяжении всей жизни человека.

Наибольший интерес во все времена из всех компонентов массы тела вызывала жировая ткань, как один из наиболее изменчивых признаков физического развития организма. Содержание жирового компонента в композитном составе сомы отражает влияние большого количества экзогенных и эндогенных факторов. Именно поэтому она является объектом пристального внимания ученых разных специальностей [7, 8].

Немаловажным фактором, определяющим структуру и топографию жирового компонента, является расово-этническая принадлежность человека [9, 10]. В каждом этносе можно выделить своеобразные черты на уровне телосложения, зачастую являющиеся маркером адаптивных возможностей организма. Специфика строения тела, в том числе и характера жировотложения представителей разных этносов (в нашем исследовании тувинцев, бурятов, хакасов и таджиков) – есть результат многовекового приспособления к своеобразным геоклиматическим условиям того или иного региона [11].

При изучении взаимосвязей между величинами индекса массы тела (ИМТ) и степенью жировотложения обращает на себя внимание тот факт, что при нормальных и даже низких значениях ИМТ отмечается избыточное жировотложение в области верхних отделов туловища, вокруг внутренних органов, что, по мнению ряда авторов, увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и других хронических заболеваний [12]. В связи с этим актуальны исследования по выявлению антропометрических и

калиперометрических маркеров у лиц молодого возраста с различными величинами массы тела.

Цель работы: Определение особенностей распределения подкожной основы инструментальными методами исследования (калиперометрия, стандартное антропометрическое измерение обхватных размеров тела) у юношей и девушек европеоидной и монголоидной рас с учетом показателей индекса массы тела.

Материалы и методы исследования. В обследовании добровольно приняли участие 1080 представителей юношеского возраста (16-20 лет – девушки; 17-21 год – юноши), обучающиеся на первом и втором курсах Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Среди обследованных представители монголоидной расы: хакасы юноши и девушки (155 чел.); тувинцы юноши и девушки (167 чел.); буряты юноши и девушки (149 чел.). Лица европеоидной расы: таджики юноши и девушки (609 чел.). Средний возраст обследуемых составил $19,14 \pm 0,87$ лет. Критерии включения обследуемых: 1) юношеский возраст; 2) принадлежность к лицам таджикской, хакаской, тувинской или бурятской национальностей; 3) подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения обследуемых в данное исследование являлись: несоответствие юношескому возрасту, принадлежность к другой национальности, отказ обследуемого от участия в исследовании. После получения письменного согласия обследуемых на проведение антропометрических, калиперометрических методов исследования, вошедших в результаты государственного задания, проведено измерение по общепринятой методике В.В. Бунака [13]. Определены габаритные размеры (длина и масса тела) обследуемых, рассчитан индекс массы тела по общепринятой методике.

Обследованным юношам и девушкам проведено измерение толщины кожно-жировых складок с помощью калипера в 8 областях тела: плечо спереди, предплечье, плечо сзади, спина, над грудной мышцей, живот, бедро и голень. В дополнение ко всему определяли обхват талии и обхват бедер у обследованных юношей и девушек с различным индексом массы тела.

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Полученные результаты исследования отличались от нормального распределения и были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Статистическая значимость различий между количественными показателями определена с помощью критерия Краскела-Уоллиса. [14].

Результаты исследования. Среди юношей-европеоидов лица с дефицитом массы тела составили лишь пятую часть – 18,4%, с избыточным весом – 30,4% и в половине случаев (51,2%) имелась нормальная масса тела. Представители монголоидной расы имели аналогичное распределение по ИМТ (14,2%; 32,2% и 53,6%, соответственно). Представительницы таджикской национальности с дефицитом массы тела встречались в 21,3%, избыточную массу имели девушки в 29,6% и с нормальной массой составили 40,1%. Представительницы монголоидной расы имели аналогичное распределение в группе лиц с дефицитом массы (19,6%), с избыточной массой (37,7%) и с нормальной массой тела (42,7%).

Статистически значимые различия регистрировались при сравнении обхватных характеристик только у юношей с дефицитом массы и нормой массы тела (обхват бедер ($p=0,041$ и $p<0,001$ соответственно)). Юноши-таджики обладали статистически значимо меньшими величинами обхвата бедер в сравнении с представителями монголоидной расы при низких или средних значениях ИМТ (рис. 1).

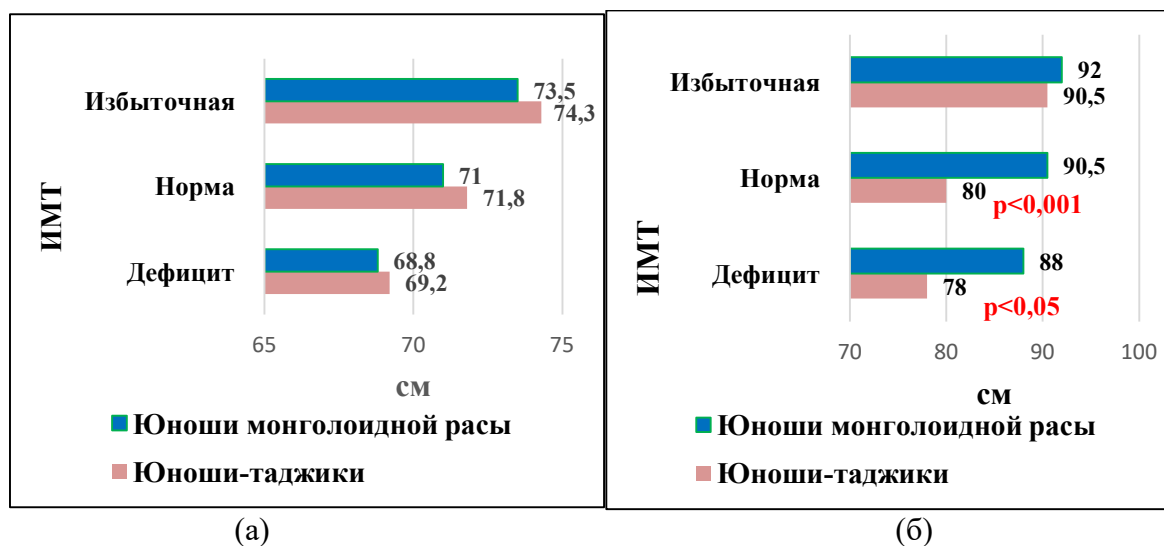


Рис. 1. Обхватные размеры тела юношей этнических групп с различным ИМТ:
(а) обхват талии; б) обхват бедер

В группах обследованных девушек европеоидной и монголоидной рас с дефицитом, нормальной массой и избыточной массой тела отсутствовали статистически значимые различия между величинами обхватных размеров (рис. 2).

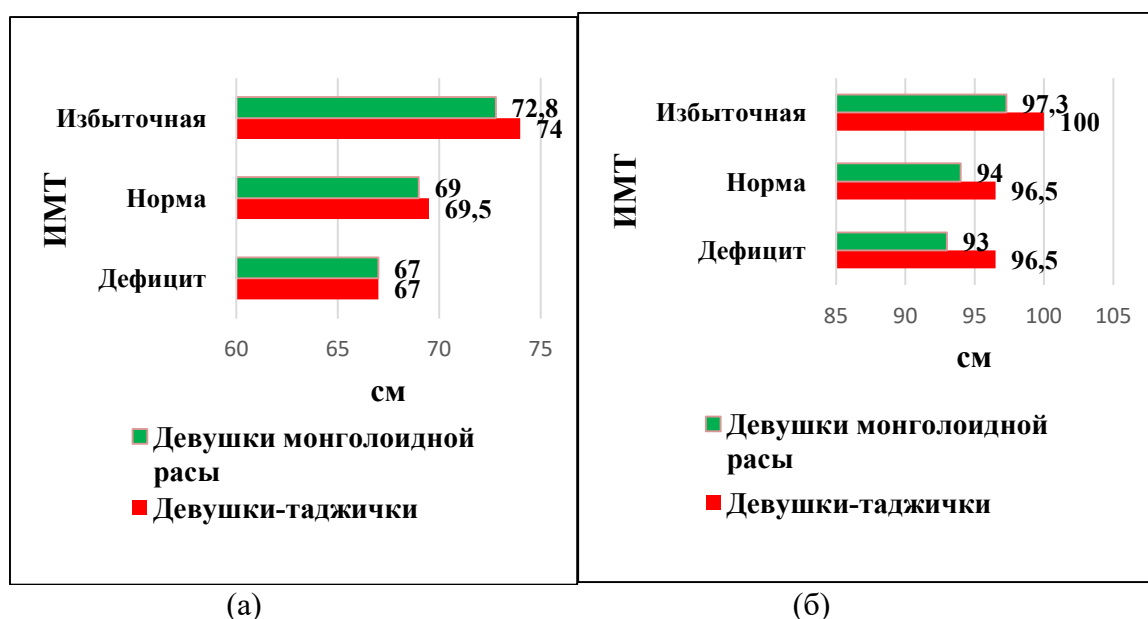


Рис. 2. Обхватные размеры тела девушек этнических групп с различным ИМТ:
(а) обхват талии; б) обхват бедер

Согласно результатам калиперометрии установлено, что независимо от расовой принадлежности наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы у юношей регистрировалась на животе и бедре. Наименьшие ее значения определены на плече спереди и предплечье (табл. 1).

Таблица 1.

Толщина жирового слоя подкожной основы **юношей** этнических групп с различным индексом массы тела (ИМТ) (N=576) (КАЛИПЕРОМЕТРИЯ)

Показатели	Мужчины таджикской национальности, N=309			Мужчины монголоидной расы, N=267			Уровень значимости, р
	Дефицит (n ₁ =57)	Норма (n ₂ =158)	Избыточная (n ₃ =94)	Дефицит (n ₁ =38)	Норма (n ₂ =143)	Избыточная (n ₃ =86)	
	1	2	3	4	5	6	

Складки жирового слоя подкожной основы, мм							
-плеча спереди	3,00 [2,00; 3,15]	5,25 [3,50; 9,00]	6,50 [5,00; 8,63]	3,50 [3,08; 5,35]	5,00 [3,00; 8,75]	5,60 [3,60; 8,48]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-пред- плечья	3,00 [2,00; 4,00]	6,75 [4,55; 8,80]	7,90 [6,25; 9,35]	6,13 [5,63; 7,00]	6,50 [4,00; 9,75]	7,25 [4,12; 13,05]	p ₁₋₄ =0,044; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00;
-плеча сзади	4,00 [3,25; 6,00]	11,05 [8,00; 17,00]	12,00 [11,00; 17,00]	5,25 [3,50; 8,38]	10,15 [6,63; 15,00]	11,40 [6,75; 15,00]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-спины	7,20 [6,50; 10,60]	12,00 [10,00; 20,00]	18,00 [16,00; 21,00]	8,50 [7,07; 11,40]	10,50 [8,53; 19,75]	13,50 [8,50; 20,00]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =0,288; p ₃₋₆ =0,273
-над грудной мышцей	3,40 [2,20; 6,00]	7,70 [5,80; 11,78]	9,60 [8,63; 15,00]	5,00 [4,15; 5,15]	8,75 [4,90; 12,10]	9,80 [4,90; 13,30]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-живота	12,20 [7,85; 14,00]	16,00 [11,10; 30,00]	27,65 [20,88; 33,00]	10,75 [8,13; 13,78]	17,50 [13,10; 30,00]	17,60 [12,28; 29,58]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =0,820
-бедра	10,00 [5,50; 13,50]	15,75 [12,43; 21,00]	21,00 [15,38; 26,00]	13,00 [9,58; 15,25]	17,50 [13,63; 24,25]	18,00 [12,00; 25,10]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-голени	4,50 [3,30; 7,00]	12,60 [10,00; 16,00]	14,50 [12,60; 19,45]	7,30 [5,50; 9,25]	11,90 [8,28; 17,75]	14,80 [9,70; 16,00]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00

Таблица 2.

Толщина жирового слоя подкожной основы **девушек** этнических групп с различным индексом массы тела (ИМТ) (N=504) (КАЛИПЕРОМЕТРИЯ)

Показа- тели	Женщины таджикской национальности, N=300			Женщины монголоидной расы, N=204			Уровень значимости, р
	Дефицит (n ₁ =64)	Норма (n ₂ =147)	Избыточная (n ₃ =89)	Дефицит (n ₁ =40)	Норма (n ₂ =87)	Избыточная (n ₃ =77)	
	1	2	3	4	5	6	
Складки жирового слоя подкожной основы, мм							
-плеча спереди	6,20 [5,00; 8,63]	6,80 [6,00; 8,40]	7,20 [5,00; 12,00]	6,05 [3,68; 11,00]	8,00 [5,50; 10,00]	10,00 [6,35; 11,55]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-пред- плечья	7,30 [4,50; 7,90]	8,20 [6,50; 9,60]	8,90 [6,45; 11,00]	6,50 [3,75; 8,38]	8,50 [5,50; 10,00]	9,50 [7,90; 10,25]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-плеча сзади	11,20 [10,00; 14,20]	13,50 [12,50; 15,50]	14,10 [11,00; 17,20]	10,90 [9,80; 17,00]	12,70 [10,63; 17,00]	13,30 [12,00; 17,00]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-спины	7,50 [4,75; 9,65]	9,10 [6,00; 11,50]	13,50 [6,00; 16,70]	8,70 [5,55; 9,00]	10,30 [8,50; 12,20]	13,80 [8,33; 17,90]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-над грудной мышцей	7,47 [5,05; 10,60]	8,90 [5,36; 9,80]	11,00 [9,70; 13,40]	8,30 [5,68; 10,75]	9,60 [5,50; 10,40]	10,50 [7,00; 11,40]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-живота	16,00 [14,00; 20,00]	19,70 [17,05; 23,00]	21,00 [19,60; 25,50]	16,00 [12,50; 20,50]	21,20 [18,00; 26,20]	23,00 [19,85; 29,50]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
-бедра	17,50 [15,15; 19,00]	22,30 [17,00; 24,00]	23,80 [18,78; 28,00]	18,05 [17,00; 20,35]	24,10 [17,75; 25,50]	26,50 [24,00; 27,50]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00

-голени	10,20 [8,50; 13,00]	13,00 [9,20; 17,00]	14,70 [9,40; 20,00]	10,80 [9,20; 13,25]	13,80 [10,50; 17,10]	15,20 [12,40; 19,10]	p ₁₋₄ =1,00; p ₂₋₅ =1,00; p ₃₋₆ =1,00
---------	---------------------------	---------------------------	------------------------	---------------------------	----------------------------	----------------------------	--

Юноши таджикской национальности при дефиците массы тела имели статистически значимо более низкие значения толщины жирового слоя на предплечье ($p=0,044$) в отличие от юношей монголоидной расы. Такой показатель был единственным среди прочих складок жирового слоя подкожной основы.

Девушки таджикской национальности и монголоидной расы не отличались друг от друга по толщине жирового слоя подкожной основы в изучаемых 8-ми точках тела в сравниваемых группах по ИМТ. Результаты представлены в таблице 2.

Заключение. Таким образом, определение особенностей распределения подкожной основы инструментальными методами исследования (калиперометрия, стандартное антропометрические измерение обхватных размеров тела) у лиц европеоидной и монголоидной рас с различным индексом массы тела выявил ряд особенностей.

1. Статистически значимые различия выявлены между обхватными размерами только у юношей с дефицитом массы и нормой массы тела (обхват бедер ($p=0,041$ и $p<0,001$ соответственно)). Юноши-таджики обладали наименьшими размерами обхвата бедер в сравнении с представителями монголоидной расы при дефиците и нормальной массе тела. Вне зависимости от расовой принадлежности девушки с дефицитом массы тела не имели статистически значимых различий между обхватными размерами тела. Аналогичная картина регистрировалась в группах обследованных девушек с нормальной массой и избыточной массой тела.
2. Установлено, что независимо от расовой принадлежности, наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы у юношей регистрировалась на животе и бедре. Наименьшие ее значения определены на плече спереди и предплечье. Юноши европеоидной расы при дефиците массы тела имели достоверно самые низкие значения толщины жирового слоя на предплечье ($p=0,044$) в отличие от юношей монголоидной расы. Такой показатель был единственным среди прочих складок жирового слоя подкожной основы. Девушки европеоидной и монголоидной рас не отличались друг от друга по толщине жирового слоя подкожной основы в изучаемых 8-ми точках тела в сравниваемых группах по ИМТ.

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.

Вклад авторов:

Деревцова С.Н. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Колтунов В.М. – 10% (информированное согласие на обследование, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи)

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

Список литературы:

1. 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.
2. Теппер Е.А., Таранушенко Т.Е., Наркевич А.Н. Заболеваемость школьников и эффективность диспансерного наблюдения на различных этапах обучения. Сибирское медицинское обозрение. 2021. 130(4). 73-79. doi: 10.20333/25000136-2021-4-73-79.
3. Федорищева Е.К. Поведенческие стратегии в отношении здоровья и уровень образовательных компетенций у студентов медицинских специальностей. Общество: социология, психология, педагогика. 2021. 82(2). 61-63. doi: 10.24158/spp.2021.2.10
4. Агаларова Л., Адигюзелов Ф. Б., Гамзаева М. А., Ильясова Ю. Г., Абдулкеримова Д. Р. Изучение и оценка состояния здоровья студентов. Уральский медицинский журнал. 2017. 145(1). 147-148.
5. Медведева Н.Н., Николаев В.Г., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Романенко А.А. и соавт. Оценка соматонейропсихологического здоровья человека. Сибирское медицинское обозрение. 2016. 99(3). 73-80.
6. Соловей Л.Б., Беленкова Л.Ю. Взаимосвязь психологического здоровья и психологической культуры студентов вуза. Казанский педагогический журнал. 2021. 148(5). 247-253. doi: 10.51379/KPJ.2021.149.5.034.
7. Leopold L., Leopold T. Education and Health across Lives and Cohorts: A Study of Cumulative (Dis) advantage and Its Rising Importance in Germany. Journal of Health and Social Behavior. 2018. no. 1. P.94-112. doi:10.1177/0022146517751206
8. Gorgey A.S., Ennasr A.N., Farkas G.J., Gater D.R. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021. 27(1.). 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
9. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Соматометрические аспекты полового развития девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. Акушерство и гинекология. 2018. (1). 102-106. doi: 10.18565/aig.2018.1.102-106
10. Гурьева А.Б., Алексеева В.А. Центильный метод в характеристике антропометрических и биоимпедансометрических параметров юношей Якутии. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2022. 28(3). 70-75. doi: 10.25587/SVFU.2022.28.3.008
11. Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Николаев В.Г. Антропометрические и биоимпедансометрические параметры студентов якутии в контексте гендерных различий. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. (1). 139-144. . doi: 10.24411/2075-4094-2019-16208
12. Gorgey, A. S. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury / A. S. Gorgey, A. N. Ennasr, G. J. Farkas [et al.] // Top Spinal Cord Inj Rehabil. - 2021. - Vol. 27, No.1. – P. 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
13. Бунак В.В., Нестурх М.Ф., Рогинский Я.Я. Антропология: краткий курс. М.: Учпедгиз, 1941. 376 с.
14. Наследов А.Д. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с.

References:

1. Derevtsova S.N., Medvedeva N.N. Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents. Siberian Medical Review. 2021;5:80-87.doi: 10.20333/25000136-2021-5-80-87. in Russian.
2. Tepper E.A., Taranushenko T.E., Narkevich A.N. Incidence in school students and the efficacy of regular medical checkup at different stages of study. Siberian Medical Review. 2021;4:73-79. doi: 10.20333/25000136-2021-4-73-79. in Russian.

3. Fedorisheva E.K. Behavioral strategies for health and the level of educational competences of medical students. 2021. 2(82). 61-63. Theory and Practice of Social Development Society: Sociology, Psychology, Pedagogics. doi: 10.24158/spp.2021.2.10. in Russian.
4. Agalarova L.S., Adiguzelov F.B., Gamzaeva A.M., Ilyasova Y.G., Abdulkirimova D.R. Study and evaluation of the health status of students. Ural Medical Journal. 2017. 145(1). 147-148. in Russian.
5. Medvedeva N.N., Nikolaev V.G, Derevtsova S.N., Sindeeva L.V., Romanenko A.A. et al. Evaluation of somatoneuropsychological human health. Siberian Medical Review. 2016. 99(3). 73-80. in Russian.
6. Solovey L., Belenkova L. The relationship of psychological health and psychological culture of university students. Kazan pedagogical journal. 2021. 148(5). 247-253. doi: 10.51379/KPJ.2021.149.5.034. in Russian.
7. Leopold L., Leopold T. Education and Health across Lives and Cohorts: A Study of Cumulative (Dis) advantage and Its Rising Importance in Germany. Journal of Health and Social Behavior. 2018. no. 1. P.94-112. doi:10.1177/0022146517751206
8. Gorgey A.S., Ennasr A.N., Farkas G.J., Gater D.R. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021. 27(1.). 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
9. Gladkaya V.S., Gritskinskaya V.L., Medvedeva N.N. Sexual development of aboriginal and immigrant girls in the republic of Khakassia: somatometric aspects. Obstetrics and gynecology. 2018. (1). 102-106. doi: 10.18565/aig.2018.1.102-106. in Russian.
10. Guryeva A.B., Alekseeva V.A. The centile method in the characterization of anthropometric and bioimpedance parameters of young men in Yakutia. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2022. 28(3). 70-75. doi: 10.25587/SVFU.2022.28.3.008. in Russian.
11. Guryeva A.B., Alekseeva V.A., Nikolaev V.G. Anthropometric and bio-impedance parameters of the students of Yakutia in the context of gender differences. Journal of New Medical Technologies, eEdition 2019. (1). 139-144. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16208. in Russian.
12. Gorgey, A.S. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury / A.S. Gorgey, A.N. Ennasr, G.J. Farkas [et al.] // Top Spinal Cord Inj Rehabil. - 2021. - Vol. 27, No.1. – P. 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
13. Bunak V.V., Nesturkh M. F., Roginsky Ya.Ya. Antropology: short course. Moscow: Uchpedgiz; 1941. 376 p. in Russian.
14. Nasledov A.D. SPSS 19. Professional Statistical Data Analysis. Saint-Petersburg: Piter; 2011. 400 p. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_56

УДК 616.981.21.958.7

¹Ильина Н.А., ¹Слепцова С.С., ¹Климова Т.М., ²Слепцов С.С., ¹Бугаева Т.Т.**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**¹*Медицинский институт федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 6770013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27;*²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3*

Цель: изучить клиническую картину и факторы риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при оказании специализированной медицинской помощи в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования: проведен анализ 404 историй болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших стационарное лечение с 2020 по 2021 гг. Анализируемые лица разделены на 2 группы пациентов: 150 пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с 19.05.2020 по 31.12.2020 гг., и во второй группе – 254 пациента, находившихся на стационарном лечении в период с 01.04.2021 по 31.07.2021 гг. Учитывались эпидемиологические, клинические, лабораторные и специфические серологические и вирусологические методы исследований, а также данные инструментального осмотра. Обработка данных проведена с использованием статистических критериев с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты: клиническая картина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 характеризуется наличием общей слабости (94,3%), кашля (82,4%), одышки (73,01%), чувством сдавления в грудной клетке (50,7%) и аносмией (40,8%) при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. Выявлено, что факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются пожилой возраст – 55,2% пациентов были лица старше 60 лет за 2020-2021 гг. ($p < 0,001$); повышенный индекс массы тела (ИМТ): у 90,7% пациентов с тяжелой формой НКВИ наблюдаемых в 2020 году диагностирована избыточная масса тела и ожирение ($p < 0,001$), в 2021 г. – у 47,6%. ($p < 0,001$); наличие болезней сердечно-сосудистой системы – 35,3% в 2020 году и 61,0% в 2021 году ($p < 0,001$). Из 404 человек у 39,1% развилась тяжелая форма НКВИ (158 чел.), при этом число тяжелых случаев было больше в 2021 году (107 чел.). Общая летальность составила 14,6%, среди лиц с тяжелым течением НКВИ умерло 28,7%.

Заключение: наиболее частыми клиническими проявлениями НКВИ были гипертермия, выраженная астения, кашель, одышка, тяжесть и боли в грудной клетке. Среди лиц с тяжелым течением COVID-19 преобладали люди пожилого возраста (58,4%), а также пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (57,2%), сахарным диабетом (48,5%) и онкопатологией (31,2%). При наличии избыточной массы тела и ожирения тяжелое течение наблюдалось в 65,1%.

Ключевые слова: COVID-19, Якутия, клиническая картина, тяжелое течение, факторы риска, индекс массы тела, сердечно-сосудистая система, пожилой возраст, летальность.

¹Ilina N.A., ¹Sleptsova S.S., ¹Klimova T.M., ²Sleptsov S.S., ¹Bugaeva T.T.**CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**¹*Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, 27 Oyunsogo Str., 677000;*²*Federal State Budgetary Scientific Institution "Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems", 6/3 Yaroslavsky Str., Yakutsk, 677000*

The aim of the research: to study the clinical picture and risk factors for the severe course of a new coronavirus infection COVID-19 in the provision of specialized medical care in the Republic of Sakha (Yakutia).

Materials and methods of the study: An analysis was made of 404 case histories of patients with a new coronavirus infection COVID-19 who underwent inpatient treatment from 2020 to 2021. The analyzed persons

were divided into 2 groups of patients: 150 patients who were hospitalized from 05/19/2020 to 12/31/2020, and in the second group - 254 patients who were hospitalized from 04/01/2021 to 07/31/2021 gg. Data processing was carried out using statistical criteria using the IBM SPSS Statistics 26.0 software package.

Results. The clinical picture in patients with a new coronavirus infection COVID-19 is characterized by the presence of general weakness (94.3%), cough (82.4%), shortness of breath (73.01%), a feeling of pressure in the chest (50.7%) and anosmia (40.8%) in moderate and severe forms of the disease. It was revealed that the risk factors for a severe course of a new coronavirus infection are advanced age - 55.2% of patients were over 60 years old in 2020-2021. ($p < 0.001$); elevated body mass index (BMI): 90.7% of patients with severe NCVI observed in 2020 were diagnosed with overweight and obesity ($p < 0.001$), in 2021 - 47.6%. ($p < 0.001$); the presence of diseases of the cardiovascular system - 35.3% in 2020 and 61.0% in 2021 ($p < 0.001$). Of the 404 people, 39.1% developed severe NKVI (158 people), with more severe cases in 2021 (107 people). The overall mortality was 14.6%, among those with severe NKVI, 28.7% died.

Conclusion. The most common clinical manifestations of NCVI were hyperthermia, severe asthenia, cough, shortness of breath, heaviness and pain in the chest. Among people with severe COVID-19, elderly people (58.4%) prevailed, as well as patients with diseases of the cardiovascular system (57.2%), diabetes mellitus (48.5%) and oncopathology (31.2%). In the presence of overweight and obesity, a severe course was observed in 65.1%.

Key words: COVID-19, Yakutia, clinical presentation, severe course, risk factors, body mass index, cardiovascular system, advanced age, mortality.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19-CORonaVirus Disease 2019), объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г., показала реальную угрозу распространения новых инфекционных болезней в глобальном масштабе [1, 2, 3].

Первый официально подтвержденный случай заболевания новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) в Российской Федерации был зарегистрирован 2 марта 2020 года [4]. По состоянию на 15.09.2022 г. в стране подтверждено 19 945 875 случаев COVID-19, умерло 379 547 человек, летальность составила 1,9% [5, 6, 7, 8].

В Республике Саха (Якутия) на 15 сентября 2022 года зарегистрировано 204 211 случаев заболевания НКВИ и 2131 случай смерти от COVID-19 (1,04%). Заболеваемость COVID-19 в Якутии за 2020 год составила 2531,0 случай на 100 тыс. нас. и 8196,9 в 2021 году. За 2021 год умерло 1375 человек с НКВИ, смертность составила 141,8 на 100 тыс. населения, за 2020 года – 39,0, что сопоставимо с показателями смертности на территории РФ и связано с циркуляцией определенных штаммов COVID-19 в период 2020-2021 гг. [9].

Обобщенные накопленные сведения и клинический опыт указывают на то, что пожилые пациенты и лица с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение могут быть подвержены высокому риску развития тяжелых форм заболевания COVID-19 [10].

Цель исследования: изучить клиническую картину и факторы риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы: исследование проводили в период с 2020 по 2021 гг. на базе кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова, а также на базе инфекционного отделения ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница».

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 404 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, находившихся на стационарном лечении с 19.05.2020 по 31.12.2020 гг. и с 01.04.2021 по 31.07.2021 гг.

Критерием включения в исследование явилось наличие характерной клинической картины и обнаружение в ПЦР РНК-SARS-Cov-2. **Критериями исключения** явились отсутствие вирусологического подтверждения НКВИ, детский возраст и нежелание пациента участвовать в исследовании.

В целом, за 2020-2021 гг. среди данной группы больных лица мужского пола составили 47% (190 чел.), женского – 53% (214 чел.). По возрасту лиц в возрасте от 18 до 44 лет было

22,8%, группа лиц в возрасте от 45 до 59 лет составила 36,3%, от 60 до 74 лет – 33,2%, 75-90 лет – 7,5% и пациентов старше 90 лет было 0,2%. По тяжести состояния обследуемых распределили на 2 группы: со среднетяжелым течением заболевания (246 чел. или 60,8%) и с тяжелым течением (158 чел. или 39,2%). По этнической принадлежности лица коренной национальности (якуты, эвенки, эвены) составили 76,6%, русские – 20,7%, лица других национальностей – 2,7%.

Анализировались клиническая картина, результаты клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Клиническое обследование пациентов проводилось в инфекционном отделении ГБУ РС (Я) «ЯРКБ» по методике, подразумевающей сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза, осмотра больных с фиксацией результатов по органам и системам. При установлении диагноза учитывали эпидемиологические, клинические, биохимические данные, серологические и молекулярно-биологические (проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2) маркеры новой коронавирусной инфекции COVID-19. Инструментальное обследование включало компьютерную томограмму органов грудной клетки. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на оборудовании и с помощью реактивов, имеющих необходимые регистрационные удостоверения и сертификаты.

Оценка тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 проводилась на основании текущих версий временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Обследования и манипуляции соответствовали положениям Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 2.7.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты исследований и обсуждение: У 404 больных с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (НКВИ) COVID-19» изучение эпидемиологического анамнеза показало, что в 2021 году доля «контакта на работе» была значительно ниже по сравнению с 2020 годом и увеличилась доля случаев с неустановленным местом контакта с инфицированным лицом ($p < 0,001$).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями среди пациентов в 2020 году явились заболевания сердечно-сосудистой системы (35,3%), артериальная гипертензия (30,7%) и сахарный диабет (21,5%). В 2021 году среди заболевших часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (61%), артериальная гипертензия (58,3%), ишемическая болезнь сердца (36,2%) и сахарный диабет (26%). Наличие сопутствующей патологии значимо увеличивало возникновение тяжелых форм НКВИ, что соответствует результатам других исследователей. Так, по данным работ Молочкова А.В., Каратеева Д.Е.,

Огневой Е.Ю. и др. показано, что наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9%, а нескольких до 24,8%. Среди конкретных состояний статистически значимо влияли на вероятность неблагоприятного исхода: сахарный диабет, морбидное ожирение, ИБС, АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, ХСН, аритмии, онкологические заболевания [11].

Пациенты, госпитализированные в 2020 году, имели больший индекс массы тела и высокую частоту избыточной массы тела с ожирением. Так, у 90,7% пациентов, наблюдаемых в 2020 году зафиксированы избыточная масса тела и ожирение (47,6% в 2021, $p < 0,001$). Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением за 2020-2021 гг. тяжелое течение новой коронавирусной инфекции наблюдалось у 103 пациентов (65,1%). Все это подтверждает данные о том, что одним из факторов неблагоприятного течения НКВИ с развитием критических состояний, в том числе смертельных исходов, является ожирение. По данным статьи авторов Tartof Sara, Qian Lei, Hong Vennis, в больнице Kaiser Permanente Southern California (США), где проведено исследование среди пациентов с избыточной массой тела, было показано, что ожирение в значительной степени связано с риском смерти у пациентов с COVID-19 и является фактором высокого риска тяжелого течения НКВИ в любом возрасте [12,13].

В 2021 году доля пациентов с тяжелым течением была несколько больше, чем в 2020 году, однако различия не достигали уровня статистически значимых (табл.1). По частоте неблагоприятных исходов по годам также не установлено статистически значимых различий.

Таблица 1.

Сравнение пациентов с НКВИ по тяжести состояния и исходам, 2020-2021 гг.

Категория	Годы				p
	2020		2021		
	n	%	n	%	
Тяжесть состояния:					
- средней степени тяжести	99	66,0	147	57,9	0,106
- тяжелое	51	34,0	107	42,1	
Исход					
- выписан	130	86,7	215	84,6	0,578
- умер	20	13,3	39	15,4	

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (Хи-квадрат Пирсона).

При анализе клинических проявлений на момент поступления в зависимости от периода госпитализации выявлены статистически значимые различия в частоте аносмии и головной боли, эти симптомы чаще отмечались у пациентов в 2020 году (табл.2). Общая слабость, кашель, одышка, чувство сдавления в груди, синдром диареи, чувство тошноты, тахикардия встречались с одинаковой частотой в обеих группах пациентов.

Таблица 2.

Клинические симптомы у больных COVID-19 при поступлении
в 2020 и 2021 гг., n (%)

Проявления	2020	2021	p
Аносмия	74 (49,3)	91 (35,8)	0,008*
Общая слабость	145 (96,7)	236 (92,9)	0,116
Кашель	121 (80,7)	212 (83,5)	0,475
Одышка	111 (74,0)	184 (72,4)	0,733
Чувство сдавления в груди	77 (51,3)	128 (50,4)	0,855
Головная боль	85 (56,7)	117 (46,1)	0,039*
Диарея	32 (21,3)	56 (22,0)	0,867
Тошнота	8 (5,3)	25 (9,8)	0,110
Тахикардия	51 (34,0)	66 (26,0)	0,086

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

В 2021 году статистически значимо чаще, чем в 2020 году, наблюдались 3 и 4 степень поражения легких по КТ органов грудной клетки (табл. 3). В 2021 году была также больше доля пациентов с отрицательной динамикой по картине КТ в периоде лечения в стационаре, несмотря на проводимую комплексную терапию.

Таблица 3.

Степень поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении и в динамике, n (%)

Оценка КТ	2020	2021	p
Оценка КТ ОГК при поступлении			
1 степень	40 (26,7)	69 (27,2)	0,013
2 степень	78 (52,0)	97 (38,2)	
3 степень	26 (17,3)	63 (24,8)	
4 степень	6 (4,0)	25 (9,8)	
Оценка КТ ОГК в динамике			
Без изменений	73 (49,7)	164 (64,6)	<0,001
Отрицательная	26 (17,7)	63 (24,8)	
Положительная	48 (32,7)	27 (10,6)	

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

При наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы чаще наблюдалось тяжелое течение инфекции, что представлено в табл.4. Тяжелое течение НКВИ у лиц с артериальной гипертензией встречалась в 2020 году в 54,3% случаев и в 2021 году у 59,5% больных, при ишемической болезни сердца это 52,9% и 59,8%, соответственно, сахарный диабет 2-го типа наблюдался в 2020 году у 36,4% пациентов и в 2021 году среди 54,5% госпитализированных лиц, бронхиальная астма у 50% и 51,7%.

Таблица 4.

Тяжесть течения НКВИ в зависимости от сопутствующих заболеваний, n (%)

Степень тяжести	2020			2021			2020-2021		
	нет	есть	p	нет	Есть	p	нет	есть	p
Сахарный диабет 2 типа									
средняя	78 (66,7)	21 (63,6)	0,746	117 (62,2)	30 (45,5)	0,018	195 (63,9)	51 (51,5)	0,028
тяжелая	39 (33,3)	12 (36,4)		71 (37,8)	36 (54,5)		110 (36,1)	48 (48,5)	
Гипотиреоз									
средняя	98 (65,8)	1 (100,0)	1	145 (59,4)	2 (20,0)	0,019	243 (61,8)	3 (27,3)	0,028
тяжелая	51 (34,2)	0 (0,0)		99 (40,6)	8 (80,0)		150 (38,2)	8 (72,7)	
Диффузный (эндемический) зоб									
средняя	99 (66,4)	0 (0,0)	0,340	141 (57,1)	6 (85,7)	0,244	240 (60,6)	6 (75,0)	0,490
тяжелая	50 (33,6)	1 (100,0)		106 (42,9)	1 (14,3)		156 (39,4)	2 (25,0)	
Заболевания сердечно-сосудистой системы									
средняя	74 (76,3)	25 (47,2)	<0,001	83 (83,8)	64 (41,3)	<0,001	157 (80,1)	89 (42,8)	<0,001
тяжелая	23 (23,7)	28 (52,8)		16 (16,2)	91 (58,7)		39 (19,9)	119 (57,2)	
Артериальная гипертензия									
средняя	78 (75,0)	21 (45,7)	<0,001	87 (82,1)	60 (40,5)	<0,001	165 (78,6)	81 (41,8)	<0,001
тяжелая	26 (25,0)	25 (54,3)		19 (17,9)	88 (59,5)		45 (21,4)	113 (58,2)	

Ишемическая болезнь сердца									
средняя	91 (68,4)	8 (47,1)	0,080	110 (67,9)	37 (40,2)	<0,001	201 (68,1)	45 (41,3)	<0,001
тяжелая	42 (31,6)	9 (52,9)		52 (32,1)	55 (59,8)		94 (31,9)	64 (58,7)	
Нарушение ритма сердца									
средняя	97 (66,0)	2 (66,7)	1	143 (61,6)	4 (18,2)	<0,001	240 (63,3)	6 (24,0)	<0,001
тяжелая	50 (34,0)	1 (33,3)		89 (38,4)	18 (81,8)		139 (36,7)	19 (76,0)	
Хронический вирусный гепатит									
средняя	91 (66,9)	8 (57,1)	0,556	125 (57,6)	22 (59,5)	0,833	216 (61,2)	30 (58,8)	0,746
тяжелая	45 (33,1)	6 (42,9)		92 (42,4)	15 (40,5)		137 (38,8)	21 (41,2)	
Бронхиальная астма									
средняя	98 (66,2)	1 (50,0)	1	133 (59,1)	14 (48,3)	0,266	231 (61,9)	15 (48,4)	0,138
тяжелая	50 (33,8)	1 (50,0)		92 (40,9)	15 (51,7)		142 (38,1)	16 (51,6)	
Хронический бронхит									
средняя	87 (65,9)	12 (66,7)	0,949	124 (58,8)	23 (53,5)	0,523	211 (61,5)	35 (57,4)	0,542
тяжелая	45 (34,1)	6 (33,3)		87 (41,2)	20 (46,5)		132 (38,5)	26 (42,6)	
Онкологические заболевания									
средняя	91 (65,9)	8 (66,7)	1	138 (59,0)	9 (45,0)	0,224	229 (61,6)	17 (53,1)	0,348
тяжелая	47 (34,1)	4 (33,3)		96 (41,0)	11 (55,0)		143 (38,4)	15 (46,9)	

Примечание: р – достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

Общее количество умерших за наблюдаемый период равно 59 чел., что составило 14,6% от общего количества лиц, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Основными причинами смерти пациентов являлся острый респираторный дистресс-синдром, в 2020 году среди умерших у 70% он явился причиной летального исхода, а в 2021 наблюдался у 71,7%. От прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности умерло 65% и 61,5%, по причине отека головного мозга – 40% и 33,3%, соответственно. В 2020 году 35% от всех умерших и 33,5% в 2021 году умерли от синдрома полиорганной недостаточности. Среди умерших мужчин было 25 чел., женщин – 34 чел., у 51 (86,4%) больных возраст был старше 60 лет.

Накопление знаний и дальнейшее изучение клинического течения COVID-19 и его исходов, в том числе у лиц с коморбидной патологией, необходимо для усовершенствования лечебной тактики и улучшения прогноза заболевания.

Выводы: Наиболее частыми клиническими проявлениями НКВИ являлись гипертермия, выраженная астения, кашель, одышка, тяжесть и боли в грудной клетке. При тяжелом течении COVID-19 преобладали люди пожилого возраста (58,4%), а также пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (57,2%), сахарным диабетом (48,5%) и онкопатологией (31,2%). При наличии избыточной массы тела и ожирения тяжелое течение наблюдалось в 65,1%.

Летальность от COVID-19 зависела от возраста – 86,4% умерших были старше 60 лет, это 90% в 2020 г. и 85% в 2021 г. Наличие сопутствующих заболеваний выявлено чаще среди умерших от НКВИ лиц.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Ильина Н.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Слепцова С.С. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Климова Т.М. – 10% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Слепцов С.С. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Бугаева Т.Т. – 10% (анализ литературы по теме исследования).

Список литературы:

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020. 10(2). 87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>.
2. Centers for Disease Control Prevention. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. January 27, 2020; Accessed: January 27, 2020.
3. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans, 2016. 46. 2347–2355.
4. Пшеничная Н.Ю. COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. 1. 6-13.
5. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19. Сахарный диабет. 2020. 23(3). 229–234. <https://doi.org/10.14341/DM12485>.
6. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. 17(4). 14-22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020. 395. 507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. 395(10223). 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Ильина Н.А., Слепцова С.С., Дьячковская П.С., Слепцов С.С. Предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия). Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. Номер 2022. 2. <https://science-education.ru/article/view?id=31631> DOI: 10.17513/spno.31631
10. Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. 12(2). 31–56, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56>.
11. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. Альманах клинической медицины. 2020. 48(S1). S1–10. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
12. Rajgor D.D., Lee M.H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. Lancet Infect. Dis. 2020. 20(7). 776-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9

13. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. 2020. 142(1). 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.

References

1. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. Archives of Internal Medicine. 2020. 10(2). 87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>. in Russian.
2. Centers for Disease Control Prevention. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. January 27, 2020; Accessed: January 27, 2020.
3. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. 2016. 46. 2347–2355
4. Pshenichnaya N.Yu. COVID-19 - new global threat to humanity. Epidemiology and infectious diseases. Topical issues. 2020. 1. 6-13. in Russian.
5. Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Sklyanik I.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in patients with COVID-19. Diabetes. 2020. 23(3). 229-234. <https://doi.org/10.14341/DM12485>. in Russian.
6. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Cardiovascular complications of COVID-19. Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2020. 17(4). 14-22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>. in Russian.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020. 395. 507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. 395(10223). 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Ilina N.A., Sleptsova S.S., Dyachkovskaya P.S., Sleptsov S.S. Predictors of the severity of the course of a new coronavirus infection COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia). Modern problems of science and education. Medical Sciences. Number 2022. 2. <https://science-education.ru/article/view?id=31631>. DOI: 10.17513/spno.31631. in Russian.
10. Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Boeva E.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infection COVID-19. Treatment and prevention // HIV infection and immunosuppression. 2020. 12(2). 31-56, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56>. in Russian.
11. Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., Zulkarnaev A.B., Luchikhina E.L., Makarova I.V., Semenov D.Yu. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: the results of observation of 13585 patients who were hospitalized in hospitals in the Moscow region. Almanac of Clinical Medicine. 2020. 48(S1). S1-10. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040. in Russian.
12. Rajgor D.D., Lee M.H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. Lancet Infect. Dis. 2020. 20(7). 776-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9.
13. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. 2020. 142(1): 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_64
УДК 616.98:578.834.1-036.865(571.53)

Каретникова В.М., Петрунко И.Л.

ВКЛАД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОКАЗАТЕЛИ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д.100

С марта 2020 г. в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 неоднократно изменялись нормативные документы 2020-2022 гг. Все это отразилось на показателях временной нетрудоспособности при COVID-19.

Цель исследования: изучить влияние COVID-19 на показатели временной нетрудоспособности в Иркутской области.

Материалы и методы. Проанализирована форма федерального статистического наблюдения № 16–ВН (годовая) «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» за 2020-2021 гг. в Иркутской области. Произведен расчет показателей числа случаев и дней на 100 работающих, а также средней длительности случая временной нетрудоспособности как по карантину, так и по заболеванию COVID-19. Представлены изменения нормативных документов по экспертизе временной нетрудоспособности при новой коронавирусной инфекции и частные случаи оформления листов нетрудоспособности.

Результаты. За 2021 г. в Иркутской области число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих в связи с COVID-19 возросло на 48,2% в сравнении с предыдущим годом. Чаще, чем новая коронавирусная инфекция в качестве причины временной нетрудоспособности, диагностировались в анализируемые годы только заболевания органов дыхания, ОРВИ, случаи ухода за больным. Также на 60,1% увеличилась в 2021 г. средняя продолжительность случая временной нетрудоспособности в связи с новой коронавирусной инфекцией. Доля числа случаев временной нетрудоспособности в связи с карантином по поводу COVID-19 впервые составила 8,1% в 2020 г., затем уменьшилась вдвое в 2021 г.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция обусловила значимый вклад в формирование числа случаев временной нетрудоспособности за период 2020-2021 гг. и вошла в первую десятку причин с наибольшей продолжительностью случая. Пандемия привела как к росту числа случаев временной нетрудоспособности, так и к удлинению их продолжительности в 2021 г. на территории Иркутской области.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, экспертиза временной нетрудоспособности, показатели временной нетрудоспособности, листок нетрудоспособности.

Karetnikova V.M., Petrunko I.L.

THE CONTRIBUTION OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION TO THE INDICATORS OF TEMPORARY DISABILITY IN THE IRKUTSK REGION

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 100 Yubileyniy, Irkutsk, Russia, 664049

Since March 2020, in connection with the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19, the regulatory documents for 2020-2022 have been repeatedly changed. All this was reflected in the rates of temporary disability with COVID-19.

The aim of the research to study the impact of COVID-19 on temporary disability rates in the Irkutsk region.

Materials and methods. Information about the causes of temporary disability, presented in the approved form No. 16-V was analyzed.

Results. The duration of one case of quarantine was predetermined by the period of disability rates during quarantine amounted to 7.9% of all cases in 2020 and 4.4% in 2021. The share of the number of days released from work due to quarantine was 8.1% in 2020, and in 2021 it almost halved. The increase in the number in cases of temporary disability per 100 employees due to COVID-19 was 48.2%. Compared to the previous year In 2021, in the Irkutsk region. The share of COVID-19 in the nosological structure of days of temporary

disability increased from 17.1% to 23.1% per 100 employees. In terms of the frequency of cases per 100 employees, only respiratory diseases, acute respiratory infections, cases of patient care were ahead of the coronavirus infection (as in the entire Russian Federation).

Conclusions: *The new coronavirus infection entered the top ten causes with the longest case duration. The high contagiousness led to an increase in the number of cases of temporary disability in 2021 and a lengthening of their duration in the Irkutsk region.*

Keywords: *new coronavirus infection, examination of temporary disability, indicators of temporary disability, cases of temporary disability; examination defects, certificate of incapacity for work.*

С марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19, что привело к редактированию соответствующих нормативно-правовых актов с целью проведения экспертизы временной нетрудоспособности [1]. Высокая контагиозность и массовость заболеваний обусловила необходимость формирования листов нетрудоспособности на период изоляции всем контактным с больными COVID-19 лицам, так как только листок нетрудоспособности обосновывает освобождение от работы застрахованных лиц по уважительной причине и является обоснованием начисления пособия.

Как указано в статье 59 ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» листок нетрудоспособности формируется лечащим врачом в результате проводимой им экспертизы временной нетрудоспособности в связи с заболеваниями, травмами, отравлениями и иными состояниями, связанными с временной потерей трудоспособности, лечением в санаторно-курортных организациях, при необходимости ухода за больным членом семьи, в связи с карантином, на время протезирования в стационарных условиях, в связи с беременностью и родами, при усыновлении ребенка проводится в целях определения способности работника осуществлять трудовую деятельность, необходимости и сроков временного или постоянного перевода работника по состоянию здоровья на другую работу, а также принятия решения о направлении гражданина на медико-социальную экспертизу. Анализ временной нетрудоспособности осуществляется по следующим показателям: число случаев, дней на 100 работающих, средняя длительность случая в связи с разными классами заболеваний и совокупно.

Хотя с марта 2022 г. листок по карантину при новой коронавирусной инфекции уже не формируется, но ситуация может повториться, в том числе по другим контагиозным заболеваниям (например, кори). Приказ Минздрава РФ, регламентирующий порядок формирования листка нетрудоспособности, в течение пандемии COVID-19 сменился дважды. С ростом заболеваемости проводилось быстрое перепрофилирование медицинских организаций, отделений, обучение на краткосрочных курсах повышения квалификации врачей по вопросам профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, и, в свою очередь, выявилось немало сложностей в осуществлении экспертизы временной нетрудоспособности и оформлении документов. Порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности регулировался в 2021 г. Приказом Минздрава России № 925н от 01.09.2020г., а с 1 января 2022 г. – новым документом [2, 3]. Не исследован вклад нового инфекционного заболевания в структуру показателей временной нетрудоспособности региона и сравнение с аналогичными на других территориях. По показателям временной нетрудоспособности в связи с карантином литературных данных не имеется.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящей работы было изучить влияние COVID-19 на показатели временной нетрудоспособности в Иркутской области.

Согласно данным литературы, средняя продолжительность случая временной нетрудоспособности при ОРВИ до развития пандемии была 6-10 дней [4, 5], а временная нетрудоспособность, обусловленная гриппом в 2007-2017 гг. в г. Москве составляла в среднем 8,3 дня (мужчины) и 8,9 дней (женщины) [6]. Общероссийские показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности по итогам 2021 г. [7] приведены за 2019 г. с уточнением, что в 2020 г. большое влияние на них оказала новая коронавирусная инфекция, что не позволяет напрямую сравнивать их с допандемийными итогами. Также в настоящее время нет возможности соотнести наши данные с показателями временной нетрудоспособности в других

регионах страны: в статистическом сборнике РФ [8] не представлены отдельно показатели по коронавирусной инфекции. В публикациях найдены только выборочные сведения по заболеваемости с временной утратой трудоспособности при новой коронавирусной инфекции у отдельных категорий пациентов, например, среди медицинских работников Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы [9]. Интерес зарубежных исследователей в отношении социальных ущербов от данной болезни представлен только оценкой её влияния на уровень безработицы и убыль трудоспособного населения [10, 11, 12], что также не позволяет сравнить изучаемые нами показатели.

Материалы и методы. Временная нетрудоспособность при COVID-19 в Иркутской области за 2020-2021 гг. проанализирована по форме федерального статистического наблюдения № 16-ВН (годовая) «Сведения о причинах временной нетрудоспособности», утвержденной соответствующими приказами Росстата и Министерства здравоохранения России [13, 14]. Показатели на 100 работающих были рассчитаны в случаях и днях, сравнены в зависимости от причин (заболевание или карантин).

Результаты и обсуждение. Мы проанализировали вклад карантина в связи с новой коронавирусной инфекцией в структуру временной нетрудоспособности в Иркутской области за прошедшие два года текущей пандемии. Конечно, продолжительность одного случая карантина была предопределена периодом изоляции согласно предписаниям главного санитарного врача. Но, доля от всех случаев временной нетрудоспособности при карантине составила 7,9% в 2020 году и 4,4% – в 2021 г. А вклад числа дней временной нетрудоспособности на 100 работающих в связи с карантином равнялся 8,1% от всех в 2020 г., а в 2021 г. снизился почти вдвое (до 4,5%) (табл. 1). Из представленных в таблице 1 данных видно, что до начала пандемии COVID-19 освобождения от работы в связи с карантином случались крайне редко и не во всех районах нашей области (только в двух), а значит и не оказывали существенного влияния на общие показатели временной нетрудоспособности.

Таблица 1.

Показатели временной нетрудоспособности в связи с карантином по новой коронавирусной инфекцией в Иркутской области за период 2019-2021 гг.

	Дни освобождения от работы в связи с карантином на 100 работающих	Дни освобождения по всем причинам на 100 работающих	Случаи в связи с карантином на 100 работающих	Случаи на 100 работающих от всех причин
2019 г.	0,27	774,53	0,04	69,69
2020 г.	80,23	985,63	6,33	80,26
2021 г.	53,79	1184,12	4,44	100,85

В отличие от карантина по поводу новой коронавирусной инфекции, показатели временной нетрудоспособности в связи с самой болезнью выросли в 2021 г. в сравнении с 2020 г. За 2020-2021 гг. число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих в связи с COVID-19 уступала по частоте только болезням органов дыхания и острым респираторным вирусным инфекциям. А по числу случаев на 100 работающих она была на 4 месте среди всех причин (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели временной нетрудоспособности на 100 работающих при COVID-19 в Иркутской области

	Число дней на 100 работающих				Число случаев на 100 работающих				
	Болезни органов дыхания	ОРВИ	COVID-19	Все нозологии	Болезни органов дыхания	ОРВИ	Уход за больным	COVID-19	Все нозологии
2020	264,27	195,32	138,05	805,67	26,98	21,27	12,66	7,38	61,28
2021	319,35	254,66	229,60	993,00	31,41	26,03	17,25	15,32	79,16

Продолжительность одного случая временной нетрудоспособности при новой коронавирусной инфекции в 2020 г. в регионе в среднем составляла 18,71 день (9 место в рейтинге длительности), а в 2021 г. – 14,99 дней (10 место). Более продолжительными были средние показатели при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях, туберкулезе, новообразованиях, в том числе злокачественных, психических расстройствах, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваниях, врожденных аномалиях, травмах, не считая дородовый и послеродовый отпуска (табл. 3).

Таблица 3.

Средняя длительность случая временной нетрудоспособности (в днях) при заболеваниях с наибольшими показателями

	ИиПБ	ТБЗ	НО	ЗНО	ПсР	ИБС	ЦВЗ	ВА	Травмы	COVID-19	Все нозологии
2020	28,76	197,70	21,63	26,29	19,63	20,54	19,82	16,38	22,18	18,71	13,15
2021	24,81	180,96	19,49	24,74	19,50	19,51	18,51	18,14	17,66	14,99	12,54

Примечание: ИиПБ – инфекционные и паразитарные болезни, ТБЗ – туберкулез, НО – новообразования, ЗНО – злокачественные новообразования, ПсР – психические расстройства, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ВА – врожденные аномалии, включая пороки развития, деформации и хромосомные нарушения.

Порядок осуществления экспертизы временной нетрудоспособности регулируется законодательно. Появление и распространение новой коронавирусной инфекции потребовало внесения изменений в перечень заболеваний, представляющих угрозу для окружающих (согласно Постановлению Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N715) [15]; а также способствовало развитию и организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Это нашло отражение сначала в Приказе Минздрава России от 01.09.2020г. № 925н (был впервые расширен раздел, касающийся карантина, за счет включения в него правил выдачи, формирования листка нетрудоспособности при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих) [2], а затем сохранено и в действующем Порядке [3], вступившем в силу 1 января 2022 г. Особенности организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, устанавливаются Правительством Российской Федерации, предписаны Постановлением Правительства Российской Федерации от 2 июля 2020 г. № 973 «Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [16]. В исходной редакции указанного документа формирование листка нетрудоспособности с применением телемедицинских технологий при угрозе распространения заболеваний допускалось в случае, если он не был выдан (или сформирован с письменного согласия гражданина в форме электронного документа) на очном приеме врача (осмотре, консультации). Однако 2 февраля 2022 г. появились и вступили в силу с момента опубликования изменения в Постановлении Правительства Российской Федерации от 2 июля 2020 г. № 973 [16], регламентирующие формирование листка нетрудоспособности в виде электронного документа дистанционным способом, в порядке, установленном Министерством здравоохранения Российской Федерации. Временный порядок организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 был разработан и утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. № 198н [17]. Указанный выше документ за время своего действия претерпел наиболее значимые изменения в сфере экспертизы временной нетрудоспособности по условиям и порядку выдачи листов нетрудоспособности контактным с больными COVID-19 лицам.

Хронологически с начала пандемии карантинные мероприятия касались всех граждан, приезжающих из стран, где уже были выявлены случаи новой коронавирусной инфекции, а период изоляции составлял 14 календарных дней в соответствии с предписанием, направленным в медицинские организации специалистами Территориальных органов

федеральных органов исполнительной власти, уполномоченных на осуществление федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора) по результатам проведения мероприятий в эпидемических очагах. Правила выдачи листка нетрудоспособности по карантину контактным лицам претерпели изменения с января 2022 г. в связи с новой редакцией Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 22 мая 2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции» (редакция от 26.01.2022 г.) [18, 19], которая предписывала только 7-дневный карантин для контактных лиц. В период с 6 февраля 2022 г. карантинные мероприятия по COVID-19 для контактных лиц были отменены Постановлением Главного государственного санитарного врача России от 4 февраля 2022 г. № 4 [19], Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. N 198н (действовал до 1 января 2023 г.) [17]. В интервале 2 февраля - 15 марта 2022 г. правила формирования листка нетрудоспособности заболевшим ОРВИ, гриппом и новой коронавирусной инфекцией гражданам разрешали при легком течении формировать дистанционно документы о временной нетрудоспособности (включая справку учащимся) на период 7 дней. После 15 марта все пункты соответствующих нормативных документов, касающиеся дистанционного формирования листов нетрудоспособности, были признаны недействующими.

Практикующие врачи перепрофилированных для лечения COVID-19 медицинских организаций столкнулись со следующими проблемами формирования листов нетрудоспособности: часть пациентов поступала в стационар, имея «открытый» листок нетрудоспособности по карантину, за период которого у пациента появлялись симптомы и новая коронавирусная инфекция подтверждалась методом полимеразной цепной реакции на наличие возбудителя или на наличие антигена возбудителя COVID-19. Особенностью оформления листка нетрудоспособности по карантину является проставление кода «03» в ячейках поля «Причина нетрудоспособности» и соответствие периода освобождения от работы срокам изоляции и временного отстранения от работы [3]. Если за указанный период заболевание не развивалось, то пациенту листок нетрудоспособности был закрыт «к труду». В случае появления симптомов заболевания лечащему врачу в соответствии с пунктами 12, 14, 20 Порядка [3] необходимо было открыть новый листок нетрудоспособности с кодом «01» в ячейках поля «Причина нетрудоспособности» и продлевать его согласно п. 22 по решению врачебной комиссии не реже, чем каждые 15 дней на срок не более 10 месяцев, а при неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе – на 4 месяца максимально.

Представленный ниже клинический случай описывает нюансы продления листка нетрудоспособности при направлении пациента в другую медицинскую организацию (из инфекционного стационара при получении отрицательного результата на COVID-19 в терапевтический стационар) для долечивания. У пациента в терапевтическом отделении вновь появилась лихорадка, при обследовании снова был получен положительный результат на наличие возбудителя (антигена возбудителя) COVID-19 и его повторно направили в «ковидный» стационар. Вопросы оформления листка нетрудоспособности были решены следующим образом: так как каждый этап лечения является продолжением одного и того же страхового случая, первичный листок формируется в день выписки из инфекционного отделения, код причины указывается «01» (заболевание); в графе «Иное» проставляется код «31» (продолжает болеть) и далее продолжение с теми же кодами за свой период лечения оформляет терапевтическое отделение до дня перевода обратно в «ковидный» стационар, где так же листок будет продлен по тем же самым правилам. Представленный алгоритм оформления ранее сформированного (выданного) листка нетрудоспособности соответствует правилам Пункта 13 Порядка [3]: при продолжении срока временной нетрудоспособности гражданина медицинской организацией (структурным подразделением медицинской организацией), в которую он был направлен (обратился) за оказанием медицинской помощи, формируется (выдается) листок нетрудоспособности, являющийся продлением ранее сформированного (выданного) листка нетрудоспособности. Этот же пункт «дает» возможность закрывать листок нетрудоспособности другой медицинской организации

(другому структурному подразделению медицинской организации), в которую гражданин был направлен (обратился) за оказанием медицинской помощи

Заключение. Таким образом, порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности в нашей стране за 2020-2021 гг. в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции претерпел изменения путем неоднократного редактирования соответствующих законодательных актов. Лечащие врачи разных клинических специальностей своевременно внедряли в свою клиничко-экспертную практику вновь утвержденные нормы права. Новая коронавирусная инфекция вошла в Иркутской области в первую десятку причин с наибольшей продолжительностью случая временной нетрудоспособности и привела к росту числа случаев; а карантин обусловил 7,9% случаев в 2020 г. со снижением почти вдвое в динамике за 2021 г. Однако, сравнить показатели временной нетрудоспособности в связи с новой коронавирусной инфекцией с российскими и аналогичными в других территориях страны не представляется возможным, т.к. в статистический отчет «Здравоохранение России» они не включены. Дальнейшее изучение показателей временной нетрудоспособности вследствие COVID-19 представляет несомненный интерес, поэтому считаем целесообразным включение в статистический отчет РФ «Здравоохранение России» в раздел 2.2. «Причины временной нетрудоспособности» отдельно выделенных, как при гриппе, данных по новой коронавирусной инфекции и карантине при ней.

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Каретникова В.М – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Список литературы:

1. WHO Director-General's opening remarks at the Mission briefing on COVID-19 - 12 March 2020. - World Health Organization, 2020. – [Electronic source] Available at: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19-12-march-2020 world_report report (reference date 03.06.2021)
2. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка выдачи и оформления листков нетрудоспособности, включая порядок формирования листков нетрудоспособности в форме электронного документа: приказ от 1 сентября 2020 г. N 925н (зарегистрирован Минюстом РФ 14 сентября 2020 г., № 59812).
3. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении Условий и порядка формирования листков нетрудоспособности в форме электронного документа и выдачи листков нетрудоспособности в форме документа на бумажном носителе в случаях, установленных законодательством Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 ноября 2021 г. N 1089н
4. Селькова Е.П., Калюжин Е.П. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2015. 236с.
5. Озеров В. Г. Котова Ю. А., Красноруцкая О. Н. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности на территории восьми врачебных участков БУЗ ВО ГКП №8 за 1квартал 2016 года. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. 66. 232–236

6. Жигарловский Б.А. Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2019. 24 с.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021. 117-119
8. Здравоохранение в России. 2021. Стат.сб. Росстат. 2021. 31-31
9. Вечорко В.И., Кицул И.С., Захарова Е.Г., Борова Е.В. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности сотрудников медицинской организации при новой коронавирусной инфекции. Здравоохранение Российской Федерации. 2021. 65(1). 5-11
10. Nicola M., Alsafi Z., Sohrabi C. et al The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020. 78. 185-193.
11. Ceylan R.F., Ozkan B., Mulazimogullari E. Historical evidence for economic effects of COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020. 21(6). 817-823.
12. Autrán-Gómez AM, Favorito LA .The Social, Economic and Sanitary Impact of COVID-19 Pandemic. *Int Braz J Urol.* 2020. 46(suppl.1). 3-5.
13. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении номенклатуры медицинских организаций: приказ от 6 августа 2013 года N 529н Федеральная служба государственной статистики. Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья: приказ от 27 декабря 2022 г. N 985.
14. Российская Федерация. Росстат. Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения: приказ от 25.12.2014 N 723 (ред. от 30.12.2015)
15. Российская Федерация. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N715 "Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих"
16. Российская Федерация. Постановление Правительства РФ от 2 июля 2020 г. N 973 "Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих"
17. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19: приказ от 19.03.2020 №198н
18. Российская Федерация. Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 22 мая 2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции» (редакция от 26.01.2022) зарегистрировано в Минюсте РФ 26 мая 2020 г. № 58465).
19. Российская Федерация. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 4 февраля 2022 г. N 4"О внесении изменений в санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 N 15" (зарегистрировано в Минюсте РФ 4 февраля 2022 г. № 67165).

References

1. WHO Director-General's opening remarks at the Mission briefing on COVID-19 - 12 March 2020. - World Health Organization, 2020. — [Electronic source] Available at: [www.who.int > https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19-12-march-2020](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19-12-march-2020) world_report report (reference date

03.06.2021)

2. Russian Federation. Ministry of Health. On approval of the procedure for issuing certificates of incapacity for work, including the procedure for the formation of certificates of incapacity for work in the form of an electronic document: order of September 1, 2020 N 925n. in Russian.
3. Russian Federation. Ministry of Health. On approval of the Conditions and procedure for the formation of certificates of incapacity for work in the form of an electronic document and the issuance of certificates for incapacity for work in the form of a document on paper in cases established by the legislation of the Russian Federation: order of November 23, 2021 N 1089 n. in Russian.
4. Selkova E. P. ORVI and influenza. To help the practitioner. Moscow : "Publishing House "Medical Information Agency", 2015. 236 p. . in Russian.
5. Ozerov V.G., Kotova Yu.A., Krasnorutskaya O.N. Analysis of morbidity with temporary disability in the territory of eight medical districts of the BUZ VO GKP No8 for the 1st quarter of 2016. Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region. 2016. 66. 232–236. in Russian.
6. Zhigarlovsky B.A. Epidemiological characteristics and optimization of epidemiological surveillance for influenza and SARS. Abstract dis. cand. med. sciences. Moscow, 2019. 24 p. .in Russian.
7. Russian Federation Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report 2021: 117-119. in Russian.
8. Health care in Russia. 2021. Rosstat. 2021. 31. in Russian.
9. Vechorko V.I., Kitsul I.S., Zakharova E.G., Borovova E.V. Morbidity with a temporary disability of employees of medical institutions under a new coronavirus infection. Health care of the Russian Federation. 2021. 65(1). 5-11 <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-1-5-11>. in Russian.
10. Nicola M., Alsafi Z., Sohrabi C. et al The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. Int J Surg. 2020. 78. 185-193.
11. Ceylan R.F., Ozkan B., Mulazimogullari E. Historical evidence for economic effects of COVID-19. Eur J Health Econ. 2020. 21(6). 817-823.
12. Autrán-Gómez AM, Favorito LA .The Social, Economic and Sanitary Impact of COVID-19 Pandemic. Int Braz J Urol. 2020. 46(suppl.1). 3-5.
13. Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. On approval of the nomenclature of medical organizations: order from August 6, 2013 N 529n. in Russian.
14. Russian Federation. Federal state statistics service. On approval of statistical tools for the organization by the Ministry of Health of the Russian Federation of federal statistical monitoring in the field of healthcare: order of December 25, 2014 N 723. in Russian.
15. Russian Federation. Government. On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: resolution of December 01, 2004 № 715. in Russian.
16. Russian Federation. Government. On the features of the organization of medical care in the event of a threat of the spread of diseases that pose a danger to others: resolution of June, 02 2020 № 973. in Russian.
17. Russian Federation. Ministry of Health. On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19: order of March 19, 2020 of N 198n. in Russian.
18. Russian Federation. Chief State Sanitary Doctor. On approval of the sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3597-20 "Prevention of a new coronavirus infection: resolution of May, 22 2020 №15. in Russian.
19. Russian Federation. Chief State Sanitary Doctor. On amendments to the sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3597-20 "Prevention of a new coronavirus infection (COVID-19)": resolution of February, 4 2022 № 4. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_72

УДК 616-006: 614.2

^{1,2} Мацеха Е.П., ² Каюкова Е.В., ¹ Кряжева О.И., ¹ Степанова Н.В., ¹ Матвеева О.А.РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ¹Государственное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой
онкологический диспансер», 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, 104;²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Злокачественные опухоли (ЗНО) у детей являются редкими заболеваниями. Актуальность детской онкологии определяется высоким уровнем смертности. Данные онкологической заболеваемости детей противоречивы в разных субъектах Российской Федерации, публикуются в основном по отдельным лечебным учреждениям или исследовательским группам.

Цель исследования. Изучить уровень и структуру заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей Забайкальского края в возрасте от 0 до 15 лет за период с 1996 по 2020 гг.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный (1996-2005 гг.) и проспективный (2006-2020 гг.) анализ данных регионального педиатрического канцер-регистра. Статистическая обработка проводилась с использованием «Excel 2013».

Результаты. Показатель онкологической заболеваемости у детей в возрасте от 0 до 15 лет за период 1996 – 2020 гг. варьировал от 7,5 до 14,5 на 100 тыс. детского населения от 0 до 15 лет, за проспективный период регистрации (2006-2020 гг.) – от 9,3 до 20,4 на 100 тыс. детского населения. На первом месте среди нозологических форм ЗНО в структуре заболеваемости находятся лейкомии – 32,4% (3,9 на 100 тыс. детского населения), на втором месте – злокачественные опухоли ЦНС – 20,8% (2,5 на 100 тыс. детского населения), третье место занимают злокачественные лимфомы – 12% (1,4 на 100 тыс. детского населения), далее следует нейробластома – 6,6% (1,0 на 100 тыс. детского населения), ЗНО почек – 6,6% (0,8 на 100 тыс. детского населения), ЗНО костей – 5% (0,6 на 100 тыс. детского населения), ЗНО мягких тканей – 4,2% (0,5 на 100 тыс. детского населения), ретинобластома – 3,4% (0,4 на 100 тыс. детского населения). Мальчики болеют ЗНО чаще, чем девочки в соотношении 1,27:1.

Заключение. Для корректного анализа эпидемиологических данных для таких редких заболеваний как ЗНО у детей, на относительно небольшой популяции Забайкальского края, требуется накопление данных за очень длительный период времени. Структура ЗНО в детском возрасте в Забайкальском крае соответствует российским и мировым данным.

Ключевые слова. Дети, злокачественные новообразования, заболеваемость, эпидемиология, Забайкальский край.

^{1,2} Matsekha E.P., ² Kajukova E.V., ¹ Kryazheva O.I., ¹ Stepanova N.V., ¹ Matveeva O.A.THE REGIONAL FEATURES OF ONCOLOGICAL INCIDENCE IN CHILDREN
OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY¹Trans-Baikal Regional Oncology Center, 104 Leningradskaya str., Chita, 672027;²Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, 672000

Tumors in children are characterized by a high mortality rate. The data of oncological incidence in children are contradictory in different regions of the Russian Federation, it are published individual medical institutions or research groups.

Purpose of the study. To study the structure and the incidence of malignant neoplasms (MN) in children of the Trans-Baikal Territory aged 0 to 15 years for the period from 1996 to 2020.

Materials and methods of research. A retrospective and prospective analysis of the data of the regional pediatrics cancer registry for the period 1996-2020 were carried out. Statistical processing was performed using "Excel 2013".

Results. The oncological incidence in children aged 0 to 15 years ranged from 7.5 to 14.5 per 100 000 children population for the period 1996 - 2020, for the prospective registration period (2006-2020) - from 9.3 to 20.4

per 100 000 children population. The incidence of the malignant neoplasms among children for the prospective period 2006-2020 was 14 per 100 thousands children population. In the first place among the malignant neoplasms is leukemia – 32,4 % (3,9 per 100 thousands children population), the second place is the neoplasms of the CNS – 20,8% (2,5 per 100 thousands children population), the third place is malignant lymphomas – 12% (1,4 per 100 thousands children population), the fourth place is the neuroblastoma 6,6% (1,0 per 100 thousands children population) and malignant neoplasms of the kidneys – 6,6% (0,8 per 100 thousands children population). Boys get sick with cancer more often than girls in a ratio of 1.27:1.

Conclusions. The accumulation of oncological incidence in children for the very long period of time is required for the correct analysis of epidemiological data. The structure of malignant neoplasms in childhood in the Trans-Baikal Territory corresponds to Russian and world data.

Keywords. Children, malignant neoplasms, morbidity, epidemiology, Trans-Baikal Territory.

Злокачественные новообразования (ЗНО) детского возраста являются серьезной проблемой в педиатрии и в медицине в целом, что обусловлено тяжестью патологии и высокой смертностью. За последние 50 лет наблюдается увеличение показателя онкологической заболеваемости у детей. Связано это как с улучшением диагностики и регистрации детей с ЗНО, так и с влиянием образа жизни и окружающей среды [1]. Благодаря высокоспецифичным методам диагностики и мультимодальной стратегии терапии в последние десятилетия достигнуто значительное увеличение вероятности излечения детей с ЗНО [2]. Тем не менее, ЗНО являются второй по частоте причиной смерти детей в развитых странах [2], оставаясь серьезной проблемой как с точки зрения системы онкологической помощи и здравоохранения в целом, так и для самих детей и их семей.

Для мониторинга оказания онкологической помощи детям важную роль играют эпидемиологические исследования, позволяющие оценить эффективность проведения организационных, профилактических, диагностических и лечебных мероприятий детям с ЗНО.

Важное значение в изучении эпидемиологии ЗНО у детей имеют национальные и региональные канцер-регистры, представляющие собой базу данных онкологических больных всех возрастов [3, 4].

Ряд проектов позволяет анализировать объединенные данные канцер-регистров – это такие проекты как SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results — течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований), ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System — Автоматизированная информационная система по учету злокачественных новообразований у детей), EURO CARE (European cancer registry-based study of cancer patient's survival and care — проект по выживаемости онкологических больных в Европе) и ряд других [5].

Показатель онкологической заболеваемости является одним из основных оцениваемых критериев в онкоэпидемиологии ЗНО. Для сравнения уровней онкологической заболеваемости в регионах за различные периоды времени необходима стандартная классификация опухолей. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для классификации детских опухолей должны использоваться не топографические (C00–C97) коды Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра, а морфологические коды ICD-O (Международной классификация онкологических болезней), в соответствии с которыми разработана Международная классификация опухолей у детей (ICCC) [6].

По данным мировых регистров в структуре заболеваемости детей гемобластозы (ГБ) (лейкозы и лимфомы) составляют 45,5% от всех ЗНО (в т.ч. острый лимфобластный лейкоз 26,7%, острый миелоидный лейкоз 4,6%, лимфома Ходжкина 4,8%, неходжкинские лимфомы 6,5%). Опухоли центральной нервной системы (ОЦНС) составляют 22% ЗНО у детей; нейробластома и ретинобластома (РБ) составляют 7,4 и 2,3%, соответственно; опухоли почки – 5,6%, опухоли печени – 1,1%, саркомы костей – 4,5%, саркомы мягких тканей (СМТ) – 5,9%, герминогенные опухоли – 2,9%, эпителиальные опухоли – 1,6%. Общая заболеваемость злокачественными новообразованиями в развитых странах составляет 16,5-18,0 на 100 тыс.

детского населения в возрасте до 15 лет; возрастной пик приходится на детей первого года жизни (23,0-24,0 на 100 тыс.) [1, 7, 8].

ЗНО – редкие заболевания у детей, поэтому анализ эпидемиологических показателей требует накопления данных за длительный период времени. Хотя во многих регионах России действуют территориальные канцер-регистры, данные популяционной заболеваемости и выживаемости детей, заболевших ЗНО, недостаточны и противоречивы в разных субъектах Российской Федерации, публикуются, в основном, по отдельным медицинским организациям или исследовательским группам [9, 10].

В России отмечаются эпидемиологические показатели, сходные с данными крупнейших канцер-регистров мира. В 2020 г. в РФ «грубый» показатель онкологической заболеваемости у детей до 15 лет составил 12,3 на 100 тыс. детского населения. Стандартизованный показатель заболеваемости (мировой стандарт) детского населения до 15 лет составил 12,8 на 100 тыс. детского населения: мальчиков – 13,2 (2010 г. – 13,7), девочек – 12,3 (2010 г. – 13,0). За 10-летний период в России не наблюдается прироста стандартизованного показателя заболеваемости [10].

Смертность детей в возрасте до 15 лет в России за период с 2005 по 2020 годы снизилась с 4,8 на 100 тыс. детского населения до 2,8 и с 2010 года находится на втором месте среди причин смерти данной возрастной группы в России после внешних причин смерти [11].

Цель исследования. Изучение уровня и структуры заболеваемости ЗНО у детей Забайкальского края в возрасте до 15 лет за период с 1996 по 2020 гг.

Материалы и методы. В исследование на 01.01.2022 г. было включено 698 детей до 15 лет, зарегистрированных в региональном популяционном педиатрическом Регистре ЗНО Забайкальского края (далее – Регистр), организованном в 2005 г. Регистрация пациентов ретроспективных групп была начата с 1996 г. и продолжалась до 2006 г. Проспективный анализ был осуществлен за период 2006-2020 гг.

Для сравнения заболеваемости в различные временные периоды все зарегистрированные в Регистре дети были стратифицированы на пять групп, сформированные по временному интервалу регистрации: группа 1996-2000 гг. – 146 детей; 2001-2005 гг. – 125 детей; 2006-2010 гг. – 138; 2011-2015 гг. – 135; 2016-2020 гг. – 154. Из общего количества заболевших 56% мальчиков и 44% девочек, 1,27 против 1.

Классификация ЗНО проводилась согласно Международной классификации злокачественных новообразований у детей III пересмотра (ICCC-3) [6].

Расчет основных медико-статистических показателей проводился с помощью описательно-оценочных (дескриптивных) методических приемов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Excel 2013.

Показатели заболеваемости рассчитывались на 100 тыс. детей в год, что делает полученные данные сравнимыми с такими же показателями, полученными в других исследованиях в РФ и за рубежом.

Результаты. За исследуемый период времени заболеваемость ЗНО у детей Забайкальского края колебалась в широких пределах от 7,5 на 100 тыс. детского населения в 1996г., до 20,4 на 100 тыс. детского населения в 2017г. (рис.1). Среднегодовая заболеваемость за период 1996 – 2020 гг. составила 12,63 на 100 тыс. детского населения от 0 до 14 лет. Это соответствует среднегодовой заболеваемости в РФ за период 2010-2020 гг. – 12,62 на 100 тыс. детского населения [12]. Однако, если посмотреть среднегодовую заболеваемость в Забайкальском крае за проспективный период регистрации с 2006 по 2020 гг., то заболеваемость в Забайкальском крае несколько выше – 14 на 100 тыс. детского населения.

В целом, отмечается рост заболеваемости. Это можно объяснить тем фактом, что до 2008 года происходило формирование регистра в нашем крае, набор данных, регистрация ретроспективных случаев и организация процесса проспективной регистрации. Вероятно, низкая заболеваемость в ретроспективных группах связана с недоучетом части случаев.

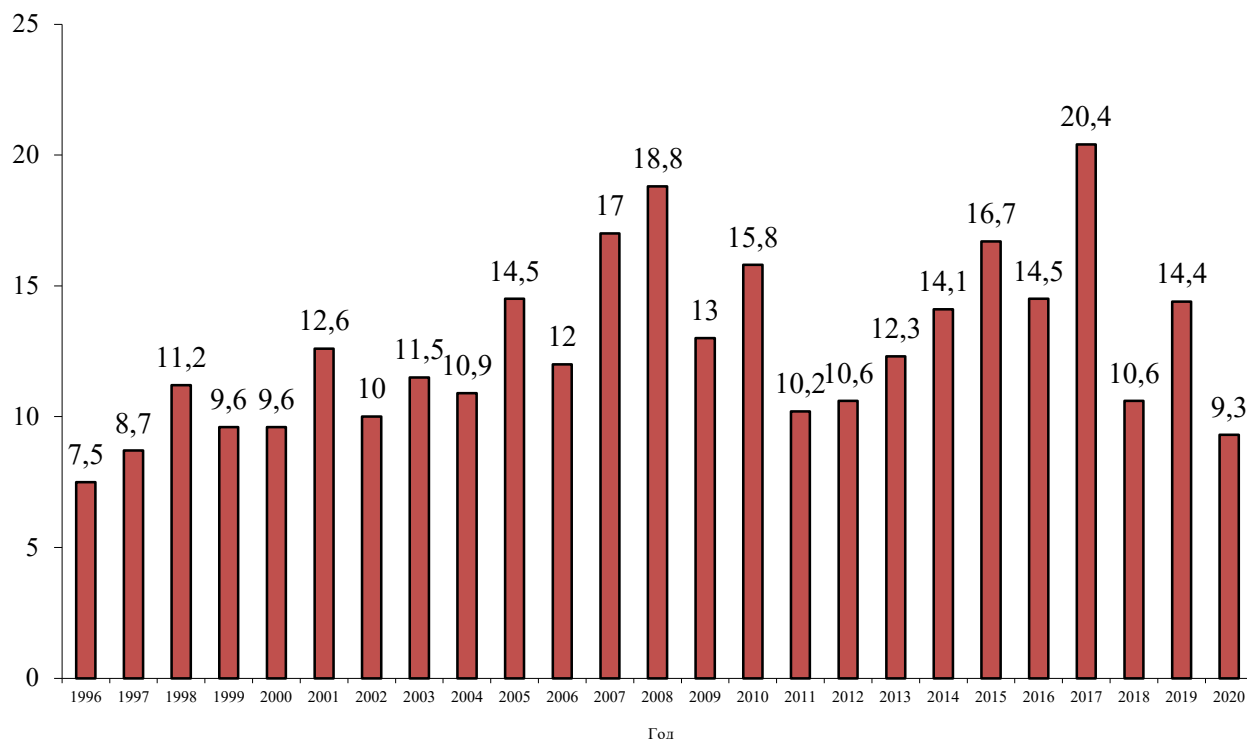


Рис. 1. Заболеваемость детей Забайкальского края до 15 лет злокачественными новообразованиями за период 1996 – 2020 гг., на 100 тыс. детского населения

Выполнен анализ структуры заболеваемости детей до 15 лет. Все ЗНО у детей классифицированы на три основные группы: гемобластозы (лейкозы, лимфомы), интракраниальные солидные опухоли (ОЦНС), экстракраниальные солидные опухоли (ЭКСО): ЗНО почек, нейробластома, ЗНО костей, саркомы мягких тканей, ретинобластома, опухоли печени и герминогенные опухоли.

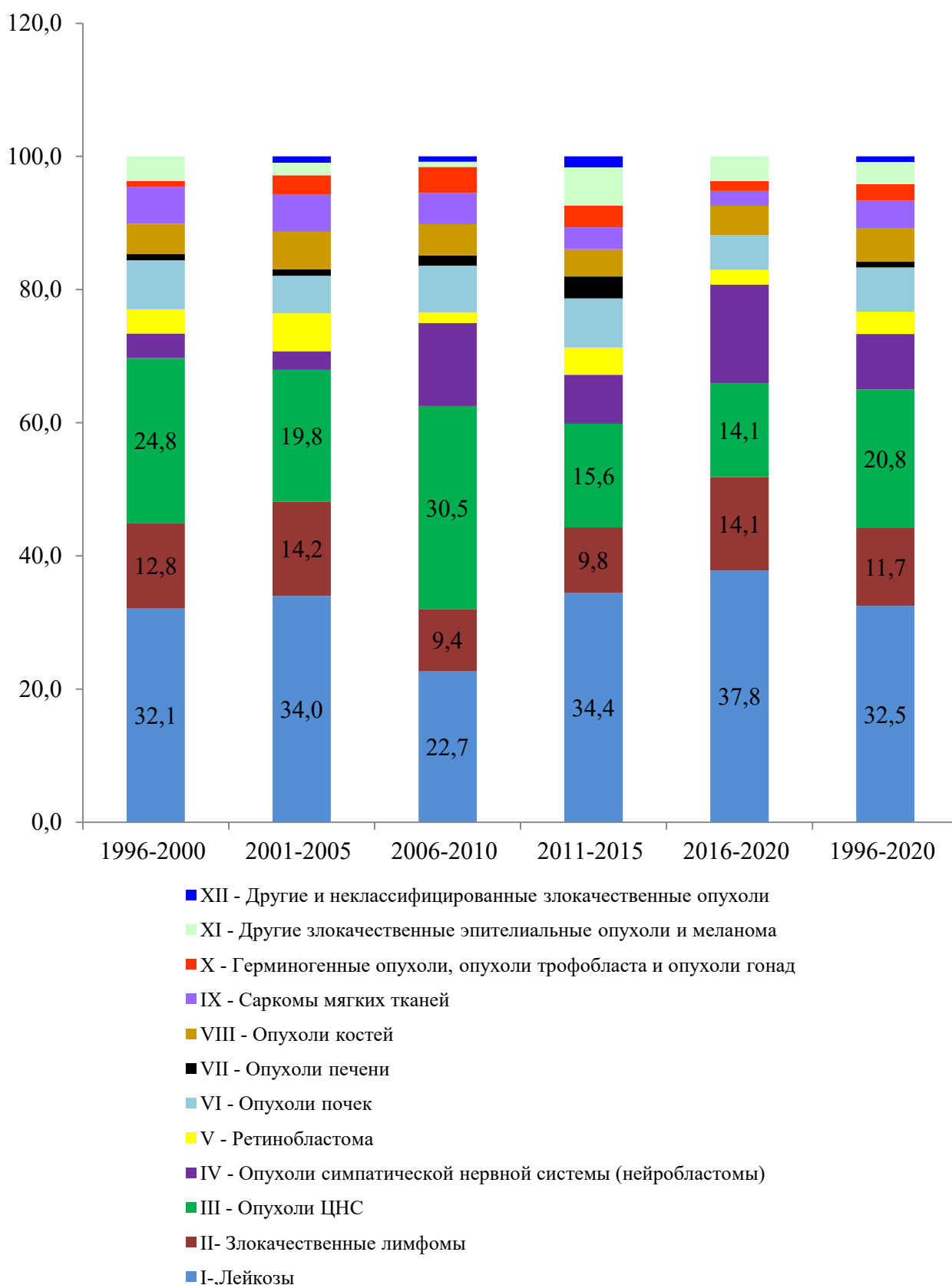


Рис. 2. Динамика структуры заболеваемости ЗНО (%) у детей Забайкальского края от 0 до 14 лет за период 1996-2020 гг.

На первом месте в структуре онкологической заболеваемости (рис. 2) находятся гемобластозы, доля которых составляет за весь период 44,4%, на втором месте располагаются ЭКСО – 34,8%, и на третьем месте ОЦНС – 20,8%. При сравнении обеих групп

солидных опухолей (экстракраниальных и интракраниальных) с гемобластомами выявлено преобладание солидных опухолей – 55,6% и 44,4% соответственно. Необходимо отметить, что в различные временные периоды это соотношение колебалось очень значительно: в период 2006-2020 гг., соответственно 68,1% и 31,9%; в 2016-2020 гг. – соответственно 47,4% и 52,6%. Однако полученные за 25-ти летний период цифры соответствуют данным крупнейших мировых регистров (рисунок 2) [1, 7, 8]. Это свидетельствует о том, что для корректного анализа медико-частотных характеристик редких заболеваний на относительно небольшой популяции требуется накопление данных за длительный период времени.

На основании анализа полученных данных можно констатировать, что имеется выраженная тенденция к снижению доли ОЦНС в структуре ЗНО у детей с одновременным менее выраженным увеличением доли ЭКСО, и, в незначительной степени – увеличением доли гемобластозов. Эту тенденцию можно объяснить разными подходами к учету опухолей головного мозга, изменениями классификации и улучшением визуализирующих методов диагностики за четверть века. Данную особенность эпидемиологии ОЦНС отмечали многие исследователи [13]. Поэтому ОЦНС являются, по признанию многих авторов, наиболее проблемной группой ЗНО для большинства педиатрических канцер-регистров [14, 15].

Необходимо отметить, что доля ретинобластомы в структуре ЗНО у детей Забайкальского края выше среднего уровня в РФ и в мире во все временные периоды за исключением временной группы 1996-2000гг. Полученный показатель заболеваемости за 25-тилетний период составил 0,4 на 100 тыс. детского населения, что превышает показатель по РФ в 2020 г. (0,3 на 100 тыс. детского населения) на 33,3% и показатель регистров SEER за период 1975-2018 гг. (0,33 на 100 тыс. детского населения) – на 21,2%.

При анализе «грубых» показателей заболеваемости ЗНО у детей в возрасте до 15 лет за период 1996-2020гг. зарегистрировано повышение заболеваемости по следующим нозологиям: лейкозы – на 11,4%, нейробластома – на 25%, ЗНО костей – на 12%, герминогенные опухоли, опухоли трофобласта и опухоли гонад – на 30% (таблица 1).

Таблица 1.

Заболеваемость различными группами злокачественных новообразований у детей на 100 тыс. детского населения от 0 до 15 лет в Забайкальском крае

Нозологические группы по ИССС-3 /Временные периоды	1996- 2000 гг.	2001- 2005 гг.	2006- 2010 гг.	2011- 2015 гг.	2016- 2020 гг.	Прирост с 1996 г. по 2020 г., %
I - Лейкозы	3,5	3,6	2,9	4,2	5,1	45,7
II - Злокачественные лимфомы	1,4	1,5	1,2	1,2	1,9	35,7
III - Опухоли ЦНС	2,7	2,1	3,9	1,9	1,9	-29,6
IV - Опухоли симпатической нервной системы (нейробластомы)	0,4	0,3	1,6	0,9	2,0	400,0
V - Ретинобластома	0,4	0,6	0,2	0,5	0,3	-25,0
VI - Опухоли почек	0,8	0,6	0,9	0,9	0,7	-12,5
VII - Опухоли печени	0,1	0,1	0,2	0,4	0	-100,0
VIII - Опухоли костей	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	20,0
IX - Саркомы мягких тканей	0,6	0,6	0,6	0,4	0,3	-50,0
X - Герминогенные опухоли, опухоли трофобласта и опухоли гонад	0,1	0,3	0,5	0,4	0,2	100,0
XI - Другие злокачественные эпителиальные опухоли и меланома	0,4	0,2	0,1	0,7	0,5	25,0
XII - Другие и неклассифицированные злокачественные опухоли	0	0,1	0,1	0,2	0	0

Половые различия в заболеваемости ЗНО являются хорошо установленным фактом и регистрируются во всём мире. Во всех крупных эпидемиологических исследованиях, проводимых в мире, показано, что заболеваемость ЗНО в целом выше среди мальчиков. В развитых странах среднее соотношение М:Д=1,2:1 [1, 8].

В Забайкальском крае по гендерному признаку отмечается преобладание мальчиков в соотношении 1,27:1 (таблица 2). Причем в различные временные периоды это соотношение было разным. Наибольшее преобладание мальчиков над девочками отмечалось в ретроспективном периоде: 1996-2000 гг. – 1,48:1; 2001-2005 гг. – 1,27:1. В последующие отрезки времени соотношение оставалось стабильным (от 1,17:1 до 1,19:1). Таким образом, соотношение заболевших мальчиков и девочек соответствует мировым данным.

Таблица 2.

Абсолютное и относительное число детей с различными ЗНО по классификации ICCC-3, в разные временные периоды в зависимости от пола

Временные периоды	1996-2000		2001-2005		2006-2010		2011-2015		2016-2020		Всего	
Пол	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
Все локализации – количество случаев, абс/относит величины	87/ 59,6 %	59/ 40,4 %	70/ 56%	55/ 44%	75/ 54,3 %	63/ 45,7 %	73/ 54,1 %	62/ 45,9 %	83/ 53,9 %	71/ 46,1 %	391/ 56%	307/ 44%
I – Лейкозы	24/ 27,6 %	23/ 39%	25/ 35,7 %	17/ 30,9 %	16/ 21,3 %	15/ 23,8 %	28/ 38,4 %	19/ 30,6 %	27/ 32,5 %	32/ 45,1 %	120/ 30,7 %	106/ 34,5 %
II – Злокачественные лимфомы	13/ 14,9 %	6/ 10,2 %	9/ 12,9 %	8/ 14,5 %	8/ 10,7 %	5/ 7,9 %	8/ 11%	5/ 8,1 %	14/ 16,9 %	8/ 11,3 %	52/ 13,3 %	32/ 10,4 %
III – Опухоли ЦНС	22/ 25,3 %	14/ 23,7 %	16/ 22,9 %	9/ 16,4 %	26/ 34,7 %	16/ 25,4 %	12/ 16,4 %	9/ 14,3 %	15/ 18,1 %	6/ 8,5 %	91/ 23,3 %	54/ 17,6 %
IV – Опухоли симпатической нервной системы	4/ 4,6%	2/ 3,4%	2/ 2,9%	2/ 3,6%	5/ 6,7%	12/ 19 %	8/ 11%	2/ 3,2 %	14/ 6,9 %	9/ 12,7 %	33/ 8,4 %	27/ 8,8 %
V – Ретинобластома	4/ 4,6%	1/ 1,7%	5/ 7,1%	3/ 5,4%	2/ 2,7%	0	3/ 4,1%	3/ 4,8%	1/ 1,2%	2/ 2,8%	15/ 3,8%	9/ 2,9%
VI – Опухоли почек	7/ 8%	4/ 6,8%	3/ 4,3%	4/ 7,2%	5/ 6,7%	5/ 7,9 %	5/ 6,8 %	5/ 8,1 %	4/ 4,8 %	4/ 5,6 %	24/ 6,1 %	22/ 7,2 %
VII – Опухоли печени	0	1/ 1,7%	0	1/ 1,8%	1/ 1,3%	1/ 1,6 %	0	4/ 6,5 %	0	0	1/ 0,3 %	7/ 2,3 %
VIII – Опухоли костей	6/ 6,9%	1/ 1,7%	2/ 2,9%	6/ 10,9 %	3/ 4%	4/ 6,3 %	2/ 2,7 %	4/ 6,5 %	4/ 4,8 %	3/ 4,2 %	17/ 4,3 %	18/ 5,9 %
IX – Саркомы мягких тканей	5/ 5,7%	3/ 5,1%	3/ 4,3%	4/ 7,3%	5/ 6,7%	2/ 3,2%	2/ 2,7%	2/ 3,2%	2/ 2,4%	1/ 1,4%	17/ 4,3%	12/ 3,9%
X – Герминогенные опухоли, опухоли трофобласта и опухоли гонад	0	1/ 1,7%	2/ 2,9%	1/ 1,8%	3/ 4%	2/ 3,2 %	1/ 1,4 %	3/ 4,8 %	0	2/ 2,8 %	6/ 1,5 %	9/ 2,9 %
XI – Другие злокачественные эпителиальные опухоли и меланом	2/ 2,3%	3/ 5,1%	2/ 2,9%	0	1/ 1,3%	0	4/ 5,5 %	4/ 6,5 %	2/ 2,4 %	4/ 5,6 %	11/ 2,8 %	11/ 3,6 %
XII – Другие и неклассифицированные злокачественные опухоли	0	0	1/ 1,4%	0	0	1/ 1,6 %	0	2/ 3,2 %	0	0	1/ 0,3 %	3/ 1%

М – мальчики

Д – девочки

Относит – относительные величины

Абс – абсолютные величины

Обсуждение. Выявленная тенденция роста онкологической заболеваемости детей в Забайкальском крае за 25-тилетний период связана прежде всего с созданием регионального педиатрического Регистра ЗНО у детей, а также с улучшением диагностики и маршрутизации детей с онкологическими заболеваниями. При этом вероятность дальнейшего роста показателя онкологической заболеваемости сохраняется, поскольку показатель заболеваемости у детей в Забайкальском крае (12,62 на 100 тыс. детского населения) хоть и соответствует среднероссийскому (12,63 на 100 тыс. детского населения), все же остается существенно ниже соответствующего показателя в развитых странах (19,3 на 100 тыс. детского населения)). В РФ на государственном уровне заполняется раковый регистр, функционирующий на базе информационно-аналитической системы «Канцер-регистр», которая была разработана в 1999 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Отчетные статистические формы по заболеваемости и смертности в России основаны на топографических кодах МКБ-10 и ориентированы в основном на взрослых [17]. Поэтому для таких нозологических форм, как нейробластома, ретинобластома, герминогенные опухоли, уровни заболеваемости и смертности оценить невозможно. ВОЗ для классификации детских опухолей рекомендует классификацию ICCS, основанную на морфологических кодах. Эта классификация используется всеми крупными педиатрическими регистрами в мире. Нужно отметить, что за последнее десятилетие, в Забайкальском крае существует проспективная регистрация и учет случаев заболевания ЗНО у детей, среднегодовая заболеваемость в крае стабильно выше среднероссийской. Вероятно, это является следствием того, что в РФ далеко не во всех регионах существуют даже территориальные педиатрические регистры ЗНО.

Выводы:

1. Заболеваемость детей ЗНО в Забайкальском крае в среднем за 25-тилетний период составила 12,6 на 100 тыс. детского населения, что соответствует среднегодовой заболеваемости, в целом, по России за доступный для сравнения 10-ти летний период времени (2010-2020 гг.) – 12,62 на 100 тыс. детского населения. Показатель заболеваемости в Забайкальском крае, как и в РФ остается ниже аналогичного показателя в развитых странах (19,3 на 100 тыс. детского населения), что, вероятно, связано с отсутствием системы централизованного учета педиатрических пациентов с ЗНО в РФ.
2. Соотношение мальчиков и девочек в половой структуре онкологической заболеваемости у детей составляет 1,27:1.
3. Ведущее место в структуре заболеваемости ЗНО в крае занимают гемобластозы – 44,4%, экстракраниальные солидные опухоли располагаются на втором месте – 34,8% и на третьем месте – опухоли центральной нервной системы (20,8%). В целом, структура ЗНО у детей в Забайкальском крае соответствует структуре в РФ и в мировых регистрах.
4. Для корректного анализа эпидемиологических данных для таких редких заболеваний как ЗНО у детей, на относительно небольшой популяции Забайкальского края, требуется накопление данных за очень длительный период времени. При сравнении данных, полученных за короткие (5-ти летние) промежутки времени, наблюдается разброс данных на 50-100%, однако, при оценке большого массива данных, полученных за 25-тилетний период, различия сглаживаются, и структура ЗНО в детском возрасте в Забайкальском крае соответствует российским и мировым данным.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

- Мацеха Е.П. – написание статьи (20%)
 Каюкова Е.В. – анализ литературы по теме статьи (20%)
 Кряжева О.И. – дизайн исследования (20%)
 Степанова Н.В. – ретроспективный анализ показателей (20%)
 Матвеева О.А. – проспективный анализ показателей (20%)

Список литературы:

1. SEER Incidence Data, 1975-2018 // National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results . website. – URL. <https://seer.cancer.gov/data/> (дата обращения. 10.10.2022).
2. Рыков М.Ю. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. Сибирский онкологический журнал. 2019. 18 (2). 5–14. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-5-14.
3. Ilbawi A.M., Lam C.G., Ortiz R., Bray F. Investing in childhood cancer registries to drive progress. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022. 6(7). 446-447. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00148-1.
4. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y. International incidence of childhood cancer, 2001-10. a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017. 18(6). 719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
5. Steliarova-Foucher E., Stiller Ch., Lacour B., Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancers, third edition. *Cancer*. 2005. 103. 1457–1467.
6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.В. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014. 1. 7-12.
7. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA. A Cancer Journal for Clinicians* 2021. 71(1). 7–33.
8. Islami F., Ward E.M., Sung H. Cronin K.A., Tangka F.KL, Sherman R.L., Zhao J., Anderson R.N., Henley S.J., Yabroff K.R., Jemal A., Benard V.B. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *Journal of the National Cancer Institute* 2021; djab131. doi: 10.1093/jnci/djab131.
9. Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В. Детские злокачественные новообразования и их учет. Мировые и отечественные тенденции. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020. 7(3). 64–9.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. 2022.
11. Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., Пак Д.Н., Харьков Т.Л., Чумарина В.Ж. *Здравоохранение в России*. 2021. Стат.сб./Росстат. 2021.
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году (заболеваемость и смертность). 2021.
13. Kaderali Z., Lamberti-Pasculli M., Rutka J.T. The changing epidemiology of paediatric brain tumours. a review from the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst*. 2009. 25 (7). 787-793.
14. Annual report German Childhood Cancer Registry 2021 // website. – URL. <https://www.childhoodcancerregistry.ch/statistics-and-reports/annual-reports/> (дата обращения. 10.10.2022).
15. Peris-Bonet R., Martínez-García C., Lacour B., Petrovich S. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978-1997). report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006. 42 (13). 2064-2080.
16. Кряжева О.И., Мацева Е.П., Бишарова Г.И. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Забайкальского края за период 1996-2010 гг. и прогноз на период до 2014 года. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012. 2(2). 134-140.
17. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли. 2019. 9(1). 6-9. doi: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-6-9

References

1. SEER Incidence Data, 1975-2018 // National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results . website. – URL. <https://seer.cancer.gov/data/> (дата обращения. 10.10.2022).

2. Rykov M.Yu. Organization of medical care for children with cancer in the central federal district. *Siberian journal of oncology*. 2019. 18(2). 5-14. (In Russ.) doi. 10.21294/1814-4861-2019-18-2-5-14. in Russian.
3. Ilbawi A.M., Lam C.G., Ortiz R., Bray F. Investing in childhood cancer registries to drive progress. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022. 6(7). 446-447. doi. 10.1016/S2352-4642(22)00148-1.
4. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y. International incidence of childhood cancer, 2001-10. a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017. 18(6). 719-731. doi. 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
5. Steliarova-Foucher E., Stiller Ch., Lacour B., Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancers*, third edition. *Cancer*. 2005. 103. 1457–1467.
6. Men T., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of Childhood Cancer in Russia. *Onkopediatriya*. 2014. 1. 7-12. in Russian.
7. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. CA. A Cancer Journal for Clinicians 2021. 71(1). 7–33.
8. Islami F., Ward E.M., Sung H. Cronin K.A., Tangka F.KL, Sherman R.L., Zhao J., Anderson R.N., Henley S.J., Yabroff K.R., Jemal A., Benard V.B. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *Journal of the National Cancer Institute* 2021; djab131. doi: 10.1093/jnci/djab131.
9. Volkova A.R., Vakhitov K.M., Kumirova E.V. Children's malignancies and their accounting. global and domestic trends. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020.7(3).64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-64-69>. in Russian.
10. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. The state of oncological care for Russia population in 2021. 2022. in Russian.
11. Smelov P.A., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Kirillova G.N., Ogryzko E.V., Os'kov Yu.I., Pak D.N., Har'kova T.L., Chumarina V.G. Health care in Russia. 2021. statistical compendium. *Rosstat*. 2021. in Russian.
12. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. The state of oncological care for Russia population in 2020 (morbidity and mortality). 2021. in Russian.
13. Kaderali Z., Lamberti-Pasculli M., Rutka J.T. The changing epidemiology of paediatric brain tumours. a review from the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst*. 2009. 25 (7). 787-793.
14. Annual report German Childhood Cancer Registry 2021 // website. – URL. <https://www.childhoodcancerregistry.ch/statistics-and-reports/annual-reports/> (дата обращения. 10.10.2022).
15. Peris-Bonet R., Martínez-García C., Lacour B., Petrovich S. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978-1997). report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006. 42 (13). 2064-2080.
16. Kryazheva O.I., Macekha E.P., Bisharova G.I., Kryazheva O.I., Matsekha E.P., Bisharova G.I. Trend of morbidity of malignant tumors in children living in transbaikalia region from 1996 to 2010 years and prognosis of morbidity on period till 2014 year. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012. 2(2). 134-140. in Russian.
17. Minakov S.N., Levina Yu.V., Prostov M.Yu. Population -based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. *Malignant Tumours*. 2019 .9(1). 6–9. doi: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-6-9. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_82

УДК 616.12-008.318.1

Нагаев А.И., Шергина Е.А., Карпина Н.Л.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
Ул. Яузская аллея, 2, г. Москва, 107564, Россия*

При туберкулезной инфекции часто происходит изменение электрофизиологических свойств миокарда, что может приводить к нарушениям ритма и проводимости, а использование кардиотоксических препаратов для лечения туберкулёза требует контроля безопасности их применения.

Цель. Оценить структуру и частоту гетеротопных нарушений ритма при различных клинических формах туберкулёза органов дыхания.

Материал и методы. Обследовано 116 больных туберкулезом органов дыхания, не имеющих заболеваний сердца, из них: 57 мужчин, 59 женщин в возрасте от 18 до 78 лет, средний возраст – 45,8 ± 14,77 лет. Выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы. Проведен анализ результатов мониторограмм. Результаты исследования обрабатывались при помощи MS EXCEL 2016 для Windows.

Результаты. Среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели ЧСС не отличались от общепопуляционных. Нарушения ритма сердца обнаруживались в 94,83 % наблюдений (110 человек). Суправентрикулярная экстрасистолия преобладала над другими нарушениями ритма. Среди желудочковых экстрасистол наиболее часто определялись редкие мономорфные ЖЭС, класс I по Лауну-Вольфу-Райяну. Комбинированные наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма встречались в 21,6% случаев (25 человек). Прогностически неблагоприятные нарушения ритма встречались в 45,6 % случаев (25 человек). Чаше нарушения ритма выявлялись у мужчин, больных туберкулезом легких в среднем и старшем возрасте ($p > 0,05$).

Выводы. У больных туберкулезом легких имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, а, нередко, выявляются сочетания нескольких видов аритмий. Прогностически неблагоприятные нарушения ритма выявлялись в 45,6 % случаев исследованной когорты. Больные туберкулезом легких нуждаются в систематическом контроле за состоянием сердечного ритма и коррекции выявленных нарушений, им необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ, так как нарушения ритма могут иметь скрытый характер и не выявляться при ЭКГ покоя.

Ключевые слова. эктопическая активность миокарда, холтеровское мониторирование ЭКГ, туберкулез легких.

Nagaev A.I., Shergina E.A., Karpina N.L.

MYOCARDIAL ECTOPIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF PULMONARY TB*Central TB Research Institute, 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russia, 107564*

TB infection is often accompanied by changes in electrophysiological properties of the myocardium, which may result in rhythm and conduction disturbances; the administration of cardiotoxic TB drugs requires control of their safety for patients.

Aim. To evaluate the structure and frequency of heterotopic rhythm disturbances in patients with different forms of pulmonary TB.

Materials and methods. We studied 116 pulmonary TB patients without heart disease – 57 men and 59 women aged 18-78 years; the average age was 45.8 ± 14.77 years. All underwent 24-hour ECG monitoring. The monitograms were analyzed using the 24-hour ECG. The results were processed using MS EXCEL 2016 for Windows.

Results. The average heart rate (HR) throughout the day, average HR in the afternoon, and average night-time HR did not differ from those in general population. Heart rhythm disturbances were detected in 94.83% of cases (110 patients). Supraventricular extrasystoles prevailed over other rhythm disorders. Among

ventricular extrasystoles the most common were rare monomorphic ventricular extrasystoles, class I according to the classification of B. Lown, M. Wolf, and M. Ryan. Combined supraventricular and ventricular rhythm disorders were detected in 21.6% of cases (25 patients). Prognostically unfavourable rhythm disorders were detected in 45.6% of cases (25 patients). Rhythm disorders were more common in middle-aged or older male patients with pulmonary TB ($p>0.05$).

Conclusion. Practically all types of heart rhythm disturbances were diagnosed in pulmonary TB patients, including co-existing several types of arrhythmias. Prognostically unfavourable disorders were detected in 45.6% of cases. Pulmonary TB patients need regular control of heart rhythm and timely correction of disorders; 24-hour ECG monitoring is strongly advised since rhythm disorders may be unexpressed and not detected at rest.

Keywords. myocardial ectopic activity, 24-hour Holter monitoring, pulmonary TB.

За последние несколько десятилетий интерес клиницистов к состоянию сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом лёгких значительно возрос, что связано как с применением все больше совершенной техники, позволяющей более углубленно изучать гемодинамику, так и с патоморфозом туберкулеза. В связи с ростом случаев широкой и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, возникает необходимость применения лекарственных препаратов, в том числе способных изменять процессы поляризации кардиомиоцитов, что может вызывать возникновение различных нарушений ритма и проводимости [1, 2].

Электрокардиография занимает ведущее место среди функциональных методов исследования сердечно-сосудистой системы. Из изменений миокарда, выявляемых с помощью электрокардиографии, при туберкулезе легких немаловажное значение имеют нарушения функции автоматизма, проводимости и возбудимости. Накапливаются данные о том, что нарушения ритма сердца часто сопутствуют заболеваниям легких и в некоторых случаях они могут определять прогноз жизни пациентов [3]. В отечественной литературе опубликовано сравнительно небольшое количество работ, целью которых было синхронное изучение активности миокарда и туберкулеза легких. Чаще встречаются работы, посвящённые изменению свойств миокарда при хронических заболеваниях органов дыхания (Задонченко В.С., 2003 г.; Ф.И. Белялов, Н.С. Лесина, 2004 г.; А.В. Медведев, 2017 г.). Также многочисленными исследованиями доказана значительная роль длительной записи электрокардиограммы в выявлении нарушений сердечного ритма и проводимости по сравнению с обычной ЭКГ покоя [4, 5].

В настоящей работе основное внимание уделено эктопической активности миокарда и гетеротопным нарушениям ритма сердца у больных туберкулезом легких.

Цель исследования: оценка структуры и частоты гетеротопных нарушений ритма среди больных туберкулезом легких с различными клиническими формами.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Проанализировать результаты суточного мониторирования электрокардиограммы при различных клинических формах туберкулёза органов дыхания.
2. Установить характер нарушений ритма и проводимости.
3. Оценить частоту встречаемости гетеротопных нарушений ритма и проводимости у больных туберкулезом легких.

Материал и методы. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз туберкулёза данными клинко-инструментального и лабораторного комплексного обследования.

Критерии исключения: наличие сердечной недостаточности, гипертонической болезни, искусственного водителя ритма, установленный диагноз постинфарктного кардиосклероза. Не допускалось наличие у обследуемых лиц обострений хронических заболеваний, гемодинамически значимых пороков сердца, почечной и печёночной недостаточности. В исследование не включали больных с клинко-анамнестическими данными ИБС (отсутствие в анамнезе острых коронарных эпизодов и данных, свидетельствующих о наличии

атеросклероза коронарных артерий, депрессии сегмента ST при суточном мониторингировании ЭКГ).

Учитывая критерии исключения, группу анализа составили 116 человек, из них 57 мужчин, 59 женщин в возрасте от 18 до 78 лет, средний возраст – 45, $8 \pm 14,77$. Среди клинических формы туберкулеза органов дыхания превалировала: фиброзно-кавернозная – 25,9 % (30 человек), инфильтративная – 25 % (29 человек) и туберкулёмы – 20,7 % (24 человека), другие формы встречались реже: очаговая – 11,2 % (13 человек), диссеминированная – 9,5 % (11 человек), цирротическая – 7,8 % (9 человек).

Суточная регистрация ЭКГ сигнала больным проводилась после установления диагноза туберкулёза органов дыхания в первый месяц госпитализации в течение не менее 24 ч с расположением электродов на грудной клетке для получения модифицированных отведений V2, V5 и AVF, использовался аппаратно-программный комплекс суточного мониторингирования ЭКГ и АД «Холтеровский анализ – АСТРОКАРД» (АО «Медитек», Россия).

Были проанализированы основные зубцы и интервалы мониторограмм, ритм, ЧСС, функции возбудимости, проводимости и автоматизма [6]. Суточное количество экстрасистол выражалось в % от общего количества желудочковых комплексов. Прогностически неблагоприятными нарушениями ритма считали: наджелудочковые экстрасистолы в количестве свыше 1000 в сутки, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий; желудочковые экстрасистолы высоких градаций (класс 3, 4 А, 4 Б, 5 по Лауну-Вольфу-Райану).

Исследование выполнено в соответствии с национальными Российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторингирования в клинической практике [7].

Результаты исследования обрабатывались при помощи MS EXCEL 2016 для Windows. Исследуемые данные имели близкое к нормальному распределение и представлены в виде абсолютных значений (абс.), средних значений ($M \pm \delta$) и в процентном соотношении (%).

Результаты исследования. Первоначальным этапом анализа была оценка средних значений ЧСС за время мониторингирования (таблица 1).

Среднесуточная ЧСС у обследованных больных составила $78 \pm 13,9$ ударов в минуту, средняя дневная ЧСС – $81,4 \pm 14,2$, средняя ночная ЧСС – $66,8 \pm 14,2$, что указывает на нормальный уровень функционирования синусового узла. Подобные результаты наблюдаются и у больных с различными клиническими формами туберкулеза. Колебания среднесуточной ЧСС у анализируемых групп больных составили 75,7–80,8 ударов в минуту, среднедневной ЧСС 78,9–83,7 удара в минуту, средненочной ЧСС от 64,8 до 71 удара в минуту. Анализ полученных данных показал отсутствие зависимости между значениями ЧСС и клиническими формами туберкулёза легких ($p > 0,05$).

Таблица 1.

Средние значения ЧСС за сутки, днем и ночью у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания, $M \pm \delta$

Показатели	Клиническая форма туберкулёза органов дыхания						Вся группа больных n=116
	ТК* n=24	ОТЛ n=13	ИТЛ n=29	ДТЛ n=11	ФКТ n=30	ЦТЛ n=9	
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	79,5 $\pm$ 13,6**	76,5 $\pm$ 10,9	75,7 $\pm$ 18,4	79,5 $\pm$ 14,1	78,5 $\pm$ 18,7	80,8 $\pm$ 8,8	78 $\pm$ 13,9
Среднедневная ЧСС, уд/мин	83,7 $\pm$ 14,2	79,3 $\pm$ 11,6	78,9 $\pm$ 17,8	83,5 $\pm$ 14,2	81,9 $\pm$ 20	82,2 $\pm$ 9	81,4 $\pm$ 14,2
Средненочная ЧСС, уд/мин	69,3 $\pm$ 12,8	65,5 $\pm$ 9,9	64,8 $\pm$ 15,2	66 $\pm$ 9,3	66,4 $\pm$ 21,8	71 $\pm$ 9,8	66,8 $\pm$ 14,2

Примечание: ТК – туберкулёма; ОТЛ – очаговый туберкулез; ИТЛ – инфильтративный туберкулез; ДТЛ – диссеминированный туберкулез; ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез; ЦТЛ – цирротический туберкулез, ** $p > 0,05$

По данным результатов проведенного суточного мониторирования ЭКГ эпизоды синусовой тахикардии регистрировались в единичных случаях, 5/116 (4,31%), с умеренным повышением среднесуточной ЧСС от 103 до 109 в минуту (таблица 2). Эпизодов синусовой брадикардии не выявлено.

Таблица 2.

Виды и частота нарушений ритма сердца и проводимости
у больных туберкулезом легких, абс. (%)

Вид аритмии	Клиническая форма туберкулёза органов дыхания						Вся группа обследованных n=116
	ТК n=24	ОТЛ n=13	ИТЛ n=29	ДТЛ n=11	ФКТ n=30	ЦТЛ n=9	
синусовая тахикардия	3 (12,5%)	-	-	1 (9,1%)	1 (3,3%)	-	5 (4,31%)
суправентрикулярная экстрасистолия	21 (87,5%)	12 (92,3%)	24 (82,7%)	10 (91%)	28 (93%)	9 (100%)	104 (89, 6%)
суправентрикулярная тахикардия	6 (25%)	1 (7,7%)	8 (27,6%)	4 (36,4%)	7 (23,3%)	3 (33,3%)	29 (25%)
фибрилляция/ трепетание предсердий	-	-	1 (3,4%)	-	1 (3,3 %)	-	2 (1,72%)
желудочковая экстрасистолия, класс по Лауну-Вольфу- Райяну	14 (58,3%)	8 (61,5%)	21 (72,4%)	7 (63,6%)	24 (80%)	6 (66,7%)	80 (68,9%)
1	10 (41,6%)	7 (53,8%)	15 (51,7%)	5 (45 %)	18 (60%)	3 (33,3%)	58 (50%)
2	1 (4,2%)	-	1 (3,4 %)	1 (9,1%)	1 (3,3 %)	-	4 (3,44%)
3	-	-	-	-	-	-	-
4А	1 (4,2%)	-	2 (6,9%)	1 (9,1%)	2 (6,7%)	-	6 (5,17 %)
4Б	2 (8,3 %)	-	1 (3,4 %)	-	2 (6,7%)	1 (11,1%)	6 (5,17 %)
желудочковая тахикардия (ЖТ)	-	1 (7,7%)	2 (6,9%)	-	1 (3,3 %)	2 (22,2%)	6 (5,17 %)
нарушения проводимости:	-	-	-	-	-	-	-
синоатриальные блокады	-	-	-	-	-	-	-
атриовентрикулярные блокады	-	-	-	-	-	-	-
Всего выявлено случаев эктопической активности							110 (94,83%)

Вторым этапом анализировалась эктопическая активность. Проведенный анализ выявил изменения на мониторограммах у 110/116 (94,83 %) больных, и лишь 6/116 (5,17%) больных не имели нарушений ритма и проводимости. Среди всех видов эктопической активности миокарда суправентрикулярная экстрасистолия (НЖЭС) преобладает над другими нарушениями ритма у больных, включенных в исследование (у 104 из 116; 89,6%). Число НЖЭС у отдельных больных варьировало от единичных до 3,76 % за сутки от общего числа сердечных сокращений. Суправентрикулярные экстрасистолы были в основном единичные, предсердные, и распределялись, преимущественно, равномерно в течение суток (смешанный циркадный профиль). Данное НРС наблюдается у всех больных с цирротическим туберкулезом и несколько реже в пределах 87,5-93,0% у больных с другими клиническими формами туберкулеза легких, различие статистически недостоверно ($p>0,05$).

Среди клинически значимых суправентрикулярных нарушений ритма, частая наджелудочковая экстрасистолия встречалась у 6/116 (5,17 %) больных, суправентрикулярные тахикардии (СВТ) регистрировались у 29/116 (25 %) больных группы обследованных, более чем в 3 раза реже, чем НЖЭС. Наиболее часто СВТ наблюдались в группах больных с цирротическим и диссеминированным туберкулезом (33,3 % и 36,4 % соответственно), существенно реже у больных с ОТЛ (7,7 %). Статистически значимых различий между группами не было ($p > 0,05$).

В 28/116 случаях это были пароксизмальные автоматические предсердные тахикардии с варибельным атриовентрикулярным проведением, с ЧЖС до 153 в минуту, продолжительностью менее 30 секунд, и, в 1 случае, АВ-узловая реципрокная тахикардия с ЧЖС 256 в минуту, продолжительностью 8 минут.

Пароксизмы тахисистолического варианта фибрилляции, предсердий (ФП) различной продолжительности встречались в единичных случаях, по 1 наблюдению в группе больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Эктопическая желудочковая активность встречается реже, чем суправентрикулярные нарушения ритма, у 58 / 116 (50 %) больных. При анализе частоты выявления желудочковых нарушений ритма у больных в зависимости от клинических форм туберкулеза обнаружено, что наиболее часто, выше значений по всей группе, встречается у больных ФКТ – у 24/30 (80,0%) больных, а у больных с другими клиническими формами несколько реже в пределах значений группы в целом (58,3 – 72,4%). Их суточное количество экстрасистол колебалось от единичных до 25,8 % от суточного числа сердечных сокращений, распределялись они, преимущественно, равномерно в течение суток (смешанный циркадный профиль). Учитывая клиническую значимость характера желудочковых нарушений ритма, все случаи были разделены согласно классификации Лауна-Вольфа-Райяна. Среди исследованной группы больных, наиболее часто, у 80 /116 (68,9 %), определялись нечастые мономорфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС до 30 в минуту), класс 1 по Лауну-Вольфу-Райяну.

Остальные виды ЖЭС определялись существенно реже. Частые мономорфные ЖЭС, класс 2, регистрировались в 3,44 % случаев. Парные ЖЭС моно-/полиморфные, класс 4 А и 4 Б, соответственно, регистрировались с одинаковой частотой в 5,17 % случаев. Случаи желудочковой тахикардии, класс 5, были представлены неустойчивыми формами, и чаще наблюдались в группе больных с цирротическим туберкулезом легких (22,2%). В состав самого длительного эпизода ЖТ входило 10 комплексов с максимальной ЧЖС 204 в минуту. Сочетанная эктопическая активность в виде куплетов ЖЭС с НЖЭС не встречалась. Комбинированные наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма встречались у 25/116 (21,6%).

В целом, при рассмотрении гетеротопных нарушений ритма, у больных туберкулезом легких, прогностически неблагоприятные нарушения ритма встречаются в 45,6 % случаев (25 человек).

Половозрастной анализ эктопической активности представлен на рисунке 1.

На рисунке наглядно показана динамика эктопической активности по возрастным группам. Так, в группе от 18 до 35 лет суправентрикулярные нарушения ритма (НЖТ, НЖЭС) преобладают у женщин. В этом возрастном периоде не регистрировались ФП и ЖТ. В возрастной группе 36-60 лет нарушения ритма встречаются чаще у мужчин, причем как наджелудочковые, так желудочковые. В группе больных 61-78 лет эктопическая активность также преобладает у мужчин, однако случаи желудочковой тахикардии зарегистрированы только у женщин.

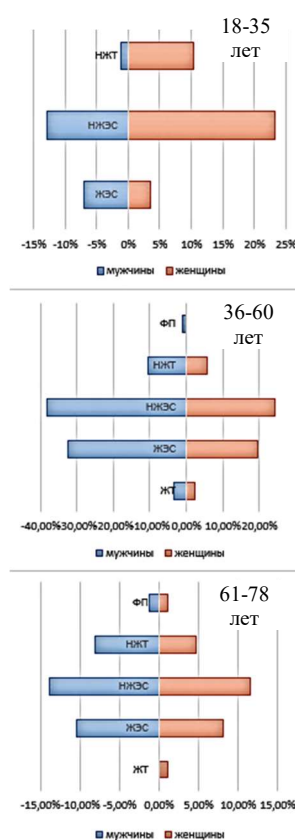


Рис. 1.

Половозрастная динамика эктопической активности.

Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных больных не регистрировались синоатриальные и атриовентрикулярные блокады.

Обсуждение. Состояние сердечно-сосудистой системы имеет важное значение не только в разделе внутренней медицины, но и во фтизиатрии. Оценка базовых функций сердечной мышцы, таких как автоматизм, возбуждение, проведение имеет большое значение для практического врача. Так как именно от них зависит слаженная работа камер сердца, что в конечном итоге приводит к эффективному сердечному выбросу, без которого невозможна адекватная оксигенация органов и тканей, необходимая для жизнедеятельности.

При туберкулезной инфекции наблюдается большая часть типовых патологических процессов: воспаление, гипоксия, нарушение микроциркуляции, лихорадка [8,9]. В реализации этих патологических процессов принимает участие, в том числе, и сердечно-сосудистая система, результаты оценки состояния которой и приведены в настоящем исследовании.

По данным проведенного исследования в 94,83 % случаев у больных туберкулезом легких при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру выявлен аритмический синдром, не связанный с заболеванием сердца. Так, синусовая тахикардия зарегистрирована в 4,31 % случаев, предсердная экстрасистолия в 89,6 % случаев, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (чаще политопная предсердная тахикардия) в 25% случаев, желудочковые нарушения ритма (ЖЭС, ЖТ в 68,9% и 6,9 % случаев соответственно). Комбинированные наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма имели место в 21,6% случаев.

Особо следует обратить внимание на то обстоятельство, что развитие нарушений сердечного ритма часто не зависит от клинической формы туберкулеза легких. Однако, развитие прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма отмечается чаще при распространенных формах туберкулеза, в то время как прогностически неблагоприятные наджелудочковые нарушения ритма отмечаются чаще при ограниченных формах туберкулеза. В целом же, прогностически неблагоприятные нарушения ритма встречаются в 45,6 % случаев. Не характерны для обследованных больных сложные нарушения ритма и проводимости, по-видимому частота их встречаемости не превышает общепопуляционные. Среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели ЧСС не отличались от общепопуляционных. По данным представленного исследования при аритмическом синдроме имеются и гендерные различия. Так, нарушения сердечного ритма чаще регистрируются у больных туберкулезом легких мужского пола в возрастной группе среднего и старшего возраста (36-78 лет), в то время как у женщин в более молодом возрасте (18-35 лет).

Выводы. У больных туберкулезом легких имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, а, нередко, выявляются сочетания нескольких видов аритмий. Прогностически неблагоприятные нарушения ритма выявлялись в 45,6 % случаев исследованной когорты. Больные туберкулезом легких нуждаются в систематическом контроле за состоянием сердечного ритма и коррекции выявленных нарушений, им необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ, так как нарушения ритма могут иметь скрытый характер и не выявляться при ЭКГ покоя.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы). Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР 122041200022-2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

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

Шергина Е.А. – 15% (научное редактирование, техническое редактирование).

Карпина Н.Л. – 15% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблема лекарственной устойчивости. РМЖ. 2000. 12. 496
2. Можокина Г.Н., Зюзя Ю.Р., Петрова Л.Ю., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза. Антибиотики и Химиотерапия. 2021. 66 (11-12). 25-30.
3. Задонченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонология. 2003. 4. 88-92.
4. Шубик Ю. В., Тихоненко В.М. Холтеровское мониторирование при аритмиях. СПб.: ООО «Невский ракурс», 2019. 372 с.
5. Galli A., Ambrosini F., Lombardi F. Holter Monitoring and Loop Recorders: From Research to Clinical Practice. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016. 5(2). 136-43. doi: 10.15420/AER.2016.17.2.
6. Рябыкина Г.В., Соболев А.А. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М: Медпрактика. М, 2010. 43-125.
7. Национальные Российские клинические рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014. 2 (106). 6-71.
8. Туберкулез и сопутствующие заболевания/ Информационное письмо для врачей. Уфа. 2017. 20 с.
9. Типовые патологические процессы: курс лекций / Ф.И. Висмонт [и др.]. Минск: БГМУ, 2013. 236 с.

References:

1. Mishin V.Yu., Stepanyan I.E. Controlled chemotherapy of respiratory tuberculosis in modern condition. Problema lekarstvennoy ustoychivosti. RMZh. 2000. 12. 496. in Russian.
2. Mozhokina G.N., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu., Samoylova A.G., Vasil'eva I.A. Toxicity of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2021. 66(11-12). 25-30. in Russian.
3. Zadionchenko V.S., Grineva Z.O., Pogonchenkova I.V., Sviridov A.A. Cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya. 2003. 4. 88-92. in Russian.
4. Shubik Yu. V., Tikhonenko V.M. Holter monitoring for arrhythmias. Saint Petersburg: «Nevskiy rakurs». 2019. 372 p. in Russian.
5. Galli A., Ambrosini F., Lombardi F. Holter Monitoring and Loop Recorders: From Research to Clinical Practice. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016. 5(2).136-43. doi: 10.15420/AER.2016.17.2.
6. Ryabykina G.V., Sobolev A.A. Holter and bifunctional ECG and blood pressure monitorin. Moscow : Medpraktika. 2010. 43-125. in Russian.
7. National Russian clinical guidelines for the use of the Holter monitoring technique in clinical practice. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014. 2 (106). 6-71. in Russian.
8. Tuberculosis and concomitant diseases / Information letter for physicians. Ufa. 2017. 20 p. in Russian.
9. Typical pathological processes: a course of lectures / F.I. Vismont [et al. Minsk : BGMU, 2013. 236 p. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_89

УДК:616-053.32-073

¹ Панова М.С., ² Панченко А.С., ¹ Мудров В.А.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Мета-анализы последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости беременных женщин, приводящей к развитию гипоксических состояний у плода. Зачастую последствия проявляют себя поражениями головного мозга. Поражения центральной нервной системы детского населения несет высокую социальную нагрузку на государство и общество. Поэтому поиски решения задач ранней диагностики не теряют своей актуальности во всем мире.

Цель исследования. Разработать технологию ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включено 105 доношенных новорожденных, которые были разделены на 3 группы: 1 группа – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии, 2 группа – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 группа – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенной хронической гипоксии плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона.

Результаты. В структуру обучаемой нейронной сети были включены 12 входных нейронов, отражающие уровень значимых анамнестических факторов риска течения беременности (угроза прерывания, преэклампсия, плацентарная недостаточность) и иммунологических параметров (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей (ФНО)- α , нейронспецифическая енолаза (НСЕ) в пуповинной крови). Полученная нейросеть обладает высокой чувствительностью и специфичностью для всех исследуемых групп, точность предсказаний составила 96,2%.

Заключение. Совокупность параметров анамнестических факторов риска течения беременности и данных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ в пуповинной крови, включенных в структуру нейронной сети, позволяет с высокой долей вероятности диагностировать развитие гипоксических состояний у доношенных новорожденных. Применение данной технологии в практическом здравоохранении позволит осуществлять раннюю диагностику патологии центральной нервной системы.

Ключевые слова: технология, новорожденные, цитокины, гипоксия, асфиксия.

¹ Panova M.S., ² Panchenko A.S., ¹ Mudrov V.A.

NEW TECHNOLOGIES FOR THE DIAGNOSIS OF HYPOXIC CONDITIONS IN THE TERM NEWBORN

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

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, Russia, 194100

A meta-analysis of the recent years indicates an increase rate of morbidity in pregnant women, leading to the development of hypoxic conditions in the fetus. It often leads to future brain lesions. Lesions of the central nervous system in children place a heavy social burden on the state and society. Therefore, the search for solutions to the problems of early disease detection does not lose its relevance throughout the entire world.

The aim of the study: To develop a technology for early diagnosis of hypoxic conditions in full-term newborns.

Material and method: The study included 105 full-term newborns, which were divided into 3 groups: group 1 - full-term newborns born in moderate asphyxia, group 2 - full-term newborns who experienced chronic fetal hypoxia and were born with a normal Apgar score, group 3 - full-term newborns who did not experience

chronic fetal hypoxia and were born with a normal Apgar score. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics (Version 25.0) software package. Statistically significant parameters were included in the database, which formed the basis for training the multilayer perceptron.

Results: *The structure of the trained neural network included 12 input neurons, reflecting the level of significant anamnestic risk factors for pregnancy (threatened miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency) and immunological parameters (interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α , neuron-specific enolase (NSE) in cord blood). The resulting neural network has high sensitivity and specificity for all the studied groups, the accuracy of predictions was 96.2%.*

Conclusions: *The combination of parameters of anamnestic risk factors for the course of pregnancy and data on the concentrations of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , NSE in cord blood, included in the structure of the neural network, makes it possible to diagnose the development of hypoxic conditions with a high degree of probability in term newborns. The use of this technology in practical healthcare will allow early detection of the pathology of the central nervous system.*

Key words: *technology, newborns, cytokines, hypoxia, asphyxia.*

Внутриутробная гипоксия может привести к рождению ребенка в состоянии асфиксии, которая влечет за собой различные неврологические заболевания в постнатальном периоде [1]. Согласно данным Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, заболеваемость новорожденных с внутриутробной гипоксией, асфиксией в родах на территории России в 2020 году составила 13,3% (данные Минздрава Российской Федерации «Федеральное статистическое наблюдение») и в мире составляет 5-9 случаев на 1000 родившихся живыми [2]. Среди когорты доношенных новорожденных частота церебральной ишемии (ЦИ) составляет 1-3 случая на 1000, из них неврологические исходы формируют 30% в форме эпилепсии, детского церебрального паралича, когнитивных нарушений [3].

Целью исследования явилась разработка новой технологии ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорождённых.

Материалы и методы. В работе были соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association of Helsinki, 1964, редактированная в октябре 2013 г на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия) и «Правила клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказами Минздравом РФ от 19.03.2003 г. №266. Диссертационное исследование прошло экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии от 24.05.2017 г. протокол № 74, от 27.11.2019г. № 98.

В исследование включены 105 доношенных новорожденных, рожденных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и перинатальном центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита в период с 2017 по 2020 гг. Было выделено 3 исследуемых группы: 1 группа (n=26) – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии и имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода, 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 контрольная группа (n=41) – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар.

Критериями включения в исследование явились: рождение на доношенном сроке беременности (37-41 неделя), внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: недоношенность, переношенность (срок гестации более 41 недели), наличие инфекционных и генетических заболеваний, гемолитическая болезнь новорожденного, родовой травматизм, отказ родителей от участия в исследовании.

Диагноз хронической гипоксии плода был выставлен на основании результатов кардиотокографии, ультразвуковой доплерографии и данных биофизического профиля плода. Диагноз умеренной асфиксии был выставлен согласно методическому письму

«Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020 г.) на основании клинико-лабораторных показателей, низкой оценки по шкале Апгар [4].

Неврологический осмотр новорожденного включал оценку: поведенческого состояния, коммуникабельности, мышечного тонуса, безусловных рефлексов, спонтанной двигательной активности, исследования функции черепных нервов, сухожильных рефлексов, выявление возможного источника болевых ощущений в конце первых и седьмых суток после рождения [5].

Сбор пуповинной крови осуществлялся непосредственно после рождения ребенка, открытым способом самотеком из артерий и вены плодового конца пуповины после ее пересечения между двумя зажимами и обработки стерильным раствором.

Концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО- α и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке пуповинной крови определяли методом ИФА («сэндвич»-методом) с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Expert 96. Специальные методы исследования включали проведение нейросонографии (НСГ) с помощью системы ультразвукового сканирования Sonolin Q60s (Siemens, Германия) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) с помощью компьютерного 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-2» (Нейрософт, Россия) на 3 сутки раннего неонатального периода.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [6, 7]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп равной 50 новорожденных и менее, проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,017$). Для сравнения количественных показателей зависимых исследуемых групп использовали ранговый критерий Уилкоксона, который в заключении SPSS автоматически преобразуется в величину Z (z-score). Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В случае наличия малых выборок определяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Для попарного сравнения номинальных данных использовали критерий Фишера. Для сравнения номинальных показателей зависимых исследуемых групп использовали критерий Мак-Нимара [8]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение. На первом этапе с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к возникновению гипоксических состояний у доношенных новорожденных, был проведен анализ течения беременности и родов. Значимым показателем оказалась угроза прерывания беременности (табл.1): её частота статистически значимо не отличалась в 1 и 2 группах ($F=0,35$, $p>0,05$), а между тем в 3 группе практически не имела

места ($F<0,05$, $p<0,05$), сила связи средняя ($V=0,29$, $p<0,001$). Данное осложнение является доказанным фактором риска возникновения поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей [4]. Кроме этого было отмечено, что во всех группах имели место патология сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония) и мочевыделительной систем (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, гестационный пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, умеренная протеинурия), хронический цервицит в стадии ремиссии. У ряда беременных были обнаружены иммуноглобулины класса G к TORCH инфекциям. Некоторые женщины курили на протяжении всей беременности (табл.1).

Таблица 1.

Особенности течения беременности в исследуемых группах

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона
Курение во время беременности	7,7% (2/26)	15,8% (6/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=2,81$, df=2, $p=0,25$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11,5% (3/26)	10,5% (4/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=1,51$, df=2, $p=0,47$
TORCH-инфекции (IgG+)	34,6% (9/26)	28,9% (11/38)	29,3% (12/41)	$\chi^2=0,28$, df=2, $p=0,87$
Хронический цервицит в стадии ремиссии	30,8% (8/26)	34,2% (13/38)	34,1% (14/41)	$\chi^2=0,1$, df=2, $p=0,95$
Рвота беременной	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, df=2, $p=0,24$
Заболевания мочевыделительной системы	23,1% (6/26)	44,7% (17/38)	39,0% (16/41)	$\chi^2=3,2$, df=2, $p=0,2$
Угроза прерывания беременности	26,9% (7/26)	15,8% (6/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=9,62$, df=2, $p=0,014$

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Во второй половине беременности значимыми осложнениями были хроническая плацентарная недостаточность (ХрПН), хроническая гипоксия плода, преэклампсия и дистресс плода (табл. 2). Преэклампсия показала слабую силу связи в нашем исследовании ($V=0,2$, $p<0,05$), однако она является одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9]. ХрПН, показала очень сильную связь ($V=0,98$, $p<0,05$). После истощения компенсаторных механизмов возникают структурные изменения в фетоплацентарном комплексе, а в органах и тканях плода развиваются необратимые изменения, которые могут привести либо к серьезным нарушениям в состоянии новорожденного, либо к летальному исходу [1]. Дистресс плода (сила связи средняя, $V=0,24$, $p<0,05$) возникает вследствие резкого снижения/прекращения поступления кислорода [10] и также является одной из ведущих причин возникновения перинатальной патологии [11]. Остальные осложнения течения беременности (гестационная анемия, отеки беременной, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) не показали значимых результатов.

Таблица 2.

Структура осложнений течения второй половины беременности

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Гестационная анемия	38,5% (10/26)	55,3% (21/38)	48,9% (20/41)	$\chi^2=1,75$, df=2, $p=0,42$	$F_{1-2}=0,21$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,46$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,65$, $p_{2-3}>0,05$.

Хроническая плацентарная недостаточность	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=100,86$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
Хроническая гипоксия плода	100,0% (26/26)	100,0% (38/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=105,0$, df=2 , p<0,001	$F_{1-2}=NaN$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
Отеки беременной	7,7% (2/26)	5,3% (2/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=0,57$, df=2, p=0,75	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,68$, $p_{2-3}>0,05$.
Преэклампсия	7,7% (2/26)	10,5% (4/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=6,32$, df=2 , p=0,04	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,15$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,049$, $p_{2-3}<0,05$.
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3,8% (1/26)	2,6% (1/38)	2,4% (1/41)	$\chi^2=0,12$, df=2, p=0,94	$F_{1-2}=1,0$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p_{2-3}>0,05$.
Дистресс плода	15,4% (4/26)	7,9% (3/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,12$, df=2 , p=0,017	$F_{1-2}=0,43$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,11$, $p_{2-3}>0,05$.

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Анализ интранатального периода в 1-й, 2-й и 3-й группах выявил наличие таких особенностей как: слабость родовой деятельности (7,7%, 13,2% и 7,3% соответственно), быстрые роды (15,4%, 2,6% и 7,3% соответственно), обвитие пуповиной (34,6%, 26,3% и 24,4% соответственно). Во 2-й и 3-й группе проводилась амниотомия (7,9% и 4,9%) и встречались неправильное вставление головки плода (5,3% и 4,9%), аномалии прикрепления пуповины (7,9% и 2,4%). Только в контрольной группе была дискоординация родовой деятельности (7,3%). Статистически значимых отличий между перечисленными факторами обнаружено не было.

На следующем этапе исследования изучены клинические данные новорожденных детей. Младенцы всех групп были сопоставимы по массо-ростовым показателям, масса/длина тела составили: в 1-й группе 3352,5 г (3108,7; 3361,6) / 53,0 см (50,8; 53,0), во 2-й группе 3250,0 г (3080,4; 3266,7) / 52,0 см (50,8; 52,0), в 3-й группе 3350,0 г (3350,0; 3498,4) / 52,0 см (51,7; 52,5), $p>0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты/в конце 5 минуты составила: в 1-й группе 5,5 (5,0; 5,5) баллов / 8,0 баллов (7,2; 8,0), во 2-й группе 8,0 (8,0; 8,6) баллов / 9,0 (8,8; 9,0) баллов, в 3-й группе 9,0 (8,7; 9,0) баллов / 9,0 (9,0; 9,4) баллов. Значимые отличия в конце 1 минуты наблюдались между двумя основными группами, а также между первой и третьей группами ($U=0,0$, $p<0,001$). Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты значимо отличалась между всеми группами ($U_{1-2}=96,0$, $p_{1-2}<0,001$, $U_{1-3}=32,0$, $p_{1-3}<0,001$, $U_{2-3}=536,0$, $p_{2-3}=0,01$). Всем детям 1-й группы был выставлен диагноз умеренная асфиксия. Согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020 г) [4], средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1) соответствует оценке по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения, тяжёлая асфиксия (P21.0) – от 0 до 3 баллов через 1 минуту после рождения. Высокое прогностическое значение имеет оценка в конце 5 минуты. Однако низкая оценка по Апгар не всегда является следствием гипоксического воздействия, может быть при медикаментозной депрессии, внутриутробной инфекции и других состояний, приводящие к нарушению дыхания [4, 11].

При оценке неврологического статуса (табл.3) было отмечено, что преобладающим и значимым симптомом оказалась мышечная гипотония, в обеих основных группах, сохраняющийся в динамике к концу 7-х суток жизни, сила связи этих признаков относительно сильная. На втором месте было снижение рефлексов спинального автоматизма, частота которого снизилась в динамике во 2-й и 3-й группах (для конца 1-х суток сила связи средняя, для конца 7-х суток относительно сильная). Синдром гипервозбудимости (со средней силы

связи) и сниженная двигательная активность (с относительно сильной силой связи) имели значимость только для 1-й группы и не изменяли свою частоту в динамике. Не показала значимый результат рассеянная неврологическая симптоматика (расширение зрачков, девиация языка, опускание угла рта). Сохраняющаяся неврологическая симптоматика в динамике позволяет с высокой долей вероятности диагностировать гипоксическое поражение головного мозга у новорожденных и разграничить патологию ЦНС с транзиторной неврологической дисфункцией [5].

Таблица 3.

Особенности неврологического статуса в конце первых и в конце седьмых суток у доношенных новорожденных исследуемых групп (χ^2 , $df=2$, критерий Фишера)

Неврологические симптомы		Исследуемые группы			Тестовая статистика	
		1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Хи-квадрат Пирсона	Фишера
Мышечная гипотония	Конец 1-х суток (V=0,46)	76,9% (20/26)	52,6% (20/38)	19,5% (8/41)	$\chi^2=22,28$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,07$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,003$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,6)	84,6% (22/26)	52,6% (20/38)	9,8% (4/41)	$\chi^2=38,1$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,02$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,5	p=1,0	p=0,22	Критерий Мак-Нимара	
Снижение рефлексов спинального автоматизма	Конец 1-х суток (V=0,29)	57,7% (15/26)	76,3% (29/38)	43,9% (18/41)	$\chi^2=8,59$, $df=2$, $p=0,014$	$F_{1-2}=0,17$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,32$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=0,006$, $p_{2-3}<0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,56)	65,4% (17/26)	57,9% (22/38)	4,9% (2/41)	$\chi^2=33,36$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,61$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,001$, $p_{2-3}<0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=0,63	p=0,016	p<0,001	Критерий Мак-Нимара	
Синдром гипервозбудимости	Конец 1-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, $df=2$, $p=0,013$	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Конец 7-х суток (V=0,21)	15,4% (4/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=8,63$, $df=2$, $p=0,013$	$F_{1-2}=0,15$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	
Рассеянная неврологическая симптоматика	1 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, $df=2$, $p=0,24$	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки	3,8% (1/26)	0,0% (0/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=2,82$, $df=2$, $p=0,24$	$F_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}>0,05$; $F_{1-3}=0,39$, $p_{1-3}>0,05$; $F_{2-3}=NaN$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	NaN	NaN	Критерий Мак-Нимара	

Снижение двигательной активности	1 сутки (V=0,59)	46,2% (12/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=33,5$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	7 сутки (V=0,56)	42,3% (11/26)	2,6% (1/38)	0,0% (0/41)	$\chi^2=29,96$, $df=2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,001$, $p_{1-2}<0,05$; $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$; $F_{2-3}=0,48$, $p_{2-3}>0,05$.
	Значимость изменений в динамике	p=1,0	p=1,0	NaN	Критерий Мак-Нимара	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

Всем новорожденным была проведена нейросонография (НСГ), которая показала наличие структурно-функциональных изменений головного мозга в обеих основных группах: в 1-й группе 57,7%, во 2-й группе 21,1% ($F_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}<0,05$, $F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$, $F_{2-3}=0,002$, $p_{2-3}<0,05$). В контрольной группе изменений головного мозга выявлено не было. Преобладающими и значимыми были умеренный перивентрикулярный отек для 1-й (30,8%) и 2-й групп (13,2%), ($F_{1-3}=0,001$, $p_{1-3}<0,05$, $F_{2-3}=0,02$, $p_{2-3}<0,05$), субэпидимальное кровоизлияние 1 степени (СЭК) для 1-й группы (19,2%) ($F_{1-3}=0,007$, $p_{1-3}<0,05$), во 2-й группе – 5,3%.

Как в 1-й, так и во 2-й группе были обнаружены кисты (7,7% и 2,6% соответственно), только во 2-й группе имело место расширение боковых желудочков (5,3%), в 1-й в 7,7% отмечено снижение индекса резистентности (ИР) артериального русла, в 3,8% – повышение ИР артериального русла. Вышеуказанные показатели значимых различий не имели.

Степень церебральной ишемии (ЦИ) определяется в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (выраженность неврологических нарушений, а также характер и распространенность структурно-морфологических изменений вещества головного мозга) [13]. Диагноз «Церебральная ишемия» выставляется по истечении раннего неонатального периода после уточнения характера и выраженности структурного поражения головного мозга с помощью методов нейровизуализации. При ЦИ 1 степени (легкой) у новорожденного наблюдается возбуждение и/или угнетение ЦНС, длящееся не более 5-7 суток. Для ЦИ 2 степени (средней) в неврологическом статусе характерно угнетение и/или возбуждение ЦНС более 7 суток, судороги, симптомы внутричерепной гипертензии, вегетативно-висцеральные нарушения. Тяжелая ЦИ (3 степени) характеризуется прогрессирующей потерей церебральной активности свыше 10 суток, а также сменой фаз церебральной активности – угнетение, кома/возбуждение/судороги (с возможным эпистатусом). Отмечается дисфункция стволовых отделов мозга, декортикация, децеребрация, вегетативно-висцеральные нарушения, прогрессирующая внутричерепная гипертензия [11].

Кроме ЦИ, согласно вышеуказанной классификации, к гипоксическим поражениям ЦНС относятся внутричерепные кровоизлияния. Для внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени (СЭК) характерно отсутствие неврологических симптомов [11].

В данном исследовании с учетом анамнеза, клинической картины и НСГ с доплеровским исследованием, признаки ЦИ 1 степени имел 21 (80,7%) ребенок 1 группы и 13 (34%) детей 2 группы ($RR=2,36$ [95% CI 1,46-3,81]), таким образом риск возникновения гипоксического поражения головного мозга более чем в два раза выше у детей, имеющих сочетание хронической гипоксии плода в анамнезе и асфиксии при рождении.

Следствием внутриутробного страдания плода от хронической гипоксии явилось рождение малого/маловесного плода, частота которого не отличалась в 1-й (15,4%) и 2-й группах (21,1%), ($F=0,75$, $p>0,05$). В 3 группе рождение малого/маловесного плода не отмечалось ($F<0,002$, $p<0,05$). Основным звеном патогенеза задержки роста плода является нарушение инвазии трофобласта и, как следствие, недостаточный объем перфузии плаценты [1].

С учетом того, что асфиксия при рождении не имеет точных биохимических критериев, было предложено множество критериев для её прогнозирования и диагностики (рН пуповинной крови, наличие ацидоза, оценка по шкале Апгар, признаки дистресса плода и другие критерии) [4, 5, 11]. Однако, вследствие динамичной интранатальной физиологии применение данных критериев встречает ряд ограничений. Поэтому до настоящего времени остается актуальным поиск маркеров, которые имели бы высокую значимость в дополнительной диагностике гипоксических состояний.

В качестве таких маркеров мы рассматривали цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ в пуповинной крови). У детей, рожденных в состоянии умеренной асфиксии и имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 оказались значимо выше, чем группе детей, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся с нормальной оценкой по шкале Апгар и в контрольной группе (табл. 4). Концентрация ИЛ-10, ФНО- α и НСЕ не отличалась между группами.

Таблица 4.

Иммунологические параметры пуповинной крови в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3]

Параметр исследования	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=26	2 группа, n=38	3 группа, n=41	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
ИЛ-1 β , пг/мл	28,1 (28,1; 113,1)	5,1 (5,1; 28,5)	2,3 (2,3; 14,5)	H=7,97, df=2, p=0,02	U₁₋₂=339,5, p₁₋₂=0,03; U₁₋₃=333,5, p₁₋₃=0,009; U₂₋₃=667,0, p₂₋₃=0,27.
ИЛ-4, пг/мл	3,2 (2,5; 3,8)	0,3 (0,3; 2,2)	0,01 (0,01; 1,1)	H=14,36, df=2, p=0,001	U₁₋₂=326,5, p₁₋₂=0,02; U₁₋₃=275,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=584,0, p₂₋₃=0,04.
ИЛ-6, пг/мл	29,3 (29,3; 204,2)	9,2 (9,2; 66,4)	8,1 (8,1; 76,9)	H=8,77, df=2, p=0,01	U₁₋₂=333,0, p₁₋₂=0,03; U₁₋₃=320,5, p₁₋₃=0,006; U₂₋₃=657,0, p₂₋₃=0,23.
ИЛ-8, пг/мл	82,7 (82,7; 205,6)	19,8 (19,8; 90,5)	13,0 (13,0; 105,6)	H=8,97, df=2, p=0,01	U₁₋₂=325,0, p₁₋₂=0,02; U₁₋₃=310,5, p₁₋₃=0,004; U₂₋₃=700,5, p₂₋₃=0,44.
ИЛ-10, пг/мл	2,4 (2,4; 8,6)	3,6 (3,6; 17,7)	3,6 (3,6; 5,0)	H=1,11, df=2, p=0,57	U ₁₋₂ =432,0, p ₁₋₂ =0,4; U ₁₋₃ =454,0, p ₁₋₃ =0,31; U ₂₋₃ =759,0, p ₂₋₃ =0,84.
ФНО- α , пг/мл	1,5 (1,5; 3,2)	1,1 (1,0; 1,9)	0,7 (0,7; 1,9)	H=5,56, df=2, p=0,06	U ₁₋₂ =380,5, p ₁₋₂ =0,12; U ₁₋₃ =363,0, p ₁₋₃ =0,03; U ₂₋₃ =659,5, p ₂₋₃ =0,24.
НСЕ, нг/мл	9,1 (9,1; 14,7)	10,1 (9,8; 12,4)	6,9 (6,9; 9,2)	H=3,63, df=2, p=0,16	U ₁₋₂ =486,5, p ₁₋₂ =0,92; U ₁₋₃ =412,0, p ₁₋₃ =0,12; U ₂₋₃ =610,0, p ₂₋₃ =0,1.

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия между группами.

На клеточном и молекулярном уровнях процесс гибели клетки в гипоксических условиях проходит ряд стадий с участием многих веществ, которые представляют интерес для изучения в настоящее время. Гипоксический фактор запускает такие мембранные процессы как активация перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, рецепторов NMDA, калиевых каналов, приток кальция и перекисное окисление липидов. В клетках происходит образование свободных радикалов, эйкозаноидов, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов. Подробное изучение этих патологических процессов позволило внедрить в практику метод терапевтической гипотермии, позволяющий предотвратить гибель нейронов [5, 11]. На сегодняшний день она является единственным патогенетически обусловленным методом лечения гипоксического поражения головного мозга, поскольку блокирует вышеперечисленные механизмы [11].

Имеются четкие утвержденные критерии для проведения терапевтической гипотермии. В них входят срок гестации, масса ребенка, оценка по шкале Апгар, потребность в искусственной вентиляции легких, клиническая симптоматика, данные газового состава крови и ЭЭГ [11]. Однако, остается возможным на основании изучения патогенеза гипоксического поражения головного мозга, включение новых лабораторных критериев для её проведения.

Патофизиологические процессы асфиксии при рождении имеют тесную связь с такими медиаторами воспаления, как цитокины. Провоспалительные цитокины принимают участие в каскаде патобиохимических процессов, проводя к гипоксическому повреждению ЦНС, путем его прямого повреждения, ослабления эндотелия зародышевого матрикса, возникновения кровоизлияний. Несмотря на то, что общеизвестна их роль в регуляции апоптоза клеток в ЦНС, а также в дифференцировке, пролиферации и инфильтрации лейкоцитов, их диагностическая точность до настоящего времени вызывает ряд спорных вопросов [12]. Наличие этого факта побудило нас к осуществлению данной работы.

Недавно проведенный систематический обзор показал высокую эффективность ИЛ-1 β и ИЛ-6 в диагностике асфиксии и её исходов [12]. Высокие уровни данных цитокинов связывают с неблагоприятными неврологическими последствиями у детей с асфиксией в родах [13]. Превышение порогового значения концентрации ИЛ-6 более 24 пг/мл было ассоциировано с задержкой нервно-психического развития в будущем [14]. У доношенных детей с гипоксическими повреждениями головного мозга были обнаружены подъем уровня цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на 2-е-4-е сутки жизни [15]. Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были выявлены у детей с поражениями головного мозга и имевших низкую массу при рождении [16].

У детей как с ишемическим, так и с геморрагическим поражением головного мозга, в том числе на фоне асфиксии, обнаруживались повышенные концентрации ФНО- α в плазме крови и ликворе, были связаны со структурными изменениями в головном мозге и различными неврологическими расстройствами на первом году жизни [17, 18].

ИЛ-4 мало изучен в ключе гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. Являясь противовоспалительным цитокином, он, по мнению M. ZiemkaNalecz et al., способствует эндогенной защите мозга новорожденного [19].

Экспрессия к рецепторам ИЛ-10 в клетках ЦНС путем блокирования апоптоза способствует выживанию нейронов и нейроглии, снижению уровня провоспалительных цитокинов. Высокие его уровни были обнаружены у маловесных детей с поражениями ЦНС [15].

НСЕ – изомер фермента енолазы, внутриклеточный фермент клеток ЦНС, необходимый для осуществления гликолиза и являющийся одним из специфических лабораторных признаков нейрповреждения. Высокие концентрации данного маркера были обнаружены при перинатальной энцефалопатии, ГИЭ. Также НСЕ играет большую роль в катamnестическом наблюдении за детьми с поражениями ЦНС, поскольку ряд исследований показало неблагоприятные исходы у младенцев с её высокими уровнями. Высокие концентрации НСЕ также были обнаружены у детей раннего возраста с когнитивными нарушениями [20].

Полученные данные нашего исследования, а также сравнение их с данными других авторов, позволяют сделать вывод о том, что цитокины и НСЕ не могут быть изолированно использованы для диагностики гипоксических состояний у новорожденных. Необходим комплексный подход с использованием новых современных технологий.

Для создания модели ранней диагностики гипоксических состояний у новорожденных была выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 12 единиц, в качестве входных нейронов выступали параметры исследования (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности, уровень цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ), имеющие наиболее значимую и патогенетически обоснованную роль. Учитывая число входных нейронов, было решено включить в архитектуру многослойного перцептрона 2

скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 6 и 5 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход. Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовался гиперболический тангенс. В качестве функции активации в выходном слое также выступал гиперболический тангенс, что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 3 целевые (зависимые) переменные (1 группа – доношенные новорожденные, рожденные в умеренной асфиксии, 2 группа – доношенные новорожденные, имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар, 3 группа – доношенные новорожденные, не имевшие в анамнезе перенесенную хроническую гипоксию плода и рожденные с нормальной оценкой по шкале Апгар). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 1.

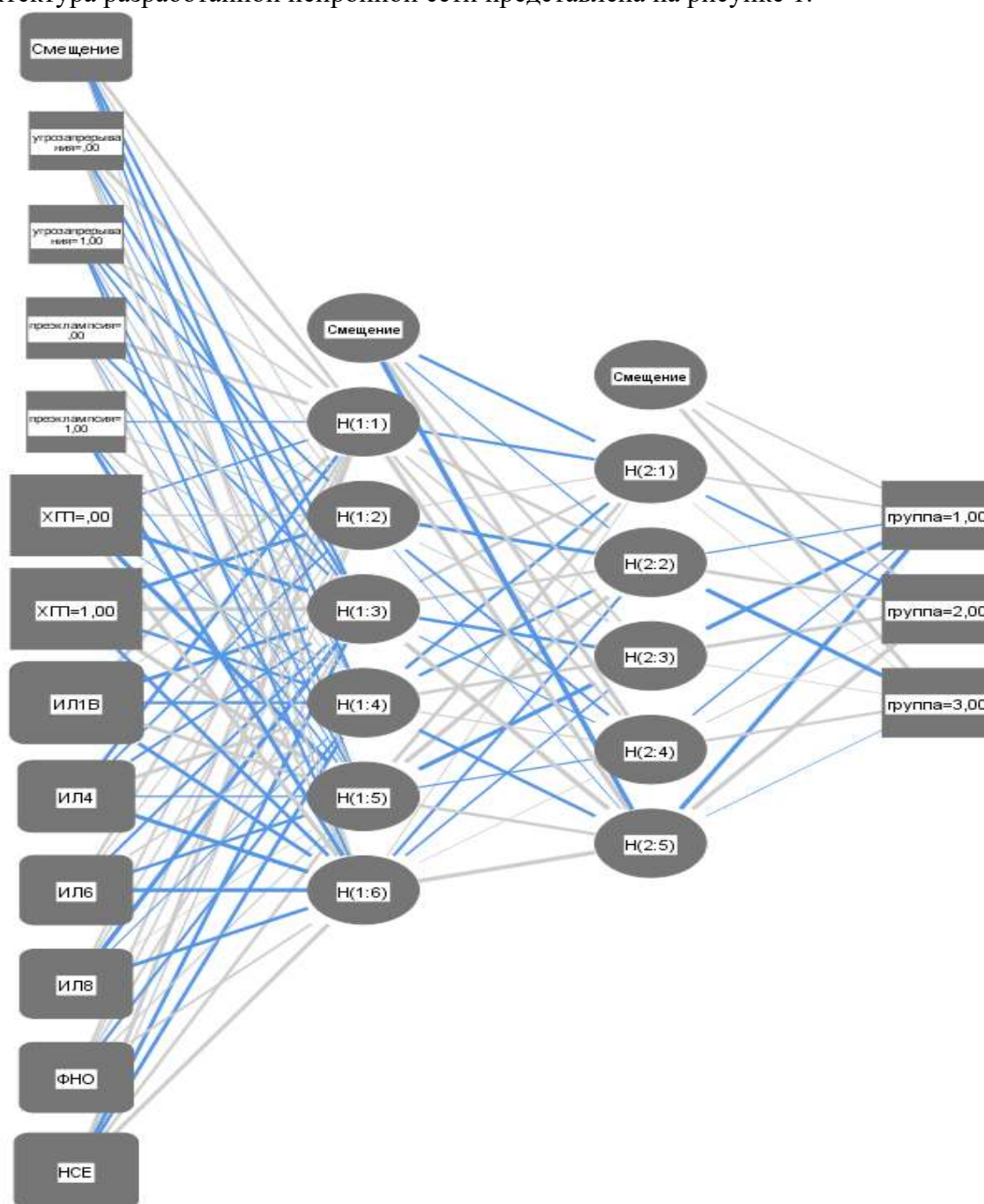


Рис. 1. Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие гипоксических состояний у доношенных новорожденных.

Точность диагностики с помощью разработанной сети составила 96,2%. Полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью как для ранней диагностики асфиксии у доношенных новорожденных, так и для диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных (табл. 5).

Таблица 5.

Информативность разработанной технологии ранней диагностики гипоксических состояний у доношенных новорожденных

Ранняя диагностика	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
1 группа	0,98	$p < 0,001$	0,89	1,00
2 группа	0,98	$p < 0,001$	1,00	0,96
3 группа	1,00	$p < 0,001$	1,00	1,00

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рис. 2).

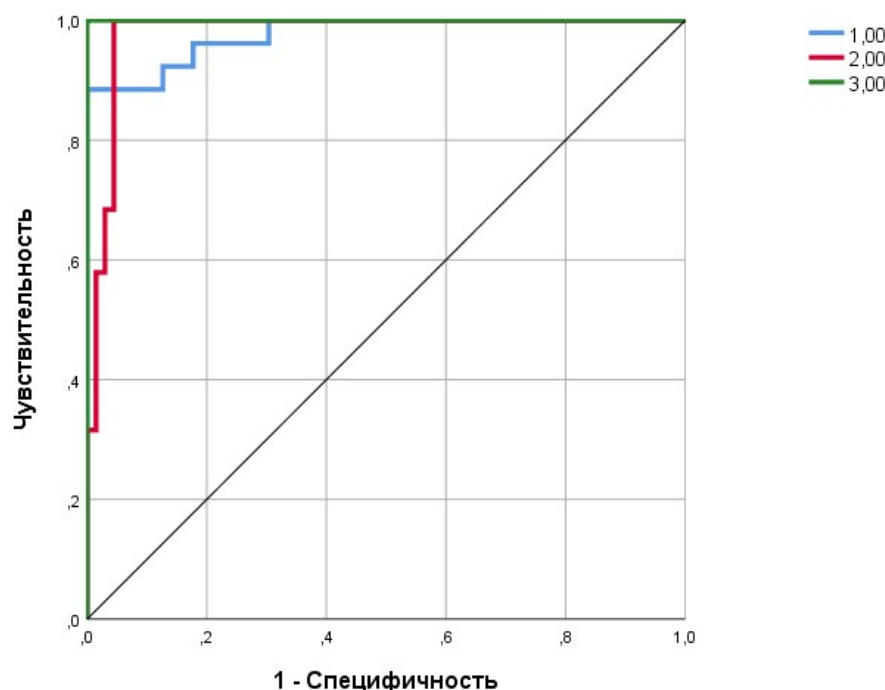


Рис. 2. Площадь под ROC-кривыми.

Заключение. Таким образом, использование технологии нейросети, включающей базы данных анамнестических факторов риска (наличие/отсутствие угрозы прерывания, преэклампсии и/или плацентарной недостаточности во время беременности) и иммунологических параметров (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , НСЕ) в пуповинной крови, позволит с высокой долей вероятности прогнозировать возникновение гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Панова М.С. (70%) – сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

Панченко А.С. (15%) – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.
Мудров В.А. (15%) – анализ и интерпретация данных, статистический анализ, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Лечебное дело. 2017. 4. 9-15.
2. Laptook A.R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. Clin. Perinatol. Elsevier Inc, 2016. 43 (3). 529-545.
3. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2018. 17 (5). 303-314. DOI:10.18502/ijrm.v17i5.4598.
4. Методическое письмо № 15-4/И/2-2570 от 04 марта 2020г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Ссылка активна на 02.03.2023. <https://mz19.ru/upload/iblock/d0e/Metodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>
5. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М. Медпресс-информ. 2020.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. URL: <https://www.icjme.org> (Accessed February 25, 2023).
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>.
8. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие. М. : Логосфера, 2022. 143 с. ISBN 9785986570884.
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019. 366. l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381.
10. Федеральная служба государственной статистики, данные за 2021 год. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. Росстат. Москва. 2021. 24-26.
11. Клинические рекомендации «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей» утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 06 февраля 2019 г.
12. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: a systematic review. Int J Reprod Biomed. 2018. 17(5). 303–14. DOI: 10.18502/ijrm.v17i5.4598.
13. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Moradi A. Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants. Caspian J Intern Med. 2020. 11(4). 377-383. DOI: 10.22088/cjim.11.4.377.
14. Boskabadi H., Maamouri G., Zakerihamidi M., Bagheri F., Mashkani B., Mafinejad S., Faramarzi R., Boskabadi A., Khodashenas E., Heidari E., Rakhshanizadeh F. Interleukin-6 as a prognostic biomarker in perinatal asphyxia. Iran J Child Neurol. 2021. 15(3). 119-130. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.21773.
15. Кузьмина Е.С., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Идрисова А.С. Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022. 2. 38-40. DOI: 10.53529/2500-1175-2022-2-38-40.
16. Yue S.L., Eke A.C., Vaidya D., Northington F.J., Everett A.D., Graham E.M. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants. J Perinatol. 2021. 41(9). 2252-2260. DOI: 10.1038/s41372-021-01112-8.
17. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., Chang T., Mayock D.E., Mulkey S.B., Van Meurs K., Juul S. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The Journal of Pediatrics. 2018. 194. 67-75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060.

18. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zarate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics and Neonatology*. 2017. 58(1). 70. DOI:1016/j.pedneo.2016.05.001.
19. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2017. 76(8). 644-654. DOI: 1093/jnen/nlx046.
20. Aliev M., Tilavkulov M., Xolmurodova X., Xudayberdieva D., Turogov M. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы (литературный обзор). *Science and innovation*. 2022. 1 (4). 83-94. DOI: 10.5281/zenodo.6902980.

References:

1. Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Fetal hypoxia and newborn asphyxia. *Lechebnoe delo*. 2017. 4. 9–15. in Russian.
2. Laptook A.R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin. Perinatol*. Elsevier Inc, 2016. 43 (3). 529–545
3. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018. 17 (5). 303–314. DOI:10.18502/ijrm.v17i5.4598
4. Methodical guidance № 15-4/I/2- 2570 dtd 02.03.2023. «Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room». <https://mz19.ru/upload/iblock/d0e/Metodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>. in Russian.
5. Palchik A.B. Lectures on developmental neurology. Moscow. Medpress-inform. 2020. in Russian.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. URL: <https://www.icjme.org> (Accessed February 25, 2023).
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>.
8. Mudrov V. A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language): textbook. Moscow : Logosphaera, 2022. 143 p. ISBN 9785986570884. in Russian.
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019. 366. l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
10. The Federal State Statistics Service has published data for 2021. Healthcare in Russia. 2021: statistical collection. Rosstat. Moscow. 2021. 24-26. in Russian.
11. Clinical recommendations "Therapeutic hypothermia in newborn children" approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on February 06, 2019. in Russian.
12. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: a systematic review. *Int J Reprod Biomed*. 2018. 17(5). 303–14. DOI: 10.18502/ijrm.v17i5.4598
13. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Moradi A. Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants. *Caspian J Intern Med*. 2020. 11(4):377-383. DOI: 10.22088/cjim.11.4.377
14. Boskabadi H., Maamouri G., Zakerihamidi M., Bagheri F., Mashkani B., Mafinejad S., Faramarzi R., Boskabadi A., Khodashenas E., Heidari E., Rakhshanizadeh F. Interleukin-6 as a prognostic biomarker in perinatal asphyxia. *Iran J Child Neurol*. 2021. 15(3). 119-130. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.21773
15. Kuzmina E.S., Barycheva L.Yu., Agranovich O.V., Idrisova A.S. Immunological predictors in hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022. 2. 38-40. DOI: 10.53529/2500-1175-2022-2-38-40. in Russian.

16. Yue S.L., Eke A.C., Vaidya D., Northington F.J., Everett A.D., Graham E.M. Perinatal blood biomarkers for the identification of brain injury in very low birth weight growth-restricted infants. *J Perinatol.* 2021. 41(9). 2252-2260. DOI: 10.1038/s41372-021-01112-8.
17. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C., Chang T., Mayock D.E., Mulkey S.B., Van Meurs K., Juul S. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of Pediatrics.* 2018. 194. 67-75. DOI: 1016/j.jpeds.2017.10.060
18. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zarate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics and Neonatology.* 2017. 58(1). 70. DOI:1016/j.pedneo.2016.05.001
19. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 2017. 76(8). 644-654. DOI: 1093/jnen/nlx046.
20. Aliev M., Tilavkulov M., Xolmurodova X., Xudayberdieva D., Turopov M. The importance of biomarkers in central nervous system lesions (literature review). *Science and innovation.* 2022. 1 (4). 83-94. DOI: 10.5281/zenodo.6902980. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_103

УДК 614.253.8(035):616.98:578

^{1,3}Пузырева Л.В., ¹Фролова Е.В., ²Исаева Т.А., ²Ситникова С.В.,
³Толох И.М., ⁴Балабохина М.В., ¹Мусин М.А., ¹Ткачук К.О.

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12;

²Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», 644050, г. Омск, ул. Химиков, 8А;

³Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.», 644010, г. Омск, ул. Ладо, 2;

⁴Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 644089, г. Омск, ул. 50 Лет Профсоюзов, 119, корп 1

Традиционно, успех лечения связан от осознания пациента в необходимости лечения, регулярного наблюдения в медицинских специализированных учреждениях и овладение определенными социальными, профессиональными, нейрокогнитивными и другими навыками. Результат лечения больного ВИЧ-инфекцией также зависит от этих факторов, особенно в настоящее время, время эпидемии ВИЧ.

Цель исследования. Оценить приверженность лечению у больных ВИЧ инфекцией в зависимости от наличия туберкулеза лёгких, используя универсальный опросник количественной оценки приверженности лечению.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 106 больных ВИЧ-инфекцией и 106 больных туберкулезом, на фоне ВИЧ-инфекции, которые находились на лечении в стационаре. Проводилось анонимное анкетирование с использованием универсального Российского опросника количественной оценки приверженности к лечению. Авторами в анкету были добавлены вопросы социального характера. В группах пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, наркологическому анамнезу. Для сравнения использовались непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения влияющих факторов проводился корреляционный анализ.

Результаты. Приверженность лекарственной терапии наиболее низкая наблюдалась у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких. Средний и высокий уровень приверженности чаще отмечался в основной группе больных с ВИЧ-инфекцией. Аналогичная ситуация наблюдалась при анализе приверженности медицинскому сопровождению. Приверженность модификации образа жизни оказалась наиболее высокой у больных в основной группе. При оценке интегральной приверженности лечению в основной группе больных ВИЧ-инфекцией средний и высокий уровень наблюдался почти у половины больных.

При проведении корреляционного анализа, выявлен ряд факторов, которые влияли на формирование всех видов приверженности.

Заключение. Результаты выявили две основные категории факторов, влияющих на формирование приверженности лечению у больных ВИЧ-инфекцией. Медицинские факторы: первичная госпитализация в стационар и отсутствие вторичного заболевания; социальные: несовершеннолетние дети, ежемесячный материальный доход, ВИЧ-негативный половой партнер. Результаты этого исследования подтверждают необходимость переосмысления формирования потоков больных, выделение впервые выявленных пациентов и работа с этим контингентом на повышение приверженности лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, приверженность лечению, мотивация, туберкулез у ВИЧ-инфицированных, туберкулез.

^{1,3}Puzyreva L.V., ¹Frolova E.V., ²Isaeva T.A., ²Sitnikova S.V., ³Tolokh I.M.,
⁴Balabokhina M.V., ¹Musin M.A., ¹Tkachuk K.O.

ASSESSMENT OF ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH HIV INFECTION

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 12 Lenina str., Omsk, Russia, 644099;

²*Clinical TB Dispensary No 4, 8A Khimikov str., Omsk, 644050;*³*Infectious Clinical Hospital No 1 named after Dalmatov D.M., 2 Lazo str, Omsk, 644010;*⁴*Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 119 building 1 50 Let Profsoyuzov str., Omsk, 644089*

Traditionally, the success of treatment is associated with the patient's awareness of the need for treatment, regular observation in medical specialized institutions and the mastery of certain social, professional, neurocognitive and other skills. The result of treatment of a patient with HIV infection also depends on these factors, especially at the present time, during the HIV epidemic.

The aim of the research. *To assess adherence to treatment in patients with HIV infection depending on the presence of pulmonary tuberculosis using a universal questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence.*

Materials and methods. *The study involved 106 patients with HIV infection and 106 patients with tuberculosis, on the background of HIV infection, who were treated in a hospital. An anonymous survey was conducted using the universal Russian questionnaire for the quantitative assessment of adherence to treatment. The authors added questions of a social nature to the questionnaire. In the groups, the patients were comparable in terms of gender, age, drug history. For comparison, the nonparametric Mann-Whitney test was used. Correlation analysis was carried out to determine the influencing factors.*

Results. *Adherence to drug therapy was the lowest observed in HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis. Medium and high levels of adherence were more often observed in the main group of patients with HIV infection. A similar situation was observed in the analysis of adherence to medical support. Adherence to lifestyle modification was the highest in patients in the main group. When assessing the integral adherence to treatment in the main group of patients with HIV infection, an average and high level was observed in almost half of the patients.*

When conducting a correlation analysis, a number of factors were identified that influenced the formation of all types of adherence.

Conclusion. *The results revealed two main categories of factors influencing the formation of adherence to treatment in patients with HIV infection. Medical factors: primary hospitalization in a hospital and the absence of a secondary disease; social: minor children, monthly material income, HIV-negative sexual partner. The results of this study confirm the need to rethink the formation of patient flows, the selection of newly identified patients and work with this contingent to improve adherence to treatment.*

Key words: *HIV infection, adherence to treatment, motivation, tuberculosis in HIV-infected people, tuberculosis.*

ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов глобального бремени болезней, и в последние годы ему уделяется значительное внимание на территории России. Плохая приверженность лечению является распространенным явлением несмотря на различные вмешательства, направленные на высокий охват антиретровирусной терапией больных ВИЧ-инфекцией.

Некоторые авторы утверждают, что приверженность у больных ВИЧ-инфекцией зависит от стадии самого заболевания и коррелирует с когнитивными нарушениями пациента из-за поражения головного мозга вирусом иммунодефицита [1]. Другими учеными предлагалась для использования модель мотивации и приверженности у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих метамфетамин, с учетом их психолого-наркотических изменений личности [2].

В настоящее время существует более 30 психологических теорий изменения поведения у больных ВИЧ-инфекцией [3], что затрудняет выбор наиболее подходящей из них. Это особая проблема в области приверженности долгосрочному лечению антиретровирусными препаратами (АРТ), пожизненному общению с медицинскими работниками, ведению определенного образа жизни, при несоблюдении которых могут возникнуть серьезные последствия. Поэтому существующие теории нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы определить их актуальность для проблемы долгосрочной приверженности лечению.

Отсутствие всестороннего и целостного понимания барьеров и факторов, способствующих приверженности лечению больных ВИЧ-инфекцией, в настоящее время является основным препятствием для поиска эффективных решений.

В 2023 году Российское научное общество терапевтов опубликовало клинические рекомендации с универсальным опросником количественной оценки приверженности лечению (КОП-25), который мы решили применить у больных ВИЧ-инфекцией [4].

Цель исследования: оценить приверженность лечению у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия туберкулеза лёгких, для оценки факторов риска, влияющих на комплаентность пациентов.

Материалы и методы. Для оценки приверженности использовался универсальный Российский опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) [4], у больных ВИЧ-инфекцией. Критерии включения: наличие ВИЧ-инфекции, возраст старше 18 лет, устное согласие на анонимное анкетирование. Основная группа состояла из больных ВИЧ-инфекцией ($n=106$), контрольная – из больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких ($n=106$). Анкетирование было анонимным, заполнялось собственноручно пациентом и проводилось в период с 10.01.23 по 01.02.23.

В анкеты были добавлены вопросы социального характера (семейное положение, наличие несовершеннолетних детей, наличие места жительства, постоянного гарантированного дохода, наличие полового партнера с ВИЧ-инфекцией и т.д.).

Пациенты в группах были сопоставимы по полу ($U = 4929,0$; $p = 0,06$), возрасту ($U = 5503,0$; $p = 0,79$) и семейному положению ($U = 5111,0$; $p = 0,25$).

Данные были сгруппированы в таблицу Excel. Для наглядности все данные были «зашифрованы». Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 13.3. В связи с наличием распределения отличного от нормального применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеряемого количественно – использовался статический Манна-Уитни (U – критерий). Рассчитывался χ^2 , критическое значение которого при уровне значимости $p=0,01$ составляло 11,345.

Корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r – критерий) использовался для нахождения связи между двумя или несколькими изучаемыми признаками в модуле пакета программ Statistica 13.3. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом: при r от 0 до $-0,25$ и до $0,25$ – как слабую; при r от $0,26$ до $0,5$ ($-0,26$ до $-0,5$) – как умеренную; при r от $0,51$ до $0,75$ ($-0,51$ до $-0,75$) – как среднюю; при r от $0,76$ до $1,0$ ($-0,76$ до $-1,0$) – как сильную. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В основной группе больных ВИЧ-инфекцией при оценке социального статуса доля работающих составила 38,7%, неработающих – 50,0%, инвалидов – 8,5%, пенсионеров – 2,8%. В контрольной группе больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией количество работающих было 24,5% ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,027$), неработающих – 56,6% ($\chi^2 = 0,929$; $p = 0,336$), инвалидов – 14,2% ($\chi^2 = 1,691$; $p = 0,194$), пенсионеров – 4,7% ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,455$). Наличие несовершеннолетних детей чаще встречалось в основной группе больных – 70,8%, против 38,7% в группе контроля ($\chi^2 = 22,007$; $p = <0,001$). Материальное положение в группах обследования статистически значимо не различалось ($\chi^2 = 0,716$; $p = 0,398$). При этом наличие собственного жилья отметили 70,8% больных в группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, а в группе сравнения только 35,8%, (остальные проживали преимущественно в общежитиях, в квартирах родителей, сожителей и не имея собственного жилья) ($\chi^2 = 25,943$; $p = <0,001$). Наличие в анамнезе хотя бы одного эпизода приема психоактивных наркотических средств отметили 83,0% в 1-й группе и 84,9% больных во 2-й группе ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,709$).

При оценке приверженности лекарственной терапии было выявлено, что наиболее низкий уровень определялся у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезным поражением: у 38,7% (41), против 4,7% (5) пациентов в основной группе. Уровень средней приверженности по данному критерию обнаружен у 54,7% (58) больных ВИЧ-инфекцией, а у пациентов с туберкулезом только в 34,0% (36) случаев ($U = 3777,0$; $p = 0,000$) (рисунок 1).

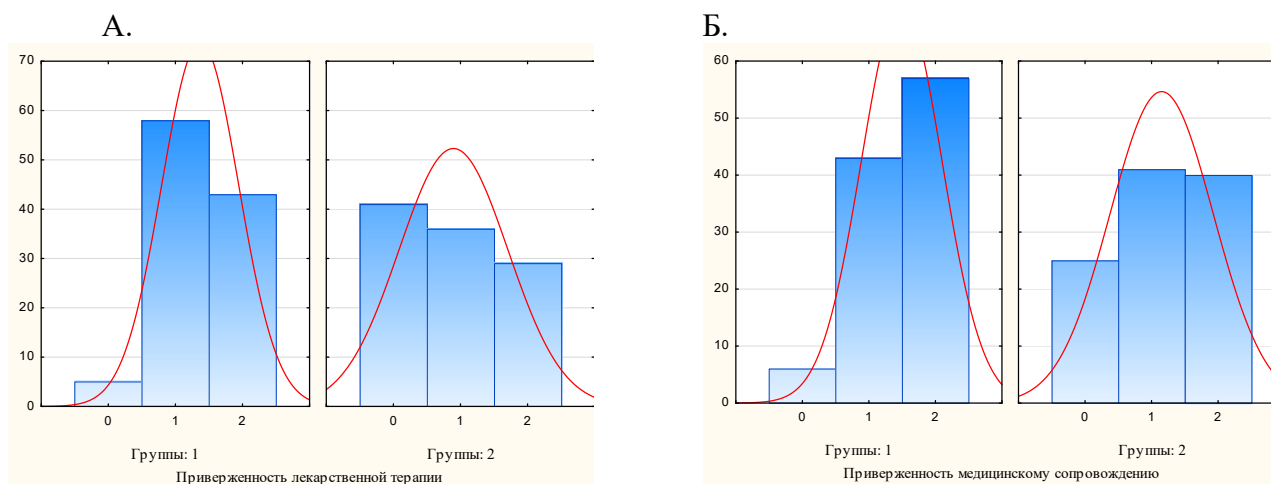


Рис. 1. Оценка приверженности лекарственной терапии (А) и приверженности медицинскому сопровождению (Б) у больных ВИЧ-инфекцией в группах обследования с использованием критерия Манна-Уитни.

В группе больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких низкий уровень приверженности медицинскому сопровождению был зарегистрирован у 23,6% пациентов, средний – у 38,7%, а высокий – у 37,7% больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезным процессом. В группе больных ВИЧ-инфекцией средний уровень приверженности был отмечен у 40,6% (43), а высокий у 53,8% (57) респондентов ($U = 4302,5$; $p = 0,003$) (рисунок 1).

Приверженность модификации образа жизни оказалась наиболее высокой у больных в основной группе у 31,1% (33), а средней степени выраженности у 63,2% (67) лиц. В группе контроля больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезным поражением низкий показатель приверженности модификации образа жизни был отмечен у 44,3%, средний уровень – у 37,7%, а высокий только у 17,9% больных ($U = 3421,5$; $p = 0,000$) (рисунок 2).

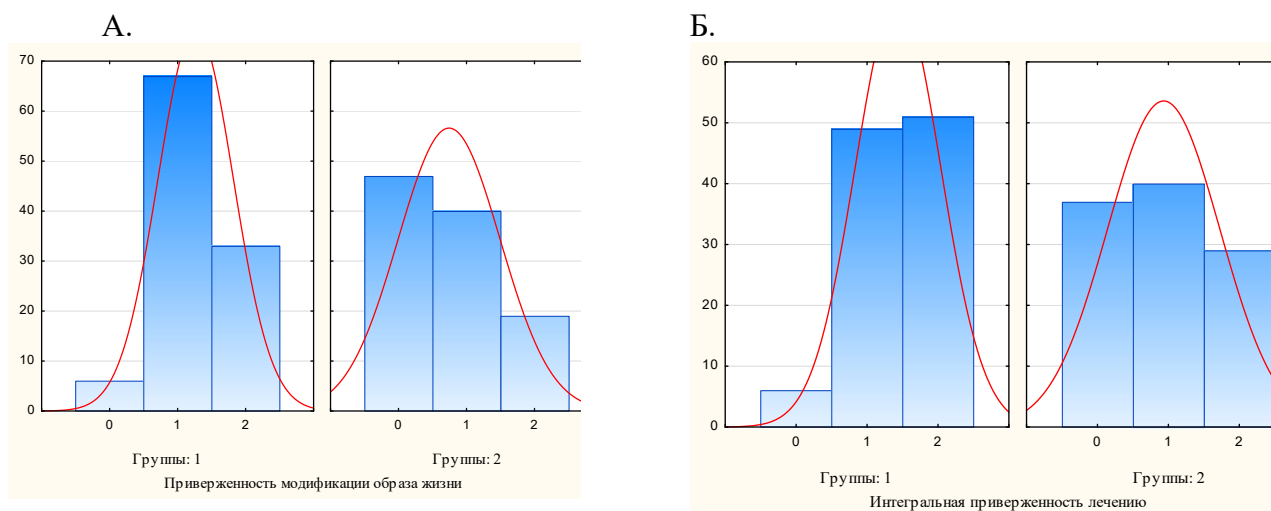


Рис. 2. Оценка приверженности модификации образа жизни (А) и интегральной приверженности лечению (Б) у больных ВИЧ-инфекцией в группах обследования с использованием критерия Манна-Уитни.

При оценке интегральной приверженности лечению в основной группе больных ВИЧ-инфекцией средний уровень наблюдался у 46,2% (49), а высокий – у 48,1% (51) пациента. В контрольной группе чаще определялся низкий уровень у 34,9% (37), а средний – у 37,7% (40) больных. Высокий уровень интегральной приверженности лечению был отмечен только у 27,4% больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом ($U = 3665,5$; $p = 0,000$) (рисунок 2).

При оценке приверженности среди кенийского населения авторы отметили, что крайне значимо для больных ВИЧ-инфекцией оказалась поддержка семьи, отсутствие дискриминации в ближайшем окружении, а также установка достижения определенной цели, связанной с карьерой, улучшением семейного положения. Эти пациенты нуждались в заботе и внимании, что воспринималось как чувство принадлежности обществу [5].

Далее было решено с помощью корреляционного анализа выявить факторы, влияющие на увеличение приверженности в группах больных ВИЧ-инфекцией.

На снижение приверженности лекарственной терапии влияли такие факторы, как наличие туберкулеза ($r = 0,32$; $p = 0,000$), отсутствие постоянного места жительства ($r = 0,258$; $p = 0,000$), несовершеннолетних детей ($r = 0,216$; $p = 0,002$), наличие полового партнера с положительным ВИЧ-статусом ($r = 0,213$; $p = 0,002$) и отсутствие ежемесячного гарантированного дохода ($r = 0,176$; $p = 0,010$). Также, с увеличением случаев госпитализаций в стационар БУЗОО «КУПТД № 4» и БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д.М.» приверженность лекарственной терапии снижалась ($r = 0,347$; $p = 0,000$). Самая высокая приверженность отмечена у больных, поступающих на стационарное лечение впервые в связи с ВИЧ-инфекцией (у 40,5% больных в 1-й группе) или при впервые выявленном туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции (у 27,4% больных во 2-й группе).

Препятствовали повышению приверженности медицинскому сопровождению у больных ВИЧ-инфекцией такие факторы как увеличение количества госпитализации в стационар ($r = 0,239$; $p = 0,000$), наличие туберкулезного поражения ($r = 0,238$; $p = 0,000$) и отсутствие постоянного жилья ($r = 0,196$; $p = 0,004$).

Несомненно, что на формирование приверженности медицинскому сопровождению оказывает влияние сам медицинский персонал, который также нуждается в обучении не только по профессиональным вопросам, но и по психологическому поведению с пациентом [6, 7].

Приверженность модификации образа жизни у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения снижалась при наличии туберкулеза ($r = 0,368$; $p = 0,000$), при наличии полового партнера с ВИЧ-инфекцией ($r = 0,246$; $p = 0,000$), отсутствии семьи ($r = 0,204$; $p = 0,003$) и собственных несовершеннолетних детей ($r = 0,169$; $p = 0,014$), а также постоянного собственного места жительства ($r = 0,192$; $p = 0,004$).

В Уганде больные ВИЧ-инфекцией отказывались от наблюдения и лечения ВИЧ по причине раскрытия своего статуса, нежелания отказаться от употребления психоактивных веществ и осуждения со стороны партнеров-единомышленников [8]. В другом исследовании коллектив авторов утверждает о наличии недооцененной проблемы у больных ВИЧ-инфекцией – алкоголе. Многие пациенты, пытаясь уйти от наркотической зависимости, начинают употреблять алкоголь, а другие, ежедневный прием спиртных напитков вообще считают это обычным образом жизни [9]. В нашем исследовании мы не включили вопрос о приеме алкоголя в анкеты, т.к. сомневались в искренности респондентов. При этом вопрос «Употребляли ли вы когда-нибудь инъекционные наркотики?» не смущал респондентов, и они на него спокойно отвечали.

Интегральная приверженность лечению, так называемый усредненный показатель между всеми тремя приверженностями, зависела от суммы факторов, которые влияли и на другие виды комплаентности. У больных ВИЧ-инфекцией высокая интегральная приверженность отмечалась при отсутствии вторичного заболевания – туберкулеза ($r = 0,337$; $p = 0,000$), во время первичной госпитализации в стационар ($r = 0,311$; $p = 0,000$), при наличии постоянного места жительства ($r = 0,245$; $p = 0,000$) и ежемесячного гарантированного дохода ($r = 0,198$; $p = 0,004$), наличии ВИЧ-негативного полового партнера ($r = 0,245$; $p = 0,000$) и несовершеннолетних детей ($r = 0,175$; $p = 0,01$).

Из анализируемых факторов не влияли на приверженность пол, возраст, социальный статус больного и его вредные привычки в анамнезе (в виде употребления инъекционных наркотиков).

Таким образом, интегральная приверженность лечению у больных ВИЧ-инфекцией зависит от ряда медицинских (отсутствие вторичного заболевания в виде туберкулезного поражения и первичная госпитализация в стационар) и социальных факторов (наличие несовершеннолетних детей, постоянного места жительства, ежемесячного гарантированного дохода, ВИЧ-негативного полового партнера). Самая высокая степень приверженности формируется при первичной госпитализации пациента в стационар по поводу ВИЧ-инфекции, когда для него является значимым не только медицинское общение, но и принятие решения о смене образа жизни, для сохранения своего здоровья и блага семьи. Данный факт необходимо учитывать при лечении таких больных и может иметь смысл при формировании потоков пациентов с созданием отделения для больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, изолируя их от заядлых нарушителей режима и лиц, негативно относящихся к лечению в стационаре.

Выводы. Приверженность к длительному курсу лечения ВИЧ-инфекции является сложным, динамичным явлением с широким спектром факторов, как медицинских, так и социальных, влияющих на поведение больного и на прием препаратов. Результаты нашего исследования могут помочь в разработке ориентированных на пациента тактик ведения для устранения негативных факторов на пути приверженности лечению.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Существенный вклад в научно-исследовательскую работу: Т.А. Исаева, С.В. Ситникова, Е.В. Фролова, Л.В. Пузырёва, И.М. Толох, М.В. Балабохина, М.А. Мусин, К.О. Ткачук. Доработка и исправление рукописи: Л.В. Пузырёва, М.В. Балабохина, М.А. Мусин, К.О. Ткачук. Окончательное утверждение для публикации: Л.В. Пузырёва. Ответственность за целостность всех частей рукописи: Л.В. Пузырёва.

Список литературы.

1. Houston E., Mindry D., Alvarado E., Kim J.J., Evans J., Tarn D.M. Hidden cues for approach and avoidance motivation: implicit cognitive associations among patients with Nonadherence to HIV treatment. *AIDS Care*. 2022. 34(10). 1257-1263. doi: 10.1080/09540121.2021.2008296.
2. Starks T.J., Millar B.M., Lassiter J.M., Parsons J.T. Preintervention Profiles of Information, Motivational, and Behavioral Self-Efficacy for Methamphetamine Use and HIV Medication Adherence Among Gay and Bisexual Men. *AIDS Patient Care STDS*. 2017. 31(2). 78-86. doi: 10.1089/apc.2016.0196.
3. Munro S., Lewin S., Swart T., Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health*. 2007. 7. 104. doi: 10.1186/1471-2458-7-104.
4. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., и др. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022. DOI 10.17513/np.541.
5. Graham S.M., Micheni M., Secor A., et al. HIV care engagement and ART adherence among Kenyan gay, bisexual, and other men who have sex with men: a multi-level model informed by qualitative research. *AIDS Care*. 2018. 30(sup5). 97-105. doi: 10.1080/09540121.2018.1515471.
6. Морозова Т.Е., Попова Т.С., Барабанова Е.А., Самохина Е.О. Шкала «Коморбидный пациент» как инструмент врача общей практики для повышения приверженности к лечению пациентов, проживающих в сельской местности. *Сеченовский вестник*. 2020. (4). 51-59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.50-59>.
7. Аликперова Н.В., Ярашева А.В., Ключева С.Ф., Виноградова К.В. Модели профессионального поведения сотрудников медицинских организаций. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021. 65(5). 454-460. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-5-454-460>.

8. Pollard R., Kennedy C.E., Hutton H.E., et al. HIV Prevention and Treatment Behavior Change and the Situated Information Motivation Behavioral Skills (sIMB) Model: A Qualitative Evaluation of a Community Health Worker Intervention in Rakai, Uganda. *AIDS Behav.* 2022. 26(2). 75-384. doi: 10.1007/s10461-021-03391-w.
9. Яковлев А.А., Дьячков А.Г., Мусатов В.Б., Келли Д., Крамынин Л.А. Сложности формирования приверженности антиретровирусной терапии при остром ретровирусном синдроме — недооцененное значение алкоголя. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2022. 56(1). 95-104. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-95-104/>

References:

1. Houston E., Mindry D., Alvarado E., Kim J.J., Evans J., Tarn D.M. Hidden cues for approach and avoidance motivation: implicit cognitive associations among patients with Nonadherence to HIV treatment. *AIDS Care.* 2022. 34(10). 1257-1263. doi: 10.1080/09540121.2021.2008296.
2. Starks T.J., Millar B.M., Lassiter J.M., Parsons J.T. Preintervention Profiles of Information, Motivational, and Behavioral Self-Efficacy for Methamphetamine Use and HIV Medication Adherence Among Gay and Bisexual Men. *AIDS Patient Care STDS.* 2017. 31(2). 78-86. doi: 10.1089/apc.2016.0196.
3. Munro S., Lewin S., Swart T., Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health.* 2007. 7. 104. doi: 10.1186/1471-2458-7-104.
4. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., et al. Treatment adherence. Russian national leadership. M.: Izdatel'skiy dom Akademii Estestvoznaniya. 2022. DOI 10.17513/np.541. in Russian.
5. Graham S.M., Micheni M., Secor A., et al. HIV care engagement and ART adherence among Kenyan gay, bisexual, and other men who have sex with men: a multi-level model informed by qualitative research. *AIDS Care.* 2018. 30(sup5). 97-105. doi: 10.1080/09540121.2018.1515471.
6. Morozova T.E., Popova T.S., Barabanova E.A., Samokhina E.O. The scale "Comorbid patient" as a tool for a general practitioner to improve adherence to treatment of patients living in rural areas. *Sechenovskiy vestnik.* 2020. (4). 51-59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.50-59>. in Russian.
7. Alikperova N.V., Yarasheva A.V., Klyueva S.F., Vinogradova K.V. Professional models behavior of employees in the medical institutions. *Health care of the Russian Federation.* 2021. 65(5). 454-460. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-5-454-460>. in Russian.
8. Pollard R., Kennedy C.E., Hutton H.E., et al. HIV Prevention and Treatment Behavior Change and the Situated Information Motivation Behavioral Skills (sIMB) Model: A Qualitative Evaluation of a Community Health Worker Intervention in Rakai, Uganda. *AIDS Behav.* 2022. 26(2). 75-384. doi: 10.1007/s10461-021-03391-w.
9. Yakovlev A.A., Diachkov A.G., Musatov V.B., Kelly J., Kramynin L.A. Acute retroviral syndrome — challenges in maintain of adherence, underestimated role of alcohol. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2022. 56(1). 95-104. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-95-104>. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_110

УДК 616-093/-098

¹Саьдулаев Д.Ш., ²Гурская О.Е., ²Фатеев И.В., ²Цыган В.Н.,
¹Барсукова И.М., ¹Дубикайтис П.А., ²Лемещенко А.В., ²Макаров А.Б.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ЭТИОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ И ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИЕМИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

¹Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации (Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова), 194014, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Цель исследования. Дать оценку влияния субстратного антигипоксанта Цитофлавина на частоту бактериемии и вид высеваемых микроорганизмов при тяжелой сочетанной травме.

Материалы и методы. Представлены результаты бактериальных посевов и ПЦР-анализ венозной крови 2-х групп пострадавших, получивших тяжелые сочетанные травмы, сопровождавшиеся шоком 2-й и 3-й степени. Основная группа – 39 пациентов, в лечении которых использовался Цитофлавин, и контрольная группа – 41 больной, в лечении которых Цитофлавин не применялся. Для оценки бактериемии использовали бактериальные посевы и ПЦР-анализ венозной крови пострадавших. Для статистической обработки применялись оценка достоверности различий средних несвязных (независимых) выборок по t-критерию (Стьюдента) и оценка нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова.

Результаты. В крови пострадавших обнаружены грибы рода *Candida*, *St. haemolyticus*, *Corynebacterium* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp., *St. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Ps. alcaligenes*, гр. + кокки, *Pseudomonas* spp. В основной группе получено 76,9 % отрицательных посевов, в контрольной группе только 24 %. Максимальное количество положительных посевов крови наблюдалось на 3-и и 5-е сутки в контрольной группе. Чаще всего высевалось по 2 микроорганизма в 1-й пробе, устойчивых сочетаний получено не было.

Заключение. Выявленные признаки снижения почти в 3 раза (с 76,9 % в контрольной группе до 24 % в основной) частоты высевов гемокультуры позволяют предположить положительное влияние применения субстратного антигипоксанта Цитофлавина в лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Ключевые слова. Тяжелая сочетанная травма, Цитофлавин, бактериемия, микроорганизмы, гемокультура.

¹Sadulaev D.Sh., ²Gurskaya O.E., ²Fateev I.V., ²Cygan V.N., ¹Barsukova I.M.,

¹Dubikajtis P.A., ²Lemeshhenko A.V., ²Makarov A.B.

THE EFFECT OF CYTOFLAVIN ON THE ETIOLOGICAL STRUCTURE AND FREQUENCY OF BACTEREMIA IN PATIENTS WITH SEVERE COMBINED TRAUMA

¹St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze,
3 Budapestskaya str., St. Petersburg, 192242;

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Academician Lebedev str, St. Petersburg, 194014

The aim of the research. To assess the effect of the substrate antihypoxant Cytoflavin on the frequency of bacteremia and the type of microorganisms sown in severe combined trauma.

Materials and methods. The results of bacterial cultures and PCR-analysis of venous blood of 2 groups of victims who received severe concomitant injuries accompanied by shock of the 2nd and 3rd degree are presented. The main group - 39 patients treated with Cytoflavin, and the control group - 41 patients in whose treatment Cytoflavin was not used. To assess bacteremia, bacterial cultures and PCR-analysis of venous blood of the victims were used. For statistical processing, we used the assessment of the reliability of differences in the means of disconnected (independent) samples according to the t-test (Student) and the assessment of the normality of the distribution using the Kolmogorov-Smirnov test.

Results. Fungi of the genus *Candida*, *St. haemolyticus*, *Corynebacterium* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp., *St. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Ps. alcaligenes*, gr. + cocci, *Pseudomonas* spp. In the main group, 76,9 % of negative cultures were obtained, in the control group, only 24 %. The maximum number of positive blood cultures was observed on the 3rd and 5th days in the control group. Most often, 2 microorganisms were sown in the 1st sample, no stable combinations were obtained.

Conclusion. The revealed signs of an almost 3-fold decrease (from 76.9 % in the control group to 24 % in the main group) in the frequency of blood cultures suggest a positive effect of the use of the cytoflavin substrate antihypoxant in the treatment of patients with severe concomitant trauma.

Key words. Severe concomitant injury, Cytoflavin, bacteremia, microorganisms, blood culture.

Сочетанная травма представляет собой одновременное повреждение двух и более из семи анатомических областей тела одним травмирующим агентом [1, 2]. По современной медицинской статистике травма является основной причиной смертности молодых людей [2, 3]. Хотя доля сочетанной травмы в структуре травматизма невелика (от 5 % до 12 % госпитализированных в травматологические стационары), на ее долю приходится более 60 % летальных исходов. Причиной смертности, в первую очередь, является травматический шок [4].

Поскольку тяжелая сочетанная травма сопровождается высокой летальностью в социально значимых группах населения, совершенствование алгоритмов диагностики и тактики ведения таких пациентов является крайне актуальной проблемой. Существенную роль в патогенезе травматической болезни играют септические осложнения, развивающиеся в позднем периоде. Применение Цитофлавина при сочетанной травме широко обсуждается в современной литературе, однако его влияние на вид и частоту высеваемых при этом микроорганизмов изучено недостаточно [5, 6]. В связи с этим является актуальным исследование видов и частоты высевания микроорганизмов в крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ).

Цель исследования. Дать оценку эффективности применения субстратного антигипоксанта Цитофлавина на частоту бактериемии при тяжелой сочетанной травме.

Материалы и методы. Обследованы 80 пострадавших с ТСТ, сопровождавшаяся шоком II и III степени, что представляет собой достаточную референтную выборку.

В целях объективизации анализа полученных результатов были исключены из исследования пострадавшие:

- моложе 18 и старше 60 лет;
- с травматическим шоком I степени или его отсутствием.

Пострадавшие с ТСТ, доставлялись бригадами скорой медицинской помощи (специализированными бригадами анестезиологии-реанимации или общепрофильными бригадами) в приемно-диагностическое отделение института (отделение экстренной медицинской помощи) и непосредственно в реанимационный зал (противошоковую операционную).

Все пациенты были поделены на две группы. В основную группу исследования вошли 39 пациентов, в комплексном лечении которых использовалось введение Цитофлавина парентеральным и энтеральным путем в общем объеме ранних энтеральных инфузий. Контрольную группу составили 41 человек, в лечении которых данный препарат и ранние энтеральные инфузии не применялись.

Показатели распределения пострадавших по полу представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой по полу

Пол	Группы		Всего
	Основная	Контрольная	
Мужской	27 (69,2 %)	30 (73,2 %)	57 (71,3 %)
Женский	12 (30,8 %)	11 (26,8 %)	23 (33,7 %)
Итого	39 (100 %)	41 (100 %)	80 (100 %)

Наибольшую группу пациентов – 78 (97,5 %, $p<0,05$) человек составили лица в возрасте от 21 до 60 лет, то есть в наиболее работоспособном возрасте.

Величины распределения пострадавших с ТСТ в зависимости от механизмов полученной травмы представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой
в зависимости от механизма полученной травмы

Механизм травмы	Группы		Всего
	Основная	Контрольная	
Автотравма	23 (59 %)	21 (51,2 %)	44 (55,0 %)
Кататравма	7 (17,9 %)	9 (22,0 %)	16 (20,0 %)
Мототравма	3 (7,7 %)	1 (2,4 %)	4 (5,0 %)
Железнодорожная травма	1 (2,6 %)	2 (4,9 %)	3 (3,8 %)
Избиение	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	1 (1,3 %)
Прочее	5 (12,8 %)	7 (17,1 %)	12 (15,0 %)
Итого	39 (100,0 %)	41 (100 %)	80 (100 %)

Подавляющее большинство пациентов ($p<0,05$) получило травму в результате дорожно-транспортного происшествия – 44 (55 %) и падения с высоты 16 (20 %).

В состоянии алкогольного опьянения поступило 20 человек – 10 (24,4 %) человек в основной группе и 10 (25,6 %) человек в контрольной группе при $p>0,05$.

Данные клинико-лабораторных показателей шока у пострадавших с ТСТ основной и контрольной групп при поступлении представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Данные клинико-лабораторных показателей шока у пострадавших
с тяжелой сочетанной травмой основной
и контрольной групп при поступлении

Показатель	Группы		Статистическая значимость различий (p)
	Основная	Контрольная	
Число больных (чел.)	39	41	$p>0,05$
Средний возраст (лет)	$39,0\pm 12,8$	$39,0\pm 14,2$	$p>0,05$
Пол мужской	69,2 %	75,0 %	$p>0,05$
Среднее систолическое артериальное давление (сСАД) (мм рт.ст)	$92,0\pm 30,0$	$98,0\pm 35,0$	$p>0,05$
Среднее диастолическое (сДАД) (мм рт.ст)	$57,1\pm 25,2$	$61,1\pm 19,1$	$p>0,05$
Средний Hb (г/л)	$122,1\pm 7,6$	$118,5\pm 4,5$	$p>0,05$
Среднее число Эр. (10^{12} на 1л)	$3,6\pm 0,2$	$3,9\pm 0,2$	$p>0,05$
Средний билирубин (мкмоль/л)	$12,1\pm 5,0$	$14,2\pm 6,8$	$p>0,05$

Примечание: АД – артериальное давление, Hb – гемоглобин, Эр. – эритроциты

Таким образом, анализ различия средних показателей у пострадавших с ТСТ продемонстрировал, что достоверной статистической разницы между группами исследования по полу, возрасту и основным клинико-лабораторным характеристикам при поступлении не было ($p>0,05$).

При сравнении исследуемых групп пострадавших с ТСТ при поступлении по степени шока (табл. 4) достоверных различий между группами также не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 4.

Сравнение степени шока пострадавших с тяжелой сочетанной травмой основной и контрольной группы при поступлении

Степень шока	Число больных в группе (доля в группе)		Достоверность различий (p)
	Основная	Контрольная	
Шок 2-й степени	27 (69,2 %)	27 (65,9 %)	p>0,05
Шок 3-й степени	12 (30,8 %)	14 (34,1 %)	p>0,05
Итого	39 (100,0 %)	41 (100,0 %)	p>0,05

Группы исследования не отличались друг от друга и по прогнозу течения травматической болезни (табл. 5). Данный показатель оценивали по методике Назаренко Г.И. [6]. Сравнение данных показало, что пострадавшие основной и контрольной групп равномерно распределились в прогностических подгруппах с положительным, сомнительным и отрицательным прогнозами, значимых достоверных статистических различий не обнаружено (p>0,05).

Таблица 5.

Распределение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой по прогнозу течения травматической болезни в исследуемых группах при поступлении

Прогноз по Назаренко Г.И.	Число больных (доля в группе)		Всего	Достоверность различий (p)
	Основная группа	Контрольная группа		
Положительный	10 (25,6 %)	15 (36,6 %)	25	p>0,05
Сомнительный	17 (43,6 %)	16 (39,0 %)	33	p>0,05
Отрицательный	12 (30,8 %)	10 (24,4 %)	22	p>0,05
Итого:	39	41	80	p>0,05

При сравнении исследуемых групп пострадавших с ТСТ при поступлении по шкалам AIS, Цибина, ВПХ-П (табл. 6) достоверных различий между группами не обнаружено (p>0,05).

Таблица 6.

Показатели сравнения оценок тяжести повреждения и состояния пострадавших с тяжелой сочетанной травмой основной и контрольной групп при поступлении по шкалам AIS, Цибина и ВПХ-П

Оценочные шкалы	Группы		Достоверность различий (p)
	Основная (баллы)	Контрольная (баллы)	
Анатомическая – AIS	12,9±0,9	12,1±0,9	p>0,05
Комбинированная – Цибин	8,4±1,3	8,5±1,0	p>0,05
Анатомическая – ВПХ-П	14,3±2,9	9,7±1,4	p>0,05

Методика забора венозной крови на бактериальный посев. Венозную кровь на бактериальный посев отбирали из локтевой вены через 12 часов с момента поступления на первые, третьи, пятые, седьмые и десятые сутки с момента госпитализации.

После забора венозную кровь помещали в два флакона, в каждый по 5 мл. Использовались флаконы с питательной средой и абсорбирующими гранулами фирмы bioMerieux SA, Франция. Флаконы маркировались с указанием ФИО, № и/б, возраста и диагноза и доставлялись в бактериологическую лабораторию института. Если забор производился в вечерние или ночные часы, то пробы помещались в термостат, который находился в процедурном кабинете приемного покоя. Температура среды в термостате 37 °С.

Дальнейший лабораторный анализ производился с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 и автоматического анализатора для определения стерильности гемокультур Bact/Alert фирмы «Био Мерье», США («Bio Merieux», USA). Определение ДНК *Toxoplasma gondii* из венозной крови методом ПЦР-анализа выполняли на амплификаторе TC1000-G фирмы «ДЛАБ», Китай («DLAB», China).

Всем пациентам основной группы внутривенное введение Цитофлавина и ранние энтеральные инфузии начинали в противошоковой операционной после стабилизации витальных функций (в среднем, через 1-2 часа от момента поступления), в последующем – через 12 и 24 часов от момента поступления и далее – через день. Общий интервал времени наблюдения составил 10 суток от момента поступления.

Пациенты обеих групп исследования получали идентичный стандартный комплекс антибактериальной, противогрибковой, инфузионной терапии и пр. по профилю патологии в соответствии с действующими руководствами [7, 8]. Далее больным основной группы внутривенно капельно вводили 10 мл препарата Цитофлавина в разведении на 200 мл 10%-го раствора глюкозы со скоростью 7 мл в минуту. В дальнейшем продолжали выполнение общепринятой терапии, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного [8].

Методика ранних энтеральных инфузий в комплексном лечении сочетанной травмы разрабатывалась, апробировалась и внедрялась в СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2004 года [9]. Она вошла в протокол лечебного пособия пострадавших с сочетанной травмой с середины 2008 года. Энтеральные инфузии осуществлялись через назогастральный или назоинтестинальный зонд. Оптимальными растворами для энтеральных инфузий являются химусоподобные (изотонические, нейтральные или слабощелочные) глюкозо-электролитные растворы. В нашем исследовании мы использовали комплексный раствор Цитофлавина: Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid). 20 мл комплексного раствора Цитофлавина разводили в 400 мл 10 % раствора Глюкозы и вводили через зонд. Представленный раствор Цитофлавина является метаболическим средством, который стимулирует тканевое дыхание в условиях патологии, тем самым устраняет энергодифицит в клетках и тканях. Антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата обусловлена взаимодополняющим действием Янтарной кислоты, Инозина, Никотинамида и Рибофлавина. Препарат обладает высокой биодоступностью для клеток и тканей.

Материалы и методы исследования одобрены этическим комитетом № 250 от 25 мая 2021 г. при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В ходе проводимого исследования использованы методы статистической обработки результатов исследования с помощью пакетов прикладных программ для создания баз данных и статистической обработки (Microsoft Office Excel 2007 и Statistica for Windows). Полученные в процессе выполнения работы результаты обработаны с использованием программной системы SPSS Statistics 17.0. Оценка нормальности распределения полученных данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий средних применялся t-критерий (Стьюдента). Данные в таблицах представлены в формате среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратическое отклонение.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования получены результаты бактериальных посевов крови, которые представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7.

Число положительных посевов крови и их доля в группах пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Число видов микроорганизмов, высеянных у одного пострадавшего	Группы	
	основная (n = 39)	контрольная (n = 41)
0	30 (76,9 %)*	10 (24,4 %)
1	1 (2,6 %)*	8 (19,5 %)
2	4 (10,3 %)	10 (24,4 %)
3	1 (2,6 %)	5 (12,2 %)
4	1 (2,6 %)	6 (14,6 %)
5	2 (5,1 %)	2 (4,9 %)

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Отрицательные посевы чаще наблюдались у пострадавших основной группы (таб. 7). В обеих группах очень часто высевалось по 2 вида микроорганизмов. Максимальное число одновременно высеянных видов микроорганизмов составило 5 (по 2 пострадавших в обеих группах).

У пострадавших обеих групп в течение 10-и суток после ТСТ в крови выявлены грибы рода *Candida*, *S. haemolyticus*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp.*, *Str. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Ps. alcaligenes*, грамположительные кокки, *Pseudomonas spp.*, что явилось следствием бактериальной транслокации и причиной развития септических осложнений.

В основной группе пострадавших чаще всего высевались *Klebsiella pneumoniae* и *Str. pneumoniae*. В контрольной группе очень часто встречались грибы рода *Candida* и *S. haemolyticus* (табл. 8).

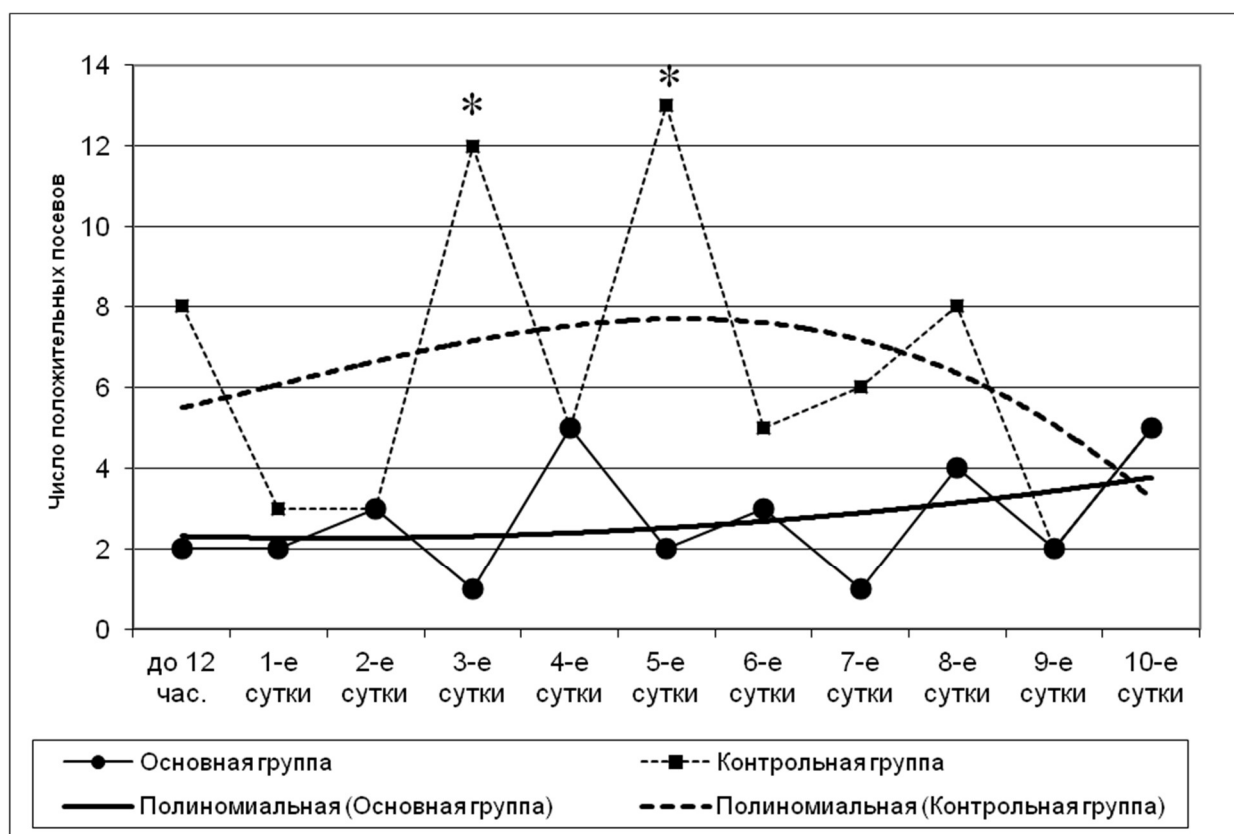
Таблица 8

Вид и частоты высевания микроорганизмов в группах пострадавших с тяжелой сочетанной травмой за весь период наблюдения

Название микроорганизмов	Группы	
	основная (n = 39)	контрольная (n = 41)
Грибы рода <i>Candida</i>	3 (7,7 %)*	11 (26,8 %)
<i>St. haemolyticus</i>	2 (5,1 %)*	10 (24,4 %)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (2,6 %)*	9 (22,0 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (15,4 %)	8 (19,5 %)
<i>Toxoplasma gondii</i>	2 (5,1 %)	7 (17,1 %)
<i>E. coli</i>	1 (2,6 %)*	7 (17,1 %)
<i>Ps. aeruginosa</i>	1 (2,6 %)	6 (14,6 %)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	6 (14,6 %)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (2,6 %)	5 (12,2 %)
<i>St. pneumoniae</i>	6 (15,4 %)	4 (9,8 %)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,1 %)	4 (9,8 %)
<i>Ps. alcaligenes</i>	-	3 (7,3 %)
Гр. + кокки	-	2 (4,9 %)
<i>Pseudomonas spp.</i>	1 (2,6 %)	2 (4,9 %)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Наблюдение за динамикой показателей положительных посевов венозной крови выявило максимум в обеих группах пострадавших на 3-5 сутки с момента получения травмы (рис. 1). Если в основной группе максимум на 4-е сутки составил 5 положительных посевов крови, то в контрольной группе на 3-и сутки было получено 12 положительных посевов крови, а на 5-е сутки – 13 посевов.



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с основной группой

Рис. 1. Показатели динамики числа положительных посевов гемокультуры в группах наблюдения

Таким образом, полученные при посеве крови данные, подтвердили, что у больных, получавших Цитофлавин, снизилась доля положительных посевов в сравнении с контрольной группой. Доля отрицательных посевов в основной группе составила 76,9 %, что достоверно ($p < 0,05$) выше показателя в контрольной группе – 24,4 %. Так же следует отметить, что наиболее часто встречаемые в контрольной группе микроорганизмы (*Candida*, *S. haemolyticus* и *Corynebacterium spp.*) в основной группе высевались статистически значимо реже ($p < 0,05$) (табл. 7). В обеих группах, чаще всего, в гемокультуре определяли по 2 микроорганизма, устойчивых сочетаний микроорганизмов выявлено не было. Наиболее часто положительные посевы наблюдались на 3-5 сутки после получения ТСТ в обеих группах.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные могут свидетельствовать о снижении числа и тяжести гнойно-септических осложнений при использовании Цитофлавина в лечении пострадавших с ТСТ. Эти сведения соответствуют данным из ранее проводимых исследований, где использование Цитофлавина в лечении пострадавших с сочетанной травмой снижает число и тяжесть гнойно-септических осложнений [2, 5].

Заключение. Применение субстратного антигипоксанта Цитофлавина в лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой приводит к эффективному снижению частоты бактериемии (рост числа негативных высевок гемокультуры с 24 % до 76,9 %), что позволяет предположить положительное влияние этого препарата на снижение числа гнойно-септических осложнений.

Финансовой поддержки исследования не отмечено.

Конфликт интересов отсутствует.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Саьдулаев Д.Ш. – 20 % (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных).

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

Фатеев И.В. – 10 % (написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Цыган В.Н. – 10 % (написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Барсукова И.М. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Дубикайтис П.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Лемещенко А.В. – 10 % (сбор данных, утверждение окончательного текста статьи).

Макаров А.Б. – 10 % (техническое редактирование).

Список литературы.

1. Гирш А.О., Стуканов М.М., Максимишин С.В. Возможность совершенствования оказания неотложной медицинской помощи больным с травматическим шоком. Политравма. 2017. 2. 23-33.
2. Садулаев Д.Ш., Пивоварова Л.П., Цыган В.Н., Дергунов А.В., Дубикайтис П.А., Арискина О.Б., Осипова И.В., Малышев М.Е. Применение цитофлавина в комплексном лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Клиническая патофизиология. 2020. 3(26). 46-55.
3. Шишкин Е.В. Травматизм, как важнейший аспект госпитализированной заболеваемости населения. Уральский медицинский журнал. 2020. 1(184). 128-134. DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.23
4. Политравма: новые организационные и лечебно-диагностические технологии / под ред. Тулупова А.Н. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. 108. ISBN-13: 978-620-2-66901-6.
5. Скоромец А.А., Пугачева Е.Л. Исследование эффективности комплексного препарата цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. 110(3). 31-36.
6. Симонян М.А. Влияние препаратов янтарной кислоты на развитие ожоговой болезни. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. 9(8). 428.
7. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. 3(19). 17-30. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.3
8. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Самохвалов И.М., Кажанов И.В., Гавришук Я.В. Принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы. Неотложная хирургия имени И.И. Джанелидзе. 2021. 2. 11-28.
9. Особенности проведения инфузионной терапии на догоспитальном этапе у раненных и пострадавших с травматическим шоком: краткое руководство для врачей / под ред. В.С. Афончикова, А.В. Щеголева, А.Н. Грицай. СПб: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 2018. 37.

References.

1. Girsh A.O., Stukanov M.M., Maksimishin S.V. The possibility of improving the provision of emergency medical care to patients with traumatic shock. Polytrauma. 2017. 2. 23-33. in Russian.
2. Sadulaev D.Sh., Pivovarova L.P., Tsygan V.N., Dergunov A.V., Dubikaitis P.A., Ariskina O.B., Osipova I.V., Malyshev M.E. The use of cytoflavin in the complex treatment of victims with severe combined trauma. Clinical pathophysiology. 2020. 3(26). 46-55. in Russian.
3. Shishkin E.V. Traumatism as the most important aspect of hospitalized morbidity of the population. Ural Medical Journal. 2020. 1(184). 128-134. DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.23. in Russian.

4. Polytrauma: new organizational and medical diagnostic technologies. / ed . Tulupova A.N. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. 108. ISBN-13: 978-620-2-66901-6. in Russian.
5. Skoromets A.A., Pugacheva E.L. Investigation of the effectiveness of the complex drug cytoflavin for the correction of the consequences of mild traumatic brain injury. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2010. 110(3). 31-36. in Russian.
6. Simonyan M.A. The effect of succinic acid preparations on the development of burn disease. Bulletin of medical Internet conferences. 2018. 9(8). 428. in Russian.
7. Buznik G.V., Shabanov P.D. Pharmacotherapy of asthenic spectrum disorders in surgical patients and victims with combined injuries using succinate-containing drugs. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2020. 3(19). 17-30. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.3. in Russian.
8. Tulupov A.N., Manukovsky V.A., Samokhvalov I.M., Kazhanov I.V., Gavrishchuk Ya.V. Principles of diagnosis and treatment of severe combined trauma. Emergency surgery named after I.I. Janelidze. 2021. 2. 11-28. in Russian.
9. Features of infusion therapy at the prehospital stage in wounded and injured with traumatic shock: a brief guide for doctors / edited by V.S. Afonchikov, A.V. Shchegoleva, A.N. Gritsai. St. Petersburg: I.I. Dzhanlidze Research Institute of Ambulance. 2018. 37. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_119

УДК: 616.15-07:616.15

¹Чулакова Н.А., ¹Потапов А.Ф., ¹Иванова А.А., ²Чулаков К.В.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАСЧЕТНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

¹Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета
имени М.К. Аммосова, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 27;²Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутии)
«Якутская республиканская клиническая больница»; 677000, Республика Саха (Якутия),
г. Якутск, ул. Стадудина, 81 корп. 4

Цель исследования. Изучение эффективности расчетных гематологических индексов в прогнозировании риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонией, вызванной новой короновирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» у 450 пациентов с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией, лечившихся в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). Выполнены расчеты следующих индексов: соотношение нейтрофилов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (НЛ), нейтрофилов (%) к альбумину (г/л) (НА), фибриногена (г/л) к альбумину (г/л) (ФА), тромбоцитов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (ТЛ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (ед/л) к лимфоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Л), С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) к альбумину (г/л) (СРБ-А), ЛДГ (ед/л) к тромбоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Т), ЛДГ (ед/л) к альбумину (г/л) (ЛДГ-А), фибриногена (г/л)*100 к тромбоцитам (абс.ч.*10⁹/л) (ФТ). Индекс системного иммуновоспаления (ИСИВ) рассчитан по формуле: тромбоциты (абс.ч.)*нейтрофилы (абс.ч.)/лимфоциты (абс.ч.). Конечная точка исследования - летальный исход. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS 26.0. Для сравнения прогностической значимости гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов в прогнозировании летального исхода проведены однофакторный и многофакторный анализы с построением прогностических моделей с помощью бинарной логист-регрессии.

Результаты. Определена информативность гематологических индексов по сравнению с гематологическими лабораторными показателями. Наиболее высокую прогностическую чувствительность имеют индексы ЛДГ-Л (78%), ЛДГ-Т (83,9%) и ЛДГ-А (84,4%) с ОШ 3,27, 4,55, 5,58 соответственно. Построены прогностические модели с гематологическими показателями (специфичность – 50,7%, чувствительность – 88,3%) и расчетными индексами (специфичность – 51,1%, чувствительностью 90,8%).

Заключение. Расчетные гематологические индексы имеют высокую информативность и могут использоваться для прогнозирования риска летального исхода у больных с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наибольшая чувствительность и специфичность характерна для гематологических индексов, включающих в расчет соотношение ЛДГ с лимфоцитами, тромбоцитами и альбумином.

Ключевые слова: гематологический расчетный индекс, COVID-19-ассоциированная пневмония, прогнозирование летального исхода, лактатдегидрогеназа

¹Chulakova N.A., ¹Potapov A.F., ¹Ivanova A.A., ²Chulakov K.V.

EFFECTIVENESS OF CALCULATED HEMATOLOGICAL INDICES AS PREDICTORS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED COVID-19- ASSOCIATED PNEUMONIA

¹Medical Institute, the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov,
27 Oyunskiy str., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000;²Yakut Republican Clinical Hospital, build. 3 81 Stadukhina str., Yakutsk,
Republic of Sakha (Yakutia), 677000.

The aim of the research. To investigate the informativeness of calculated hematological indices in prediction of mortality in patients with severe community-acquired pneumonia caused by new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. We conducted a prospective case-control observational study which included 450 patients with severe community-acquired COVID-19-associated pneumonia treated in the Anesthesiology and Intensive Care Unit (AICU). Several indices were calculated: the ratios of neutrophils (count) to lymphocytes (count) (NL), neutrophils (%) to albumin (g/L) (NA), fibrinogen (g/L) to albumin (g/L) (FA), platelets (count) to lymphocytes (count) (PL), lactate dehydrogenase (LDH) (U/L) to lymphocytes (count) (LDH-L), C-reactive protein (CRP) (mg/L) to albumin (g/L) (CRP-A), LDH (U/L) to platelets (count) (LDH-P), LDH (U/L) to albumin (g/L) (LDH-A), fibrinogen (g/L)*100 to platelets (count) (FP). Systemic immuno-inflammation index (SII) was calculated according to the formula: platelets (count)*neutrophils (count) / lymphocytes (count). The end point was mortality. The statistical analysis was carried out using the SPSS 26.0 program. To compare prognostic value of hematological laboratory parameters and calculated indices univariate and multifactorial analyses were carried out with prognostic models using binary logistic regression.

Results. The prognostic value of hematological indices was determined in comparison with hematological laboratory indicators. LDH-L (78%), LDH-P (83.9%) and LDH-A (84.4%) indices had the highest prognostic sensitivity and odds ratio 3.27, 4.55, 5.58, respectively. Prognostic models with hematological indicators (specificity – 50.7%, sensitivity – 88.3%) and calculated indices (specificity – 51.1%, sensitivity 90.8%) were constructed.

Conclusion. Calculated hematological indices are highly informative and can be used to predict mortality in patients with severe community-acquired COVID-19-associated pneumonia. Hematological indices include LDH ratio with lymphocytes, platelets and albumin have highest sensitivity and specificity.

Keywords: calculated hematological index, COVID-19-associated pneumonia, prediction of mortality, lactate dehydrogenase.

Прогнозирование течения болезни является важным составляющим лечебного процесса, который позволяет обосновать тактику ведения больного и определяет объем медицинской помощи. В настоящее время с этой целью в клинической практике при различных заболеваниях и острых состояниях определяют уровень в крови специфических биомаркеров, а также широко используются различные интегральные шкалы тяжести состояния, основанные на данных клинического обследования пациента, результатах инструментальных и лабораторных исследований.

Особую актуальность вопросы прогнозирования риска неблагоприятного исхода приобрели в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19, для которой характерны вариабельность клинического течения, быстрое развитие тяжелых осложнений и высокая летальность. Сегодня для ведения пациентов с COVID-19 разработаны и рекомендованы алгоритмы действий медицинских работников, лабораторный мониторинг и схемы лечения на различных этапах оказания медицинской помощи. Для оценки тяжести инфекционного процесса и в качестве прогностических критериев у пациентов исследуют уровень в крови про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли и др.), определяют маркеры воспаления (СРБ, ферритин, прокальцитонин), показатели гемостаза (D-димер, тромбоциты, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время и др.), характер и площадь поражения легочной ткани на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, используют шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [1].

При выборе метода прогноза клинического течения болезни ориентируются как на его информативность и специфичность, так и на простоту и доступность метода. Ограничивающим фактором в применении тех или иных методов объективной оценки тяжести состояния пациента и прогноза течения болезни часто является отсутствие дорогостоящего лабораторного оборудования и реактивов в медицинской организации. Поэтому использование различных расчетных индексов на основе общеклинических гематологических и биохимических показателей, доступных для исследования в любой лаборатории стационара, имеют преимущество.

В последнее время для оценки тяжести состояния и прогнозирования вероятности летального исхода при COVID-19, наряду с поиском высокоспецифичных биомаркеров, начали применять различные расчетные гематологические индексы, отражающие активность воспалительного процесса [2-9]. Однако на сегодняшний день прогностическая информативность различных расчетных гематологических индексов при COVID-19 четко не определена и находится на этапе анализа и систематизации.

Учитывая вышеизложенное, изучение общедоступных в обычной клинической практике расчетных гематологических индексов в качестве прогностических маркеров неблагоприятного течения НКВИ COVID-19 представляет научный интерес и практическую ценность.

Цель исследования – изучение информативности расчетных гематологических индексов в прогнозировании риска летального исхода у пациентов с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное исследование «случай-контроль» 450 пациентов (мужчин 214, женщин 236), лечившихся в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница» (ГБУ РС(Я) ЯРКБ) в период 2020-2021 гг.

Все пациенты разделены на группы – выжившие (n=144) и умершие (n=306). Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266 и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. При включении в исследование пациентам была объяснена суть исследования и оформлено информированное добровольное согласие. Всем пациентам проводилась базовая терапия согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и группах исследования не отличалась [1].

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, стационарное лечение в условиях ОАРИТ, диагнозы U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.2 «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован»; пациенты с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией с поражением легких по результатам КТ - 50-75% (КТ-3) и 75-100% (КТ-4), наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременные, пациенты в раннем послеродовом периоде (менее 2 месяцев после родов), пациенты, переведенные в другие больницы с острой хирургической патологией, острым нарушением мозгового кровообращения и острым коронарным синдромом, злокачественные новообразования 4 стадии и/или недавнее (менее 3 месяцев) лечение онкологического заболевания – химиотерапия, лучевая терапия, отказ больного от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились лабораторные общеклинические исследования при поступлении в ОАРИТ, а также выполнены используемые при COVID-19 расчеты следующих индексов: соотношение нейтрофилов (%) к лимфоцитам (%) (НЛ) [10], нейтрофилов (%) к альбумину (г/л) (НА) [4], фибриногена (г/л) к альбумину (г/л) (ФА) [11], тромбоцитов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (ТЛ) [5], С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) к альбумину (г/л) (СРБ-А) [3], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (ед/л) к лимфоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Л) [12], ЛДГ (ед/л) к тромбоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Т) [9], фибриногена (г/л)*100 к тромбоцитам (абс.ч.) (ФТ) и ЛДГ (ед/л) к альбумину (г/л) (ЛДГ-А) [9]. Индекс системного иммуновоспаления (СИВ) рассчитан по формуле: тромбоциты (абс.ч.)*нейтрофилы (абс.ч.)/лимфоциты (абс.ч.) [7]. Индекс ФТ – соотношение фибриногена к тромбоцитам ранее применялся для оценки периоперационных рисков тромботических осложнений [13-15].

Лабораторные исследования выполнены с использованием следующего оборудования: анализатор автоматический гематологический PENTRA 60 (Франция) для исследования показателей общего клинического анализа крови, автоматический биохимический анализатор прямого и постоянного доступа Рош Интегра 400 (Roche Instrument Center AG, Швейцария), анализатор биохимический автоматический Cobas c311 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), анализатор автоматический коагулометрический для in vitro ACL TOP 700 («Instrumentation Laboratory», США).

Тяжесть состояния больных при поступлении в отделение реанимации была оценена по шкалам APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation II) и SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Конечный исследуемый критерий – летальный исход (n=306).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS 26.0 (IBM). Распределение на нормальность проверено методом оценки асимметрии и эксцесса, полученные количественные данные имели распределения, отличные от нормального, далее описательная статистика проведена непараметрическими методами – определены медиана (Me) и межквартильный интервал [IQR], категориальные данные описаны в абсолютных значениях (абс.ч.) и процентах. Сравнительная статистика проведена непараметрическими методами с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ номинальных бинарных данных проведен с помощью построения четырехпольной таблицы с расчетом точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона в зависимости от предполагаемого минимального числа, с расчетом отношения шансов с 95% ДИ, и оценкой силы связи между признаками с помощью значения V Крамера.

Для определения и сравнения информативности гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов в прогнозировании летального исхода проведен однофакторный ROC-анализ количественных переменных с построением кривой и расчетом AUC, порога отсечения, оценкой чувствительности и специфичности. Для сравнения прогностической значимости гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов выполнен многофакторный анализ и построены прогностические модели с помощью бинарной логист-регрессии методом пошагового отбора с критерием удаления 0,05, включения 0,05, порог классификации 0,5, ДИ 95%, с расчетом коэффициента детерминации с помощью R-квадрата Нейджелкерка. Определены скорректированные ОШ по каждому из факторов, вошедших в прогностическую модель.

Результаты исследования. Сравнительный анализ показателей выживших (n=144) и умерших (n=306) показал, что группы значительно отличались по возрасту (p<0,001) и проведенным койко-дням в ОАРИТ (p<0,001), а также умершие пациенты имели выше оценку тяжести состояния по шкалам APACHE II (p<0,001) и SOFA (p<0,001) (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика выживших и умерших

Показатель	Выжившие, n=144	Умершие n=306	p-value
Возраст, лет Me [IQR] Min-Max	62 [55; 69] 18-87	69 [62; 77] 24-100	<0,001*
ИМТ, кг/м ² Me [IQR] Min-Max	30,1 [26,6;35,2] 17,9-49,6	29,2 [25,8;33,2] 14,7-57,5	0,126
APACHE II, балл Me [IQR] Min-Max	15 [12;18] 5-24	18 [15;19] 6-49	<0,001*
SOFA, балл, Me [IQR] Min-Max	6 [4;7] 2-14	6 [5;9] 1-23	<0,001*

Степень поражения легких КТ-3, n (%) КТ-4, n (%)	80 (42,8%) 64 (24,3%)	107 (57,2%) 199 (75,7%)	<0,001*
SpO ₂ смешанной крови, % Me [IQR] Min-Max	85 [80;90] 65-98	82 [76;87] 40-99	<0.001*
Индекс оксигенации, Me [IQR] Min-Max	300 [184;350] 89-480	240 [130;333] 58-450	<0.001*
Длительность лечения в ОАРИТ, койко-день, Me [IQR] Min-Max	4 [2;6] 0**-40	8 [4;12] 0**-56	<0,001*

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, n – абсолютное количество, М – медиана, IQR – межквартильный интервал, min – минимальное значение, max – максимальное значение, ИМТ – индекс массы тела, APACHE II – Acute Physiology Age Chronic Health Evaluathion II, SOFA – The Sepsis-related Organ Failure Assessment, КТ – компьютерная томография, SpO₂ – сатурация смешанной крови, ОАРИТ – отделение общей анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. 0**(койко-дней) – от 12 часов до суток.

Заметим, что в группах не выявлено отличий по полу (p=0,765) и между пациентами, поступившими по направлению поликлиник или доставлены бригадами скорой медицинской помощи г. Якутска (n=336) и доставленными из центральных районных больниц (доставлены воздушным санитарным транспортом из районов республики, n=114).

Сравнительный анализ лабораторных данных и расчетных гематологических индексов в группах выживших и умерших показал их статистически значимые отличия, за исключением абсолютного числа нейтрофилов, индексов СА и СИВ (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей и гематологических индексов в группах выживших и умерших

Показатель (референтные значения)	Выжившие, n=144		Умершие n=306		p-value
	Me [IQR]	Min-Max	Me [IQR]	Min-Max	
Нейтрофилы, % (40,0-70,0%)	84,2 [79,2; 88,1]	52,1-96,0	86,6 [80,6; 90,0]	42,3-98,6	0,002*
Нейтрофилы, абс.ч. (2,0-7,0*10 ⁹ /л)	8,0 [5,93; 11,23]	1,5-32,7	8,85 [5,72; 12,68]	0,3-41,1	0,269
Лимфоциты, % (20,0-40,0)	9,6 [6,0; 14,2]	0,78-38,0	7,6 [5,1; 11,8]	0,12-55,4	<0,001*
Лимфоциты, абс.ч. (0,8-4,0*10 ⁹)	0,94 [0,6; 1,3]	0,18-10,6	0,76 [0,5; 1,1]	0,1-7,7	<0,001*
Тромбоциты (100-100 *10 ⁹ /л)	249 [187,5; 328]	90-752	219 [162; 278]	14-678	0,001*
Фибриноген (2,4-4,3 г/л)	4,19 [3,35; 5,20]	1,48-8,73	5,10 [4,04; 6,0]	0,63-17,29	<0,001*
Альбумин (38,0-54,0 г/л)	34,1 [30,9; 38]	22,0-48,3	32,1 [29,4; 35]	16,2-51,1	<0,001*
ЛДГ (135,0-214,0 ед/л)	438,5 [315,7; 542,9]	72,0-3454,6	555,7 [433,8; 778,9]	120,0-7573,0	<0,001*
Индекс НЛ (до 170)	90,1 [58,4; 135,1]	5,6-495,0	107,8 [74,9; 167,5]	5,5-859,1	0,001*
Индекс НА (до 1,84)	2,4 [2,2; 2,8]	0,22-4,1	2,7 [2,4; 3,0]	0,22-9,55	<0,001*
Индекс ФА (до 0,11)	0,13 [0,09; 0,17]	0,05-0,31	0,16 [0,11; 0,19]	0,02-0,57	<0,001*

Индекс СРБ-А (до 0,13)	0,94 [0,16; 3,04]	0-10,71	1,23 [0,16; 3,75]	0-16,91	0,288
Индекс ТЛ (25-350)	286,3 [179,0; 419,7]	15,94-1278,3	292,9 [193,4; 445,7]	26,92-1710,5	<0,001*
Индекс ЛДГ-Л (до 267,5)	466,5 [307,0- 765,0]	42,5-5757,7	791,0 [490,1-1332,6]	121,1-11136,8	<0,001*
Индекс ЛДГ-Т (до 2,14)	1,60 [1,14-2,61]	0,15-21,87	2,54 [1,91-3,93]	0,31-45,00	<0,001*
Индекс ЛДГ-А (до 5,63)	12,15 [9,43-16,67]	2,99-112,6	17,3 [13,44-23,86]	2,67-315,56	<0,001*
Индекс ФТ (до 4,3)	1,67 [1,15-2,37]	0,42-7,56	2,28 [1,52-3,49]	0,56-43,57	<0,001*
Индекс СИВ (до 2625)	2231,9 [1334-3704]	99-11172	2500 [1425-4272]	14-27552	0,353

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, n – абсолютное количество, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал, min – минимальное значение, max – максимальное значение, абс.ч. – абсолютное число, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, индексы соотношения: НЛ – нейтрофилы к лимфоцитам, НА – нейтрофилы к альбумину, ФА – фибриноген к альбумину, СРБ-А – С-реактивный белок к альбумину, ТЛ – тромбоциты к лимфоцитам, ЛДГ-Л – лактатдегидрогеназа к лимфоцитам, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ФТ – фибриногена к тромбоцитам, СИВ – системное иммуновоспаление.

ROC-анализ, проведенный для определения и сравнения информативности расчетных индексов в прогнозировании летального исхода, показал их большую информативность по сравнению с гематологическими лабораторными показателями. Наиболее высокие прогностические значения отмечены для индексов ЛДГ-Л – риск летального исхода выше в 3,27 раз (95% ДИ 2,14-5,0), ЛДГ-Т – в 4,55 раз (95% ДИ 2,92-7,08) и ЛДГ-А – в 5,58 раз (95% ДИ 3,55-8,77) (табл. 3).

Таблица 3.

Анализ информативности гематологических индексов
в прогнозировании летальности

Переменные результата проверки	AUC (95%ДИ)	Cut-off	Se, %	Sp, %	ОШ			p-value	Значение V Крамера
					95%ДИ				
Нейтрофилы, %	0,586 (0,527-0,645)	84,05	63,0	50,9	1,71	1,14	2,55	0,009*	0,124
Лимфоциты, %	0,603 (0,547-0,645)	9,45	64,9	51,7	1,91	1,28	2,86	0,001*	0,150
Тромбоциты, абс.ч.	0,599 (0,544-0,655)	248,5	62,0	50,7	1,61	1,08	2,41	0,018*	0,111
Альбумин, г/л	0,612 (0,556-0,669)	34	68,2	50,7	2,01	1,34	3,00	0,001*	0,162
Фибриноген, г/л	0,605 (0,546-0,664)	4,22	66,8	50,4	2,14	1,43	3,21	<0,001*	0,175
ЛДГ Ед/л	0,680 (0,624-0,735)	441,5	71,1	50,9	3,99	2,3	6,89	<0,001*	0,249
Индекс НЛ	0,601 (0,543-0,659)	8,73	66,7	50,4	1,94	1,30	2,91	<0,001*	0,153
Индекс НА	0,627 (0,570-0,684)	2,425	70,7	50,4	2,27	1,51	3,41	<0,001*	0,188
Индекс ФА	0,630 (0,573-0,686)	0,126	68,9	50,4	2,25	1,48	3,43	<0,001*	0,187
Индекс ТЛ	0,523 (0,464-0,581)	290,48	53,1	50,4				0,639	

Индекс ЛДГ-Л	0,698 (0,647-0,750)	461,49	78,4	50,4	3,27	2,14	5,0	<0,001*	0,265
Индекс ЛДГ-Т	0,704 (0,651-0,756)	1,58	83,9	50,4	4,55	2,92	7,08	<0,001*	0,329
Индекс ЛДГ-А	0,713 (0,662-0,765)	12,2	84,4	50,7	5,58	3,55	8,77	<0,001*	0,370
Индекс ФТ	0,654 (0,601-0,707)	1,66	68,5	50,4	2,19	1,46	3,3	<0,001*	0,180

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, cut-off – порог отсечения, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ОШ – отношение шансов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, индексы соотношения НЛ – нейтрофилы к лимфоцитам, НА – нейтрофилов к альбумину, ФА – фибриногена к альбумину, ТЛ – тромбоциты к лимфоцитам, ЛДГ-Л – лактатдегидрогеназа к лимфоцитам, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ФТ – фибриногена к тромбоцитам.

Однофакторный анализ для определения прогностической значимости гематологических индексов показал наиболее высокую чувствительность индексов ЛДГ-Л (78,4%), ЛДГ-Т (83,9%) и ЛДГ-А (84,4%), со средней силой взаимосвязи 0,265, 0,329 и 0,37, соответственно (Рис. 1).

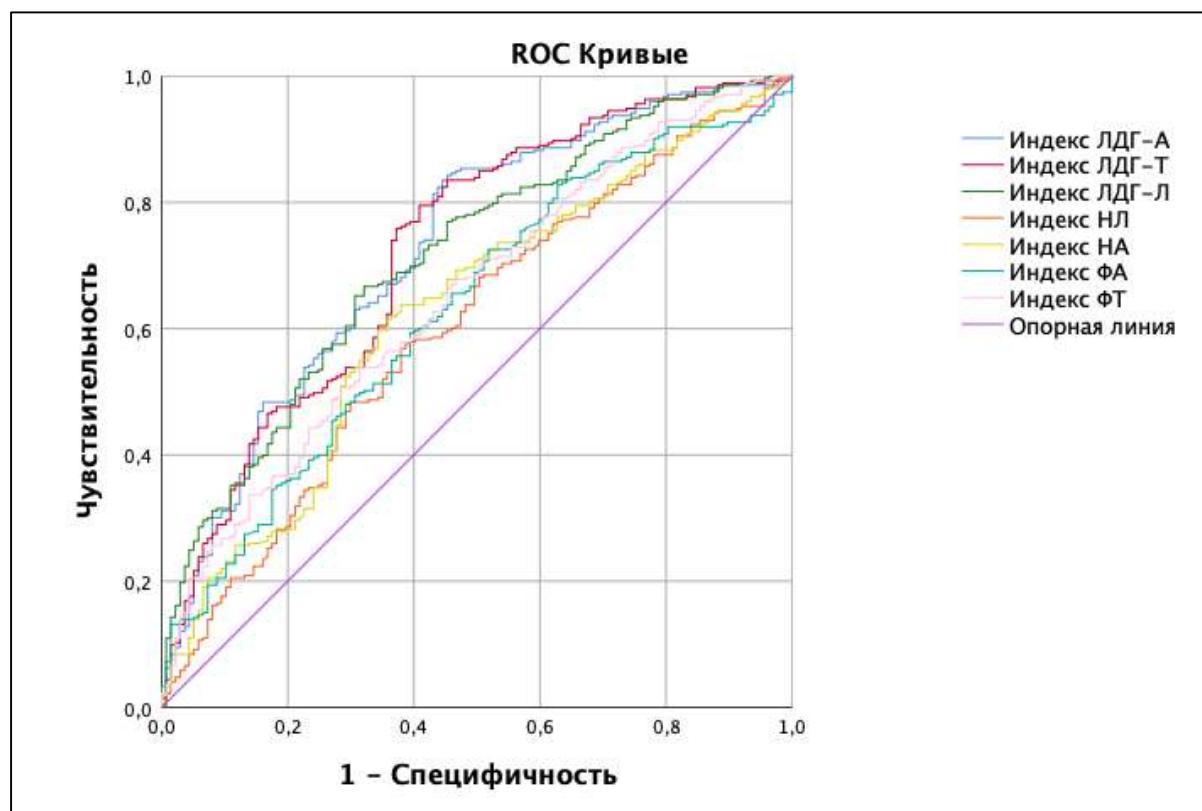


Рис. 1. ROC-кривые для расчетных индексов. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, А – альбумин, Т – тромбоциты, Л – лимфоциты, Н – нейтрофилы, Ф – фибриноген.

Далее на основании данных однофакторного анализа был проведен многофакторный анализ и построены две прогностические модели для сравнения степени прогностической ценности и выявления возможного преимущества использования индексов.

Бинарная логист-регрессия № 1. В первую логист-регрессию включены возраст, результат КТ и лабораторные показатели, отобранные в однофакторном анализе. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,001$). Доля факторов, определяющих вероятность летального исхода, согласно коэффициенту детерминации R-квадрата Нейджелкерка составила 35,7%, чувствительность – 88,3%, специфичность – 50,7%, прогностическая

ценность – 76,0%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы, имеющие прямую связь с вероятностью развития летального исхода ($p < 0,05$), представлены в таб. 4. Бинарная логист-регрессия № 2. Во вторую логист-регрессию включены возраст, результаты КТ и расчетные индексы, отобранные в однофакторном анализе. Полученная модель была также статистически значима ($p < 0,001$). Доля факторов, определяющих вероятность летального исхода, составила 35,1%, чувствительность – 90,8%, специфичность – 51,1%, прогностическая ценность – 77,5% (табл. 4).

Таблица 4.

Бинарная логист-регрессия 1 и 2 модели

Показатель	Коэффициент регрессионного уравнения	p-value	Adj OR	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Прогностическая модель 1					
Возраст, лет	0,066	<0,001*	1,068	1,045	1,091
КТ 4	0,848	0,001*	2,336	1,439	3,792
Тромбоциты, абс.ч.	-0,003	0,011*	0,997	0,995	0,999
Фибриноген, г/л	0,277	<0,001*	1,319	1,134	1,534
ЛДГ, Ед/л	0,002	<0,001*	1,002	1,001	1,003
Нейтрофилы, %	-0,088	0,032*	0,916	0,845	0,992
Лимфоциты, абс.ч.	-0,469	0,010*	0,626	0,438	0,894
Константа	3,195				
Прогностическая модель 2					
Возраст, лет	0,056	<0,001*	1,058	1,035	1,081
КТ 4	0,777	0,002*	2,175	1,325	3,569
Индекс ЛДГ-А	1,214	<0,001*	3,368	1,831	6,193
Индекс ЛДГ-Т	0,861	0,005*	2,366	1,291	4,337
Индекс ФТ	0,641	0,011*	1,898	1,156	3,116
Константа	-5,224				

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, adj.OR – adjusted odds ratio – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, абс.ч. – абсолютное число, индексы ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ФТ – фибриноген к тромбоцитам.

Проведенный ROC-анализ обеих прогностических моделей показал схожие площади под кривыми – AUC 0,814 (95% 0,772-0,857) для 1 модели и 0,803 (95% 0,758-0,848) для 2 модели. В точках отсечения с одинаковой специфичностью в 50,4%, чувствительность составила 88,2% для модели бинарной логист-регрессии 1 и 91,2% для модели логист-регрессии 2. При повышении специфичности до 70,1%, чувствительность для расчетных индексов снижается до 74,6%, а для показателей – 77,9% (рис. 2).

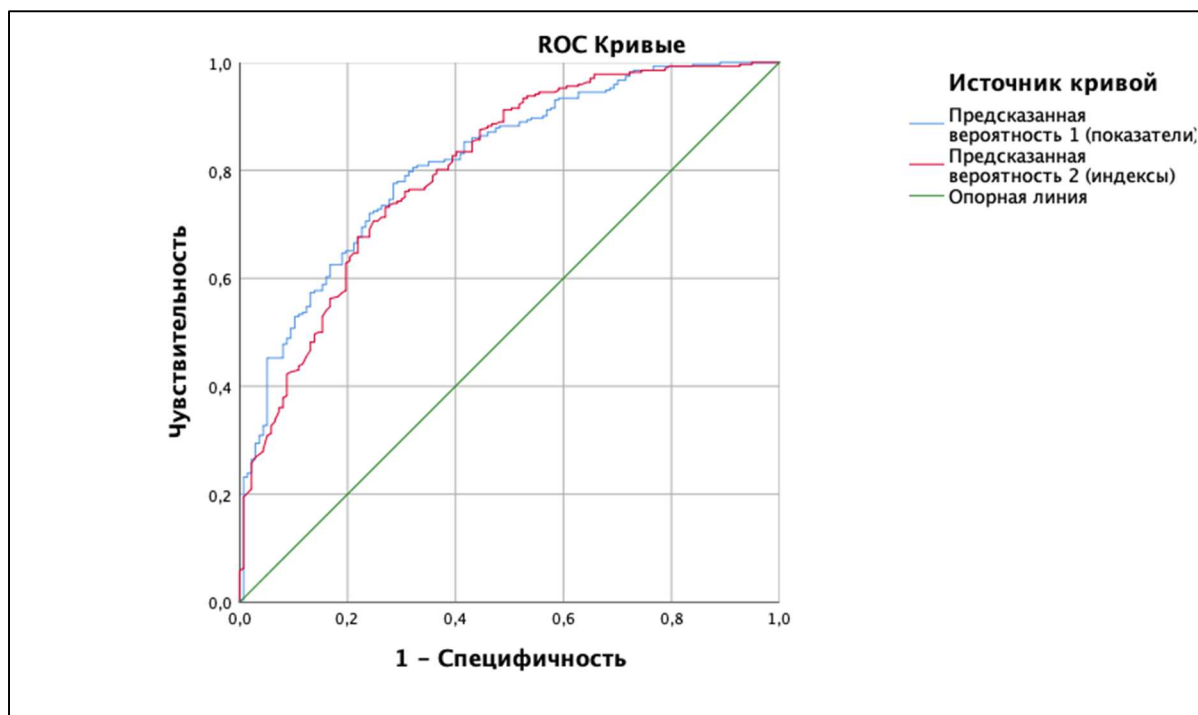


Рис. 2. ROC-анализ вероятностей 2 моделей бинарной логист-регрессии

Обсуждение. Проведенное нами исследование показало, что среди изученных расчетных гематологических индексов наибольшая прогностическая значимость присуща индексам, включающим ЛДГ (ЛДГ-Л, ЛДГ-Т, ЛДГ-А). Так, при повышении индекса ЛДГ-Л риск летального исхода возрастает в 3,27 раза, ЛДГ-Т – в 4,55 раз и ЛДГ-А – в 5,58 раз. Цинксодержащий внутриклеточный фермент ЛДГ катализирует окисление молочной кислоты в пируват, содержится во всех клетках организма и является неспецифическим биохимическим показателем, отражающим степень тканевой гипоксии, повреждения тканей и органов организма человека. На наш взгляд, именно наличие тесной связи данного фермента с тяжестью гипоксии тканей определяет его прогностическую значимость при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии. Значимость повышения ЛДГ в прогнозировании неблагоприятного исхода при COVID-19 подтверждают результаты целенаправленного обзора и мета-анализа по оценке его прогностической ценности [16].

Индекс ФТ (отношение фибриногена к тромбоцитам), выбранный нами с учетом патогенеза и нарушений системы гемостаза при COVID-19, также показал достаточную прогностическую информативность. Риск летального исхода при повышении индекса ФТ возрастает в 2,19 раз. У пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, развивается эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и тромбозы, а клинические и патологические изменения схожи с полиорганным тромбозом, которые наблюдаются при ДВС-синдроме и тромботической микроангиопатии [1]. Следовательно, участие фибриногена и тромбоцитов в звеньях механизма развития COVID-19 очевидно. Этим объясняется выбор их в качестве расчетного индекса, определяющего тяжесть течения генерализованного воспалительного процесса, а также неблагоприятного исхода болезни. Заметим, что отдельные оценки взаимосвязи повышения уровня фибриногена в крови и тромбоцитопении с летальным исходом при COVID-19 подтверждают мета-анализы зарубежных исследователей [17-19].

Таким образом, необходимость изучения информативности расчетных гематологических индексов в прогнозировании вероятности летального исхода при COVID-19 не вызывает сомнения вследствие простоты и доступности метода. При этом, учитывая сохраняющуюся актуальность НКВИ COVID-19, вариабельность ее клинического течения, целесообразны дальнейшие исследования по изучению информативных и одновременно доступных в рутинной клинической практике методов прогнозирования неблагоприятного

исхода, к которым относятся расчетные гематологические индексы. Необходимы исследования в обширных выборках больных, включая группы больных с различной фоновой или сопутствующей патологией.

Выводы. Расчетные гематологические индексы имеют высокую информативность и могут использоваться для прогнозирования риска летального исхода у больных с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наибольшая чувствительность характерна для гематологических индексов, включающих в расчет соотношение показателя ЛДГ с лимфоцитами (78,4%), тромбоцитами (83,9%) и альбумином (84,4%).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов.

Чулакова Н.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Потапов А.Ф. – 30% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Иванова А.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чулаков К.В. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. Утв. Министерством здравоохранения РФ 14 декабря 2022 г.
2. Ulloque-Badaracco J.R., Ivan Salas-Tello W., Al-kassab-Córdova A., Alarcón-Braga E.A., Benites-Zapata V.A., Maguiña J. L., Hernandez A.V. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021. 75 (e14596). doi: 10.1111/ijcp.14596.
3. Lucijanić M., Stojić J., Atić A., et al. Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Data on 2309 patients from a tertiary center and validation in an independent cohort. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2022. 134. 377-384. doi: 10.1007/s00508-021-01999-5.
4. Varim C., Yaylaci S., Demirci T., et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020. 66(2). 77-81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.
5. Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Singh A.K. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2022. 94. 211–221. doi: 10.1002/jmv.27297.
6. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., и др. Гематологические индексы при COVID-19: ретроспективное исследование. *Вестник новых медицинских технологий.* 2022. 6. 87-91. doi: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5.
7. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules.* 2020. 25(5725). 1-13. doi: 10.3390/molecules25235725.
8. Rokni M., Ahmadikia K., Asghari S., Mashaei S., Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect. Dis.* 2020. 20(869). 1-11. doi: 10.1186/s12879-020-05540-3.
9. Avcioglu G., Otal Y., Haydar F.G. The importance of LDH/Albumin, LDH/Lymphocyte, and LDH/ Platelet ratios in the evaluation of COVID-19 B.1.1.7 variant. *Turkish J. Biochem.* 2022. 47(5). 656-664. doi: 10.1515/tjb-2021-0297.

10. Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с covid-19. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. 69(84). 63-69. doi: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69.
11. Bi X., Su Z., Yan H., et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. Platelets. 2020. 31(5). 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
12. Li G., Xu F., Yin X., et al. Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. Medicine (Baltimore). 2021. 100(4). e24441. doi: 10.1097/MD.0000000000002441.
13. Parker R.J., Eley K.A., Von Kier S., Pearson O., Watt-Smith S.R. Functional fibrinogen to platelet ratio using thromboelastography as a predictive parameter for thrombotic complications following free tissue transfer surgery: A preliminary study. Microsurgery. 2012. 32(7). 512-519. doi: 10.1002/micr.21978.
14. Arakawa Y., Miyazaki K., Yoshikawa M., et al. Value of the fibrinogen–platelet ratio in patients with resectable pancreatic cancer. J. Med. Investig. 2021. 68(3.4). 342-346. doi: 10.2152/jmi.68.342.
15. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. Surg. Today. 2019. 49. 334-342. doi: 10.1007/s00595-018-1734-8.
16. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2022. 98(1160). 422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
17. Nugroho J., Wardhana A., Mulia E.P., et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2021. 27. 1-13. doi: 10.1177/10760296211010973.
18. Amgalan A., Othman M.. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. Platelets. 2020. 31(6). 740-745. doi: 10.1080/09537104.2020.1768523.
19. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin. Chim. Acta. 2020. 506. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

References:

1. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 17. 14.12.2022. in Russian.
2. Ulloque-Badaracco J.R., Ivan Salas-Tello W., Al-kassab-Córdova A., Alarcón-Braga E.A., Benites-Zapata V.A., Maguiña J. L., Hernandez A.V. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 2021. 75 (e14596). doi: 10.1111/ijcp.14596.
3. Lucijanić M., Stojić J., Atić A., et al. Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Data on 2309 patients from a tertiary center and validation in an independent cohort. Wien. Klin. Wochenschr., 2022. 134. 377-384. doi: 10.1007/s00508-021-01999-5.
4. Varim C., Yaylaci S., Demirci T., et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. Rev. Assoc. Med. Bras. 2020. 66(2). 77-81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.
5. Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Singh A.K. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol. 2022. 94. 211–221. doi: 10.1002/jmv.27297.

6. Grebennikova I.V., Lidohova O.V., Makeeva A.V., et al. Hematological indices in COVID-19: a retrospective study. *Journal of New Medical Technologies*, 2022. 6. 87-91. doi: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5. in Russian..
7. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020. 25(5725). 1-13. doi: 10.3390/molecules25235725.
8. Rokni M., Ahmadikia K., Asghari S., Mashaei S., Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect. Dis.* 2020. 20(869). 1-11. doi: 10.1186/s12879-020-05540-3.
9. Avcioglu G., Otal Y., Haydar F.G. The importance of LDH/Albumin, LDH/Lymphocyte, and LDH/ Platelet ratios in the evaluation of COVID-19 B.1.1.7 variant. *Turkish J. Biochem.* 2022. 47(5). 656-664. doi: 10.1515/tjb-2021-0297.
10. Kucher A.V., Khodus S.V., Pikhodko O.B. Analysis of indicators of endogenous intoxication in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022. 84. 63–69. doi: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69. in Russian.
11. Bi X., Su Z., Yan H., et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020. 31(5). 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
12. Li G., Xu F., Yin X., et al. Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(4). e24441. doi: 10.1097/MD.0000000000002441.
13. Parker R.J., Eley K.A., Von Kier S., Pearson O., Watt-Smith S.R. Functional fibrinogen to platelet ratio using thromboelastography as a predictive parameter for thrombotic complications following free tissue transfer surgery: A preliminary study. *Microsurgery*. 2012. 32(7). 512-519. doi: 10.1002/micr.21978.
14. Arakawa Y., Miyazaki K., Yoshikawa M., et al. Value of the fibrinogen–platelet ratio in patients with resectable pancreatic cancer. *J. Med. Investig.* 2021. 68(3.4). 342-346. doi: 10.2152/jmi.68.342.
15. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg. Today*. 2019. 49. 334-342. doi: 10.1007/s00595-018-1734-8.
16. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2022. 98(1160). 422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
17. Nugroho J., Wardhana A., Mulia E.P., et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021. 27. 1-13. doi: 10.1177/10760296211010973.
18. Amgalan A., Othman M.. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020. 31(6). 740-745. doi: 10.1080/09537104.2020.1768523.
19. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020. 506. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2023_2_131

УДК 616.94-07-08:577.152.3

²Воробьева А.П., ^{1,2}Быков Ю.В., ¹Батурин В.А., ¹Муравьева А.А.**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА**¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации,
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*²*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края
Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского
г. Ставрополя, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5*

Гликокаликс (ГК) представляет собой гелеобразный полисахаридно-белковый слой, покрывающий поверхность эндотелиальных клеток сосудов. ГК поддерживает гомеостаз сосудистой сети, в том числе контролирует проницаемость сосудов и тонус микрососудов, предотвращает микрососудистый тромбоз и регулирует адгезию лейкоцитов. Повреждение эндотелиального ГК является универсальным звеном патогенеза при различных патологических процессах. Многие хронические заболевания на этапе декомпенсации часто сопровождаются деградацией ГК, вызванной воспалительными реакциями, гипоперфузией, шоком, что приводит к нарушению микроциркуляторной перфузии и дисфункции органов. Медикаментозная профилактика и лечение повреждений ГК, а также возможность его восстановления являются перспективным направлением исследований. В данном обзоре проанализированы основные механизмы разрушения ГК, а также способы медицинской коррекции повреждений ГК. В экспериментах на животных описаны возможности восстановления ГК с помощью инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы. В доклинических и клинических исследованиях рассмотрено применение глюкокортикоидов, сулодексида, 6-гидроксиэтилкрахмал, антитромбина III, при различных патологических состояниях, с целью коррекции дисфункции ГК. Фармакологическая коррекция нарушений ГК еще далеко от полного разрешения и находится на стадии клинических исследований, что требует проведения дополнительных научных работ по данной тематике.

Ключевые слова: гликокаликс, синдекан, гепарансульфат, 6-гидроксиэтилкрахмал, антитромбин III, медикаментозная коррекция

²Vorobyeva A.P., ^{1,2}Bykov Yu.V., ¹Baturin V.A., ¹Muravyeva A.A.**MEDICAL CORRECTION OF GLYCOCALYX DAMAGE**¹*Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Mira str., 310;*²*Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, Stavropol, 355002, Stavropol,
Ponomareva str., 5*

Glycocalyx (GC) is a polysaccharide-protein gel-like layer on the luminal side of blood vessels. GC supports homeostasis of the vascular network, including controls vascular permeability and microvascular tone, prevents microvascular thrombosis and regulates leukocyte adhesion. Damage of GC is a universal link of pathogenesis in various pathological processes. Many chronic diseases at the stage of decompensation are often accompanied by degradation of GC caused by inflammatory reactions, hypoperfusion, shock, which leads to disruption of microcirculatory perfusion and organ dysfunction. Drug prevention and treatment of GC damage, as well as the possibility of its recovery, are promising areas of research. This review analyzes the main mechanisms of GC destruction, as well as methods of medical correction of GC damage. In animal experiments, the possibilities of restoring HA using an infusion of albumin and freshly frozen plasma are described. In preclinical and clinical studies, the use of glucocorticoids, sulodexide, 6-hydroxyethyl starch, antithrombin III, in various pathological conditions, was considered in order to correct the dysfunction of GC. Pharmacological correction of GC disorders is still far from being fully resolved and is at the stage of clinical research, which requires additional scientific work on this topic.

Keywords: glycocalyx, syndecan, heparan sulfate, 6-hydroxyethyl starch, antithrombin III, drug correction

Гликокаликс (ГК) представляет собой сложный, отрицательно заряженный гелеобразный слой на просветной стороне эндотелиальных клеток, который состоит из гликозаминогликанов, которые связаны с белками, охватывающими мембраны, которые закрепляют его структуру [1]. Известно, что ГК – это достаточно динамичная структура, в которой различные компоненты последовательно удаляются и заменяются; в частности, гиалуроновая кислота, как основной компонент ГК, весьма быстро перерабатывается и восстанавливается [1]. ГК связан с эндотелием с помощью основных молекул, включая протеогликаны и гликопротеины [2]. При взаимодействии данных молекул образуется сетчатая структура ГК, в которую включены различные растворимые биологические макромолекулы, полученные из плазмы и эндотелиальных клеток, для формирования базовой структуры ГК [2]. На данный момент чётко доказано, что ГК выполняет несколько важных функций, необходимых именно для сосудистого гомеостаза, а именно: регулирует проницаемость сосудов и тонус микрососудов, ингибирует микрососудистый тромбоз и помогает регулировать адгезию лейкоцитов к эндотелию [3]. Исследования в области изучения ГК показали, что многие тяжёлые заболевания (особенно в стадии декомпенсации), приводят к его деградации или удалению, что способствует дисфункции эндотелия и разрушению сосудистого барьера [4]. Потеря ГК облегчает прямой доступ иммунных клеток и вредных агентов (например, протеаз и активных форм кислорода – (АФК)) к эндотелию, что может привести к дальнейшему повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток, что приводит к таким осложнениям, как отёк и тромбоз [4].

На сегодняшний день особо остро стоит вопрос о медикаментозных способах лечения и профилактики деструкции ГК при различной патологии [5]. Фармакологические методы, направленные на восстановление ГК, находятся только в начальной стадии изучения и тем более внедрения в клиническую практику [5]. Целью данного обзора послужило освещение аспектов, касательно основных фармакологических агентов, которые могут иметь положительный терапевтический эффект на повреждение ГК.

Механизм повреждения гликокаликса. Согласно многочисленным исследованиям, проведённым по данной проблематике, известно, что нарушение ГК связано со многими заболеваниями, такими как атеросклероз, сахарный диабет, сепсис и др, которые в основном связаны с хроническим воспалением [6]. К основным факторам, вовлеченным в деградацию ГК, относят: гепараназу (эндогенный фермент, разрушающий гепарансульфат) и матриксные металлопротеазы (ММП) [7]. Эти два семейства ферментов называются шеддазами, потому что они непосредственно расщепляют компоненты ГК и индуцируют их выделение в плазму АФК и фактор некроза опухоли (TNF)-α [7]. Различные ферменты и АФК способствуют деградации ГК при воспалительных состояниях [8]. Активированные нейтрофилы продуцируют АФК и выделяют гранулы, которые содержат протеазы, ответственные за деградацию ГК [8]. Гепараназа, высвобождаемая из тучных клеток, расщепляет боковые цепи гепарансульфата из связанных с мембраной основных протеогликанов [4]. Было продемонстрировано, что протеазы, высвобождаемые и активируемые при воспалительных состояниях, вызывают повреждение ГК [4]. Другие потенциальные шеддазы включают эластазу нейтрофильных клеток, тромбин, плазмин, триптазу и катепсин В [4]. При соответствующих воспалительных стимулах фагоциты высвобождают свои везикулы, содержащие ММП [4]. Одним из основных источников АФК является миелопероксидаза, выделяемая из нейтрофильных клеток, связанная с отрицательно заряженными боковыми цепями гликозаминогликанов [4].

Фармакологические методы коррекции повреждения гликокаликса. Для восстановления или предотвращения деградации ГК используются различные фармакологические средства [9]. В настоящее время имеются ограниченные данные об исследованиях или методах лечения нарушений ГК на людях, вероятно, из-за относительно короткого времени с тех пор, как ГК приобрёл известность, и длительных сроков, проходящих на данный момент клинических исследований [10]. Рассмотрим основные фармакологические представители, которые имеют доказательную базу, для уменьшения повреждения ГК.

Сулодексид. В середине 90-х годов прошлого века были получены интересные результаты в ряде исследований, посвященных применению сулодексида, представляющего собой комбинацию 80% гепарансульфата и 20% дерматан сульфата при коррекции дисфункции ГК [5]. Наиболее впечатляющие результаты были отмечены при лечении сулодексидом диабетической нефропатии [5]. Вопрос о протективном и ремоделирующем влиянии сулодексида на ГК в те годы не изучали и не обсуждали ввиду отсутствия на тот момент знаний о роли и функциях ГК [5]. Считается, что превосходная эффективность сулодексида обусловлена его двойным действием, добавлением компонентов ГК и сопутствующим ингибированием деградирующих ферментов [11]. Об этом препарате сообщили Song и др. для эффективной регенерации ГК в модели заболевания культивированных иммортализованных микрососудистых повреждений головного мозга в экспериментах на животных [11]. Для моделирования септических состояний культивируемые клетки подвергали воздействию липополисахарида эндотоксина [11]. Авторы показали, что септическое состояние значительно уменьшало функцию ГК, о чем свидетельствует снижение связывания лектина, конъюгированного с изотиоцианатом флуоресцеина [11]. При введении сулодексида интенсивность флуоресценции лектина увеличилась, подтверждая, что функция ГК была восстановлена [11]. В дополнение к этим исследованиям *in vitro*, были проведены эксперименты *in vivo* на животных и людях, где была продемонстрирована эффективность сулодексида для регенерации ГК [11].

Недавний мета-анализ показал, что сулодексид обладает ренопротекторным действием и снижает скорость экскреции альбумина на 50% у пациентов с диабетической нефропатией [7]. Поскольку предполагалось, что деградация ГК в эндотелиальных клетках почек играет роль в патогенезе диабетической нефропатии, это открытие позволяет предположить, что сулодексид, возможно, восстанавливает ГК [7]. Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что терапия сулодексидом может быть полезной в контексте терапии отсроченных осложнений связанного с COVID-19 [12; 13].

Альбумин. В экспериментальных моделях кровоизлияния у грызунов показано, что введение альбумина может частично восстановить ГК [14]. Пилотное исследование у пациентов с септическим шоком показало, что инфузия альбумина может восстановить функцию эндотелия и уменьшить дисфункцию ГК [14; 15]. Эксперименты геморрагического шока на грызунах показали, что введение плазмы с высокой концентрацией альбумина защищала или восстанавливала ГК, что приводило к увеличению выживаемости животных, которое, возможно, зависело от восстановления синдекана-1 [16].

Свежезамороженная плазма. Несколько доклинических исследований показали, что свежемороженая плазма (СЗП) оказывает защитное действие на деградацию ГК [17]. В исследовании Ву и соавт. микрососудистые эндотелиальные клетки легких человека обрабатывали СЗП и фибриногеном [18]. Было обнаружено значительное увеличение экспрессии белка синдекан-1 в группе получавших СЗП [18]. Для изучения потенциального механизма, лежащего в основе этого открытия, в исследовании были проведены иммуноокрашивания, которые продемонстрировали, что фибриноген и синдекан-1 совместно локализуются на клеточной мембране, что может лежать в терапевтическом эффекте СЗП при восстановлении ГК [18].

Некоторые исследователи считают, что протективное и ремодулирующее действие СЗП обусловлено наличием в ней большого количества адипонектина [19]. Гипотеза проверена ими в эксперименте на животных (модель геморрагического шока) и в клинике у 19 пациентов с тяжелым геморрагическим шоком вследствие тяжелой травмы [19]. И в клиническом исследовании, и в эксперименте на животных отмечалось резкое (на 49%) снижение содержания адипонектина в плазме, сопровождавшееся значительным повышением капиллярной проницаемости [19]. Инфузия СЗП на фоне геморрагического шока приводила к увеличению (до 69% от нормы) содержания адипонектина и нормализации капиллярной проницаемости, что уменьшало дисфункцию ГК [19].

б гидроксиэтилкрахмал (6-ГЭК). В доклинических исследованиях было показано, что коллоиды стабилизируют или даже восстанавливают ГК после индукции воспаления [20]. Эти результаты согласуются с данными систем культивирования клеток и предварительных исследований пациентов, предполагающих, что препараты плазмы могут сохранять целостность ГК [21]. Напротив, кристаллоиды могут повреждать ГК [22] аналогично адреналину и норадреналину [23].

Интересно, что с помощью атомно-силовой микроскопии поврежденного ГК эндотелия легких можно продемонстрировать, что повышенные концентрации 6-ГЭК способны модулировать биомеханические свойства ГК путем увеличения его толщины и «мягкости» [24]. Чжао и соавт. подтвердили, что 6-ГЭК может защищать целостность ГК и что этот защитный эффект связан с пониженной экспрессией гепариназы, гиалуронидазы и нейраминидазы [25]. Ли с соавт. предположили, что 6-ГЭК и альбумина могут защитить целостность ГК у пациентов, перенесших операцию на головном мозге, исключая фактор перегрузки жидкостью [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что инфузионная терапия критических состояний с помощью 6-ГЭК может оказывать защитное и восстанавливающее действие на ГК [27].

Антитромбин III. Антитромбин III является физиологическим ингибитором сериновых протеаз, таких как тромбин и эластаза, и не только ингибирует нарушения свертывания крови, но и уменьшает воспалительные реакции [28]. Исследование Эль Саадани с соавт. показало, что внутривенное лечение антитромбином снижает взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в гематоэнцефалическом барьере после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [28]. В доклиническом исследовании взрослые самцы мышей с тяжелой ЧМТ, получали внутривенное введение антитромбина-III, подкожное введение эноксапарина (низкомолекулярный гепарин в качестве второго антикоагулянта), либо внутривенное введение физиологического раствора [28]. Аггезия лейкоцитов и их транзит спустя 48 часов были снижены после лечения антитромбином или эноксапарином, что позволяет предположить, что эти методы лечения могут быть полезны для восстановления функциональности барьера ГК [28].

Метформин. Метформин является противодиабетическим препаратом, который действует путем снижения уровня глюкозы и показывает способность оказывать защитный эффект против сосудистых осложнений [29]. В нескольких исследованиях изучалось влияние метформина на ГК [29]. Было показано, что индуцированное метформином восстановление ГК снижает вызванную гипергликемией поверхностную экспрессию молекул адгезии Е-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1 [29].

Глюкокортикоиды. Небольшое исследование показало, что предоперационное введение гидрокортизона пациентам, перенесшим операцию на сердце с использованием искусственного кровообращения, значительно снижало концентрацию гепарансульфата в плазме, но не синдекана-1, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, что может свидетельствовать о снижении повреждения ГК [30]. Было показано, что однократная предоперационная доза метилпреднизолона вызывает умеренное, но значительное снижение концентрации синдекана-1 в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, что восстанавливало функцию ГК [31].

Интересные данные об эффектах метилпреднизолона получены в исследовании, проведенном у новорожденных во время операций на открытом сердце [32]. Интраоперационное введение метилпреднизолона в дозе 30 мг на 1 кг массы тела новорожденного, после вводной анестезии снижало внутрисосудистую концентрацию синдекана-1 сразу после восстановления самостоятельного кровообращения и через 6 часов после операции, что говорит о снижении повреждения ГК [32].

Ингибиторы протеазы. Различные протеазы расщепляют синдеканы и CD44 (интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях), что делает протеазы привлекательной мишенью для снижения деградации

ГК и/или содействия восстановлению ГК [33]. Недавнее исследование показало, что предоперационное и периоперационное введение транексамовой кислоты пациентам, перенесшим операцию заднего люмбального спондилодеза, значительно ингибировало повышение уровня синдекана-1 в плазме крови через 2 ч после операции по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [34]. Исследование пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени показало умеренное, но значительное снижение уровня синдекана-1 в плазме при введении транексамовой кислоты в течение 2 ч после травмы [35]. Хотя точный механизм сохранения синдекана-1 неизвестен, в экспериментах *in vivo* было высказано предположение, что транексамовая кислота дополнительно ингибирует активность ММП, а также фибринолиз [36]. Ингибитор протеазы – улинастатин, который ингибирует индуцируемую липополисахаридами экспрессию и активность гепараназы, подавлял проницаемость сосудов и деградацию гепарансульфата на животных моделях [10].

Гепарин. Показано, что профилактическое введение низкомолекулярного гепарина снижало активность гепараназы у пациентов с COVID-19, не находящихся в отделении интенсивной терапии, хотя различий в гепарансульфате в плазме обнаружено не было, и это не влияло на активность гепараназы у вентилируемых пациентов с COVID-19 [37]. Можно предположить, что гепарин защищает ГК, выступая ингибитором гепараназы, которая выделяет гепарансульфат из ГК.

Заключение. Исследования ГК показали его вовлеченность во многие хронические патологические процессы, особенно на этапе декомпенсации заболевания. Выраженные нарушения строения и функции ГК отмечены при воспалении, ишемии, гипергликемии и даже гипо- и гиповолемии, сепсисе. Несмотря на обилие фундаментальных и доклинических исследований стратегий сохранения и восстановления ГК, по-прежнему не хватает клинических испытаний на людях. Разработка терапевтических стратегий, способных предотвращать деструкцию и восстанавливать ГК, является перспективным направлением исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

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

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Воробьева А.П. – сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%);

Быков Ю.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%);

Батурин В.А. – разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи (20%);

Муравьева А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (20%).

Список литературы

1. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers* (Basel). 2018. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
2. Jedlicka J., Becke, B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. *Crit. Care Clin.* 2020. 36. 217–232. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.007.
3. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016. 45.259–70. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.

4. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология*. 2022. (1).102-110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
6. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730621>.
7. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. 38. 1427–39. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.
8. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise, *Curr Diab Rep.* 2017. 17(6). doi:10.1007/s11892-017-0867-2.
9. Song J., Goligorsky M. Perioperative implication of the endothelial glycocalyx. *Korean J Anesthesiol.* 2018. 71(2).92-102. doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.92.
10. Christina Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis - science or fiction? *Matrix Biology Plus.* 2021. 12. 100091. doi: 10.1016/j.mbps.2021.100091.
11. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., Dragovich M., Zhang X.F., Goligorsky MS. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. 361. 115-21. doi:10.1124/jpet.116.239509.
12. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail.* 2021. 23. 1916–26. doi: 10.1002/ehf.2326.
13. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep.* 2021. 11. 12157. doi: 10.1038/s41598-021-91231-1.
14. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care.* 2017. 21. 160. doi: 10.1186/s13054-017-1745-7.
15. Hariri G., Joffre J., Deryckere S., Bigé N., Dumas G., Baudel J-L. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *IntensiveCare Med.* 2018. 44.669–71. doi: 10.1007/s00134-018-5075-2.
16. Barelli S., Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx? *Front Med.* 2018. 5. 91. doi: 10.3389/fmed.2018.00091.
17. Uchimido R., Schmidt E., Shapiro N. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019. 23(1). 16. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6.
18. Wu F., Peng Z., Park P. W., Kozar R. A. Loss of Syndecan-1 Abrogates the Pulmonary Protective Phenotype Induced by Plasma After Hemorrhagic Shock. *Shock.* 2017. 48(3). 340–345. doi: 10.1097/SHK.0000000000000832.
19. Deng X., Cao Y., Huby M.P., Duan C., Baer L., Peng Z., Kozar R.A., Doursout M.F., Holcomb J.B., Wade C.E., Ko T.C. Adiponectin in fresh frozen plasma contributes to restoration of vascular barrier function after hemorrhagic shock. *Shock.* 2016. 45(1). 50-54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000458>.
20. Margraf A., Herter J.M., Kühne K. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. *Crit Care.* 2018. 22. 111. doi:10.1186/s13054-017-1846-3 .
21. Milford E.M., Reade M.C. Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2019. 23. 77. doi:10.1186/s13054-019-2369- x.

22. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi:10.1007/s10753-018-0797-4.
23. Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. Disparate effects of catecholamines under stress conditions on endothelial glycocalyx injury: an in vitro. *Am J Surg*. 2017. 214. 1166–1172. doi: 10.1016 /j.amjsurg.2017.09.018.
24. Job K.M., O'Callaghan R., Hlady V., Barabanova A., Dull R.O. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg*. 2016. 123(2). 382–93. doi: 10.1213/ANE.0000000000001284.
25. Zhao H., Zhu Y., Zhang J., Wu Y., Xiang X., Zhang Z. The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. *Front Pharmacol*. 2020. 11. 597. doi: 10.3389/fphar.2020.00597.
26. Li X., Sun S., Wu G., Che X., Zhang J. Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res*. 2020. 246. 274–283. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.030.
27. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi: 10.1007/s10753-018-0797-4.
28. ElSaadani M., Ahmed S. M., Jacovides C., Lopez A., Johnson V. E., Kaplan L. J., Schwab C.W., Smith D. H., Pascual J. L. Antithrombin III ameliorates post-traumatic brain injury cerebral leukocyte mobilization enhancing recovery of blood brain barrier integrity. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021. 90(2). 274–280. doi: 10.1097/TA.0000000000003000.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., Rajfur Z., Stepień E. Ł., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj*. 2020. 1864 (4). 129533. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129533..
30. Brettner F., Chappell D., Nebelsiek T., Hauer D., Schelling G., Becker B.F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019. 71. 59–70. doi: 10.3233/CH-180384.
31. Lindberg-Larsen V., Ostrowski S.R., Lindberg-Larsen M., Rovsing M.L. Johansson P.I., Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2017. 72. 1217–24. doi: 10.1111/anae.13983.
32. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S., Palo R., Salminen J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. 60(10). 1386-1394. <https://doi.org/10.1111/aas.12785>.
33. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
34. Kim H.J., Lee B., Lee B.H., Kim S.Y., Jun B., Choi Y.S. The effect of tranexamic acid administration on early endothelial damage following posterior lumbar fusion surgery. *J Clin Med*. 2021. 10. 1415. doi: 10.3390/jcm10071415.
35. Anderson T.N, Hinson H.E., Dewey E.N., Rick E.A., Schreiber M.A., Rowell S.E. early tranexamic acid administration after traumatic brain injury is associated with reduced syndecan-1 and angiopoietin-2 in patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil*. 2020. 35. 317–23. doi: 10.1097/HTR.0000000000000619.
36. Diebel M.E., Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018. 84. 75–80. doi: 10.1097/TA.0000000000001726.
37. Buijssers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2020. 11. 2572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575047.

References:

1. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 2018. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
2. Jedlicka J., Becke, B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. *Crit. Care Clin.* 2020. 36. 217–232. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.007. in Russian.
3. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016. 45.259–70. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.
4. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология*. 2022. (1).102-110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
6. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730621>.
7. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. 38. 1427–39. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.
8. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise, *Curr Diab Rep*. 2017. 17(6). doi:10.1007/s11892-017-0867-2.
9. Song J., Goligorsky M. Perioperative implication of the endothelial glycocalyx. *Korean J Anesthesiol.* 2018. 71(2).92-102. doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.92.
10. Christina Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis - science or fiction? *Matrix Biology Plus*. 2021. 12. 100091. doi: 10.1016/j.mbps.2021.100091.
11. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., Dragovich M., Zhang X.F., Goligorsky MS. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. 361. 115-21. doi:10.1124/jpet.116.239509.
12. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail.* 2021. 23. 1916–26. doi: 10.1002/ehf.2326.
13. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep*. 2021. 11. 12157. doi: 10.1038/s41598-021-91231-1.
14. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*. 2017. 21. 160. doi: 10.1186/s13054-017-1745-7.
15. Hariri G., Joffre J., Deryckere S., Bigé N., Dumas G., Baudel J-L. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *IntensiveCare Med*. 2018. 44.669–71. doi: 10.1007/s00134-018-5075-2.
16. Barelli S., Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx? *Front Med*. 2018. 5. 91. doi: 10.3389/fmed.2018.00091.
17. Uchimido R., Schmidt E., Shapiro N. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019. 23(1). 16. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6.
18. Wu F., Peng Z., Park P. W., Kozar R. A. Loss of Syndecan-1 Abrogates the Pulmonary Protective Phenotype Induced by Plasma After Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2017. 48(3). 340–345. doi: 10.1097/SHK.0000000000000832.
19. Deng X., Cao Y., Huby M.P., Duan C., Baer L., Peng Z., Kozar R.A., Doursout M.F., Holcomb J.B., Wade C.E., Ko T.C. Adiponectin in fresh frozen plasma contributes to restoration of vascular

- barrier function after hemorrhagic shock. *Shock*. 2016. 45(1). 50-54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000458>.
20. Margraf A., Herter J.M., Kühne K. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. *Crit Care*. 2018. 22. 111. doi:10.1186/s13054-017-1846-3 .
 21. Milford E.M., Reade M.C. Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2019. 23. 77. doi:10.1186/s13054-019-2369- x.
 22. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi:10.1007/s10753-018-0797-4.
 23. Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. Disparate effects of catecholamines under stress conditions on endothelial glycocalyx injury: an in vitro. *Am J Surg*. 2017. 214. 1166–1172. doi: 10.1016 /j.amjsurg.2017.09.018.
 24. Job K.M., O’Callaghan R., Hlady V., Barabanova A., Dull R.O. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg*. 2016. 123(2). 382–93. doi: 10.1213/ANE.0000000000001284.
 25. Zhao H., Zhu Y., Zhang J., Wu Y., Xiang X., Zhang Z. The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. *Front Pharmacol*. 2020. 11. 597. doi: 10.3389/fphar.2020.00597.
 26. Li X., Sun S., Wu G., Che X., Zhang J. Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res*. 2020. 246. 274–283. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.030.
 27. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi: 10.1007/s10753-018-0797-4.
 28. ElSaadani M., Ahmed S. M., Jacovides C., Lopez A., Johnson V. E., Kaplan L. J., Schwab C.W., Smith D. H., Pascual J. L. Antithrombin III ameliorates post-traumatic brain injury cerebral leukocyte mobilization enhancing recovery of blood brain barrier integrity. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021. 90(2). 274–280. doi: 10.1097/TA.0000000000003000.
 29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., Rajfur Z., Stepień E. Ł., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj*. 2020. 1864 (4). 129533. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129533..
 30. Brettner F., Chappell D., Nebelsiek T., Hauer D., Schelling G., Becker B.F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019. 71. 59–70. doi: 10.3233/CH-180384.
 31. Lindberg-Larsen V., Ostrowski S.R., Lindberg-Larsen M., Rovsing M.L. Johansson P.I., Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2017. 72. 1217–24. doi: 10.1111/anae.13983.
 32. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S., Palo R., Salminen J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. 60(10). 1386-1394. <https://doi.org/10.1111/aas.12785>.
 33. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
 34. Kim H.J., Lee B., Lee B.H., Kim S.Y., Jun B., Choi Y.S. The effect of tranexamic acid administration on early endothelial damage following posterior lumbar fusion surgery. *J Clin Med*. 2021. 10. 1415. doi: 10.3390/jcm10071415.
 35. Anderson T.N, Hinson H.E., Dewey E.N., Rick E.A., Schreiber M.A., Rowell S.E. early tranexamic acid administration after traumatic brain injury is associated with reduced syndecan-

- 1 and angiopoietin-2 in patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil.* 2020. 35. 317–23. doi: 10.1097/HTR.0000000000000619.
36. Diebel M.E., Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018. 84. 75–80. doi: 10.1097/TA.0000000000001726.
37. Buijsers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2020. 11. 2572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575047.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_141

УДК 616.248-022-053.2

Медведева А.С., Щербак В.А.

**РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЁСШИХ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ
В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ**

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

Резюме. Причины формирования бронхиальной астмы (БА) по сей день являются объектом большинства исследований. Известно, что перенесенные острые респираторные заболевания, имея определённую сезонность, могут вызывать периодическое возникновение обструкций дыхательных путей с дальнейшим формированием БА, что ведёт к учащению обращений за медицинской помощью и ухудшению качества жизни.

Научный обзор посвящен обобщению результатов современных исследований по отдаленным последствиям респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ), перенесенной в раннем возрасте. Использованы базы данных PubMED, РИНЦ. Ключевыми словами для поиска являлись: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевимаб, мотавизумаб. Обнаружено 42187 статей по поисковым словам за последние 5 лет. Большинство публикаций отмечают патогенетическую связь между РСВИ и БА. Также авторы отмечают необходимость проведения иммунизации младенцев моноклональными антителами для предотвращения развития осложнений.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевимаб, мотавизумаб.

Medvedeva A.S., Shcherbak V.A.

**THE RISK OF DEVELOPING ASTHMA IN CHILDREN, WHO HAVE HAD RESPIRATORY
SYNCYTIAL INFECTION IN INFANCY**

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

Abstract. The causes of the formation of bronchial asthma (BA) are the object of most research to this day. It is known that past acute respiratory diseases, having a certain seasonality, can cause periodic occurrence of airway obstruction, with the further formation of BA, which leads to an increase in requests for medical help and a deterioration in the quality of life.

The scientific review is devoted to summarizing the results of modern research on the long-term consequences of respiratory syncytial virus infection (RSVI) transferred at an early age. The databases PubMED, RSCI were used. The search keywords were: respiratory syncytial virus infection, early childhood, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, palivizumab, nirsevimab, motavizumab. Found 42187 publications for search words over the past 5 years. Most publications note a pathogenetic relationship between RSVI and BA. The authors also note the need for immunization of infants with monoclonal antibodies to prevent the development of complications.

Key words: respiratory syncytial virus infection, early childhood, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, palivizumab, nirsevimab, motavizumab.

Бронхиальная астма (БА) является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием в детском возрасте [1]. Одним из таких факторов может служить респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), перенесенная в раннем детском возрасте, однако взаимосвязи между данными видами патологии исследованы не полностью [2-4].

РСВИ является основным возбудителем инфекций верхних и нижних дыхательных путей у младенцев [3, 5, 6]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является причиной большого бремени болезней во всем мире и может проявляться в виде различных клинических синдромов у детей всех возрастов [7, 8]. Бронхиолит в возрасте до 1 года является наиболее частым клиническим проявлением, требующим госпитализации 24,2 на 1000 младенцев

каждый год в Великобритании. Показано, что на долю РСВ приходится 22% всех эпизодов острой инфекции нижних дыхательных путей у детей во всем мире [9]. Отсутствие стойкого иммунитета к РСВИ нередко приводит к реинфицированию [3, 10].

Цель научного обзора – обобщение результатов современных исследований по отдаленным последствиям РСВИ, перенесенной в раннем детском возрасте.

Обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию (2018–2022 гг.), посвященную патогенетическим механизмам взаимосвязи РСВИ с развитием БА. Используются базы данных PubMed, РИНЦ. Ключевыми словами для поиска являлись: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевичумаб, мотавизумаб. Обнаружено 42187 публикаций по поисковым словам за последние 5 лет.

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее важными триггерами обострений бронхиальной астмы. Риновирус (РВ), несомненно, является наиболее распространенным патогеном, постоянно циркулирующим в обществе. Этот вирус также выделяется среди других факторов своим большим разнообразием (около 170 генотипов), очень эффективной репликацией, тенденцией к созданию Th2-смещенной воспалительной среды и ассоциацией со специфическими генами (CDHR3) риска у людей, предрасположенных к развитию астмы. Снижение реакции интерферона, нарушение эпителиального барьера дыхательных путей, воздействие окружающей среды (в том числе, микробиом дыхательных путей и дефицит витамина D) увеличивают риск РВ и других вирусных инфекций [3].

В печати интенсивно обсуждается, действительно ли вирусные заболевания вызывают БА [11]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является ведущим возбудителем бронхолита, тогда как РВ начинает доминировать после 1 года жизни. Затрудненное дыхание, вызванное любым из этих вирусов, связано с более поздним развитием астмы, но риск выше для тех, кто страдает тяжелыми хрипами, вызванными РВ. Развитие БА, связанной с этими вирусами, имеет уникальные механизмы, но в целом РВ является фактором риска поздней атопической астмы, тогда как РСВ более вероятно связан с поздней неатопической астмой [12]. Лекарства, подавляющие воспаление (кортикостероиды, омализумаб), эффективно уменьшают вызванные РВ хрипы и обострения астмы.

Практически все дети раннего возраста сталкиваются с данной инфекцией, часть из них инфицируется неоднократно, а само заболевание, как правило, затрагивает нижние дыхательные пути, протекая в виде бронхолитов и пневмоний. Тяжелое течение РСВИ характерно, в основном, для недоношенных детей, в первом полугодии жизни, для детей с хронической бронхолегочной патологией и с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца [3, 13].

Для профилактики инфекции нижних дыхательных путей (НДП), вызванных РСВ, в настоящее время проводится иммунизация моноклональными антителами. Первым из них стал использоваться паливизумаб – гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1K}, взаимодействующие с эпитопом А антигена слияния (белок F) РСВ. Его молекула состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) антител [14].

Другим немаловажным фактором риска развития БА является бронхолегочная дисплазия (БЛД), развивающаяся у недоношенных детей, инфицированных РСВ. В отечественном исследовании проанализированы 510 больных БЛД, из них у 34 была диагностирована БА. 263 ребенка за период ежегодного эпидемического сезона РСВИ получили 1-5 инъекций паливизумаба. Установлено, что у детей с БЛД, несформировавших БА, полный (3 инъекций) курс иммунизации получили 222 ребенка (90,2%) из 246, в то время как у младенцев, сформировавших БА, – только 3 (18%) из 17 ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что развитие БА у детей с БЛД связано с неполным курсом (менее 3 введений) профилактики тяжелой РСВИ посредством моноклональных антител. А вот полный курс иммунопрофилактики (3 инъекций) существенно снижал риск развития БА ($p < 0,001$) [15]. Последующее влияние профилактики РСВИ на заболевания, которые протекают с

бронхообструктивным синдромом (БОС), является доказательством значимости этой инфекции как механизма в патогенезе развития бронхообструкции на первом году жизни у недоношенных детей, рожденных на поздних сроках гестации [3, 16]. В исследовании, проведенном в Бразилии, было включено 410 недоношенных детей (средний возраст 9 месяцев). Авторы также отмечают высокую эффективность паливизумаба в профилактике БА [17].

Другими моноклональными антителами, применимыми за рубежом для профилактики РСВИ, являются нирсевичамаб и мотавизумаб. Данные литературы показывают, что однократная доза нирсевичамаба защищает недоношенных младенцев от РСВИ [18, 19, 20]. В то время как в отношении мотавизумаба не обнаружено статистически значимой разницы с плацебо [21]. Авторы данного метаанализа, включившего 7 рандомизированных клинических исследований, посчитали, что это возможно из-за того, что исследования проводились в странах с высоким уровнем дохода (США, Чили, Новая Зеландия, Австралия), где и без этого смертность среди младенцев от РСВИ низкая. В Российской Федерации зарегистрирован только паливизумаб, вот почему мы остановились более подробно только на этой молекуле. Попытка создания интраназальной формы паливизумаба или мотавизумаба не привела к повышению их эффективности [22].

Исследования Y. Zhou et al определили более стойкую связь между последующей астмой и одышкой у детей, у которых первая тяжелая РСВИ произошла в 6-23 месяца, по сравнению с теми, у кого первая тяжелая РСВИ произошла в 0-6 месяцев. Это дает новые данные для дальнейшей оценки ассоциации и программ вмешательства в отношении РСВИ [23]. Проведенные исследования P. Kitsantas и L. Nirmalraj, целью которых было изучение связи между РСВИ в раннем младенчестве, и такими состояниями здоровья, как БА и респираторная аллергия в возрасте 6 лет, в когорте детей из США, родившихся в срок без каких-либо медицинских проблем при рождении, показали, что у значительной части детей с РСВИ в младенчестве к 6 годам развилась астма (10,3%) или респираторная аллергия (9,4%). Анализы показали, что у детей с РСВИ в младенчестве повышалась вероятность развития БА (отношение шансов 1,99, 95% доверительный интервал 1,06-3,74) или респираторной аллергии (отношение шансов 2,13, 95% доверительный интервал 1,28-3,57) к 6 годам. Кроме того, риск развития астмы или респираторной аллергии к 6 годам значительно повышался при наличии в семейном анамнезе перенесенной РСВИ [24].

Тяжелая инфекция нижних дыхательных путей у младенцев и детей раннего возраста чаще всего вызывается РСВ [25]. РСВ поражает мельчайшие дыхательные пути, затрудняя дыхание, и у некоторых младенцев требуя медицинской помощи. Тяжесть зависит от дозы вируса, возраста ребенка, генотипа вируса и эффективности врожденных/адаптивных иммунных реакций [26]. Тяжелое заболевание коррелирует с более поздними симптомами: одышкой и астмой у некоторых детей. Адаптивный иммунный ответ является защитным, но ослабевает после каждой инфекции, вероятно, из-за способности белков RSV NS1/NS2 ингибировать врожденный иммунный ответ [27, 28].

По данным исследования M.C. Altman et al, целью которого было определить, будет ли РСВ-инфекция *ex vivo* эпителиальных клеток бронхов (ЭКБ) у детей с астмой индуцировать специфические паттерны экспрессии генов и были ли такие паттерны связаны с функцией легких у доноров ЭКБ, выявлено, что РСВИ ЭКБ от субъектов с астмой по сравнению с неинфицированными ЭКБ от субъектов с БА привела к значительному увеличению экспрессии 6199 генов. Наблюдалась значительно большая экспрессия 195 генов в ЭКБ у детей с БА и обструкцией дыхательных путей (ОФВ1/форсированная жизненная емкость < 0,85 и прогнозируемый ОФВ1 < 100%), чем в ЭКБ у детей с БА без обструкции или в ЭКБ у здоровых детей. Было обнаружено, что эти специфические гены сильно обогащены генами вирусного ответа, индуцируемыми параллельно с интерферонами типов I и III [29]. Авторами сделаны выводы, что ЭКБ от детей с БА демонстрируют большую экспрессию интерферонов I и III типов генов, стимулируемых интерфероном, чем клетки от детей с нормальной функцией легких, а экспрессия генов, ассоциированных с интерфероном, коррелирует со степенью

обструкции дыхательных путей. Эти результаты подтвердили V.N. Porto et al [30]. Следовательно, результаты свидетельствуют о том, что повышенная реакция эпителиальных клеток дыхательных путей на интерферон вирусной инфекции может быть механизмом, приводящим к снижению функции легких у детей, а в дальнейшем, и усугублять риски развития астмы.

В США проведено ретроспективное исследование. Была описана совокупная частота БА среди госпитализированных и амбулаторных младенцев после постановки диагноза РСВИ в течение трех независимых периодов наблюдения [31]. В период с 1 января 2007 года по 31 марта 2016 года пациенты в возрасте 0-2 лет с первым клиническим диагнозом РСВИ были идентифицированы с использованием интегрированной электронной базы данных медицинских записей Optum. Пациенты с диагнозом БА ≤ 30 дней после постановки диагноза РСВИ были исключены. Три когорты с 1, 3 и 5 годами наблюдения были стратифицированы по наличию или отсутствию специфических факторов высокого риска РСВИ, включая преждевременные роды и заранее определенные, ранее существовавшие сопутствующие заболевания. Были представлены результаты описательной статистики и логистической регрессии. Установлено, что 9811, 4524 и 1788 пациентов, инфицированных РСВИ с отрицательным фактором высокого риска были включены в 1, 3 и 5-летние независимые когорты соответственно. Из них у 6,5%, 6,9% и 5,8% соответственно была госпитализация, связанная с РСВИ. К концу наблюдения у 14,9%, 28,2% и 36,3% были события БА. В целом, в соответствующие когорты были включены 3030, 1378 и 552 РСВ-инфицированных пациентов с положительным фактором высокого риска. Из них 11,4%, 11,1% и 11,6% соответственно были госпитализированы с первичной РСВИ, а у 18,1%, 32,9% и 37,9% были последующие события БА в течение периода наблюдения. Логистическая регрессия подтвердила, что госпитализация, связанная с РСВИ, значительно увеличила вероятность развития БА ($P < 0,05$) у пациентов с положительным и отрицательным фактором риска. Таким образом, авторы доказали зависимость развития БА после перенесенной РСВИ, потребовавшей госпитализации младенца.

Работа S.J. Jadhao et al была проведена с анализом результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции [32]. Установлено, что инфекция, вызванная РСВ, является основной причиной заболеваний дыхательных путей у детей раннего возраста на протяжении всей жизни. Младенческая инфекция также связана с более поздними респираторными заболеваниями, включая БА и обструктивную болезнь лёгких. Ознакомившись с данной работой, мы видим чёткую связь лабораторных методов диагностики в обнаружении причинно-значимого агента в развитии эпизодов обструкции НДП.

N. Nomaira et al определили вклад РСВ в последующее развитие тяжелой БА в различных подгруппах детей, подверженных риску тяжелого заболевания РСВИ. В исследование были включены все дети, родившиеся в Новом Южном Уэльсе в период с 2000 по 2010 год, с дальнейшим наблюдением до 31 декабря 2011 года. Когорта была разделена на три подгруппы: первая – дети из числа некоренного населения с высоким риском: дети из числа некоренного населения, родившиеся недоношенными или с низким весом при рождении; вторая – дети из числа коренного населения: дети матерей, чей статус коренного населения был зарегистрирован как абориген и/или житель островов Торресова пролива, и третья – дети из числа некоренного населения. Был проведён ретроспективный когортный анализ с использованием связанных административных данных на основе населения. При первой госпитализации с БА в разных подгруппах детей использовалась расширенная модель пропорциональных рисков Кокса для определения отношения шансов и 95% доверительный интервал. В результате исследования установлено, что высокий риск развития БА у детей, перенёсших РСВИ, не зависит от этнической принадлежности [33].

В литературе появляется все больше свидетельств, подтверждающих связь между инфекцией НДП, вызванной РСВ в раннем возрасте и рецидивирующими эпизодами БОС [34]. Было подсчитано, что у детей, перенёсших РСВИ в анамнезе риск развития астмы в 2-12 раз

выше [35]. Связь между РСВИ и траекторией развития сниженной функции легких сохраняется в подростковом и раннем взрослом возрасте, что позволяет предположить возможную роль РСВ даже в возникновении хронической обструктивной болезни легких [36, 37]. Вот почему ранний неонатальный период, по-видимому, открывает особые возможности для раннего вмешательства с целью профилактики хронических обструктивных заболеваний легких [38]. Механизмы, с помощью которых РСВИ способствует возникновению БОС, БА и нарушению функции легких, до конца не изучены, но, по-видимому, связаны с повреждением, вызванным непосредственно вирусом, и/или с ранее существовавшими предрасполагающими факторами [39]. В ожидании более глубокого понимания связи между РСВИ и хроническими заболеваниями легких, решающая роль педиатров и врачей заключается в разработке стратегий профилактики РСВИ, чтобы попытаться защитить здоровье органов дыхания детей на протяжении всей жизни [40].

Заключение. Дети раннего возраста, недоношенные дети, пациенты с бронхолегочной дисплазией в большей степени подвержены рисками заражения РСВИ, а в последующем и формированием эпизодов БОС. Паливизумаб эффективен в плане предотвращения случаев тяжелого течения РСВИ у младенцев, а, в дальнейшем, и развития у них БА. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных БА во всем мире, особенно за последние два десятилетия. Лучшее понимание личных и экологических факторов риска и воспалительных механизмов, ведущих к БА, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и лечения БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Медведева А.С. – 50% (сбор и анализ литературы научного обзора, написание текста статьи).
Щербак В.А. – 50% (разработка концепции исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста).

Список литературы:

1. Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. 66(2). 29-34. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34.
2. Baraldi E., Checcucci Lisi G., Costantino C., Heinrichs J.H., Manzoni P., Riccò M., Roberts M., Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? Hum Vaccin Immunother. 2022. 18(4). 2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322.
3. Давыдова И.В. Отдаленные последствия респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2018. 97 (6). 156–161. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161.
4. Cohen C., Zar H.J. Deaths from RSV in young infants-the hidden community burden. Lancet Glob Health. 2022. 10(2). e169-e170. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00558-1.
5. Laudanno S.L., Sánchez Yanotti C.I., Polack F.P. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. Acta Med Acad. 2020. 49(2). 191-197. doi: 10.5644/ama2006-124.297.
6. Azzari C., Baraldi E., Bonanni P., Bozzola E., Coscia A., Lanari M., Manzoni P., Mazzone T., Sandri F., Checcucci Lisi G., Parisi S., Piacentini G., Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. Ital J Pediatr. 2021. 47(1). 198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
7. Fan P., Liu Z., Zheng M., Chen M., Xu Y., Zhao D. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis. Mol Immunol. 2021. 138. 20-30. doi: 10.1016/j.molimm.2021.07.019.

8. Matsuda S., Kato M., Koike T., Kama Y., Suzuki K., Enseki M., Tabata H., Hirai K., Yamada Y., Mochizuki H. Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020. 45(1). 10-17.
9. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2019. 29(6). 2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798.
10. Raita Y., Pérez-Losada M., Freishtat J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., Zhu Zh., Camargo C.A., Hasegawa K. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 3601. doi: 10.1038/s41467-021-23859-6.
11. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2019. 98 (1). 193-200. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-1-193-200.
12. Wohlford E.M., Borrell L.N., Elhawary J.R., Plotkin B., Oh S.S., Nuckton T.J., Eng C., Salazar S., LeNoir M.A., Meade K., Farber H.J., Serebrisky D., Brigino-Buenaventura E., Rodriguez-Cintron W., Kumar R., Thyne S., Seibold M.A., Rodríguez-Santana J.R., Burchard E.G. Differential asthma odds following respiratory infection in children from three minority populations. *PLoS One.* 2020. 15(5). e0231782. doi: 10.1371/journal.pone.0231782. e. Collection 2020.
13. Jalink M.B., Langley M., Dodds L., Andreou P. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2019.38(11). 1121-1125. doi: 10.1097/INF.0000000000002432.
14. Кондратьева Е. И., Никонова В.С. Иммунизация больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. 93(4). 94-106.
15. Кршеминская И.В., Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Павлова Е.С., Ларина В.Н. Влияние иммунопрофилактики респираторно синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. 99(2). 63-68. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68.
16. Igde M., Kabasakal H., Ozturk O., Karatekin G., Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(3). 252-259. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04368-1.
17. Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.M.T., Morais E.O., Ribeiro M.A., Morcillo A.M, Ribeiro J.D., Toro A.A. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol.* 2021. 47(5). e20210157. doi: 10.36416/1806-3756/e20210157.
18. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., Baca Cots M., Bosheva M., Madhi S.A., Muller W.J., Zar H.J., Brooks D., Grenham A, Wählby Hamrén U., Mankad V.S., Ren P., Takas T., Abram M.E., Leach A., Griffin M.P., Villafana T.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022. 386(9). 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
19. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T., Domachowske J.B., Madhi S.A., Manzoni P., Simões E.A.F., Esser M.T., Khan A.A., Dubovsky F., Villafana T., DeVincenzo J.P.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020. 383(5). 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
20. Esposito S., Abu Raya B., Baraldi E., Flanagan K., Martinon Torres F., Tsolia M., Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022. 13. 880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.
21. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M, van Driel M.L., Del Mar C.B. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 8(8). CD009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.

22. Jacobino S.R., Nederend M., Reijneveld J.F., Augustijn D., Jansen J.H.M., Meeldijk J., Reiding K.R., Wuhler M., Coenjaerts F.E.J., Hack C.E., Bont L.J., Leusen J.H.W. Reformatting palivizumab and motavizumab from IgG to human IgA impairs their efficacy against RSV infection in vitro and in vivo. *MAbs*. 2018. 10(3). 453-462. doi: 10.1080/19420862.2018.1433974.
23. Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y., Li L., Yang D., Zhang Y. Recurrent Shortness of Breath and Asthma After Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2021. 9. 649003. doi: 10.3389/fped.2021.649003.
24. Kitsantas P., Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. 2018. 111(11). 698-702. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000881.
25. Krilov L.R., Roberts N.J. Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses*. 2022. 14(10). 2110. doi: 10.3390/v14102110.
26. Mejias A., Wu B., Tandon N., Chow W., Varma R., Franco E, Ramilo O. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31(1). 47-56. doi: 10.1111/pai.13131. Epub 2019 Oct 23
27. Coutts J., Fullarton J., Morris C., Grubb E.B., Buchan S., Gray B.R., Thwaites R. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55(5). 1104-1110. doi: 10.1002/ppul.24676. Epub 2020 Feb 10.
28. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A, Rodriguez-Pastor S.O., Ramilo O, Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019. 39(3). 361-376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15
29. Altman M.C., Reeves S.R., Parker A.R., Whalen E., Misura K.M., Barrow K.A., James R.G., Hallstrand T.S., Ziegler S.F., Debley J.S. Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 142(2). 451-459. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.004.
30. Porto B.N., Litvack M.L., Cen Y., Lok I., Bouch S., Norris M.J., Duan W., Ackerley C., Post M., Moraes T.J. Alveolar-like Macrophages Attenuate Respiratory Syncytial Virus Infection. 2021. 13(10). 1960. doi: 10.3390/v13101960.
31. San-Juan-Vergara H., Peebles M.E. Importance of Virus Characteristics in Respiratory Syncytial Virus-Induced Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019. 39(3). 321-334. doi: 10.1016/j.iac.2019.04.001.
32. Jadhao S.J., Ha B., Mc Cracken C., Gebretsadik T., Rosas-Salazar C., Chappell J., Das S., Hartert T., Anderson L.J. Performance evaluation of antibody tests for detecting infant respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol*. 2021. 93(6). 3439-3445. doi: 10.1002/jmv.26736.
33. Homaira N., Briggs N., Pardy C., Hanly M., Oei J.L., Hilder L., Bajuk B., Lui K., Rawlinson W., Snelling T., Jaffe A. Association between respiratory syncytial viral disease and the subsequent risk of the first episode of severe asthma in different subgroups of high-risk Australian children: a whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017. 7(11). e017936. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017936.
34. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr*. 2018. 70(6). 623-633. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
35. Verwey C., Nunes M.C., Dangor Z., Madhi S.A. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55(7). 1567-1583. doi: 10.1002/ppul.24804.
36. Dinwiddie D.L., Denson J.L., Kennedy J.L. Role of the Airway Microbiome in Respiratory Infections and Asthma in Children *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018. 31(4). 236-240. doi: 10.1089/ped.2018.0958. Epub 2018 Dec 12.
37. Fonseca W., Lukacs N.W., Ptashinski C. Factors Affecting the Immunity to Respiratory Syncytial Virus: From Epigenetics to Microbiome. *Front Immunol*. 2018. 9. 226. doi: 10.3389/fimmu.2018.00226.

38. Harford T.J., Rezaee F., Gupta M.K., Bokun V., Naga Prasad S.V., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus induces β 2-adrenergic receptor dysfunction in human airway smooth muscle cells. *Sci Signal*. 2021. 14(685). eabc1983. doi: 10.1126/scisignal.abc1983.
39. Zhang X., Zhang X., Zhang N., Wang X., Sun L., Chen N., Zhao S., He Q. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31(3). 281-289. doi: 10.1111/pai.13183. Epub 2020 Jan 22.
40. Baraldi E., Bonadies L., Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol*. 2020. 37(S 02). S26-S30. doi: 10.1055/s-0040-1714345.

References:

1. Potapova N.L. Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021. 66(2). 29-34. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34. in Russian.
2. Baraldi E., Checcucci Lisi G., Costantino C., Heinrichs J.H., Manzoni P., Riccò M., Roberts M., Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum Vaccin Immunother*. 2022. 18(4). 2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322.
3. Davydova I.V. Long-term consequences of respiratory syncytial viral infection in early childhood. *Pediatrics, journal named after G.N. Speransky*. 2018. 97 (6). 156–161. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161. in Russian.
4. Cohen C., Zar H.J. Deaths from RSV in young infants-the hidden community burden. *Lancet Glob Health*. 2022. 10(2). e169-e170. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00558-1.
5. Laudanno S.L., Sánchez Yanotti C.I., Polack F.P. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. *Acta Med Acad*. 2020. 49(2). 191-197. doi: 10.5644/ama2006-124.297.
6. Azzari C., Baraldi E., Bonanni P., Bozzola E., Coscia A., Lanari M., Manzoni P., Mazzone T., Sandri F., Checcucci Lisi G., Parisi S., Piacentini G., Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021. 47(1). 198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
7. Fan P., Liu Z., Zheng M., Chen M., Xu Y., Zhao D. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis. *Mol Immunol*. 2021. 138. 20-30. doi: 10.1016/j.molimm.2021.07.019.
8. Matsuda S., Kato M., Koike T., Kama Y., Suzuki K., Enseki M., Tabata H., Hirai K., Yamada Y., Mochizuki H. Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma. *Tokai J Exp Clin Med*. 2020. 45(1). 10-17.
9. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019. 29(6). 2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798.
10. Raita Y., Pérez-Losada M., Freishtat J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., Zhu Zh., Camargo C.A., Hasegawa K. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun*. 2021. 12(1). 3601. doi: 10.1038/s41467-021-23859-6.
11. Samsygina G.A. Differential diagnosis of the causes of frequent acute respiratory infections in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 98 (1). 193-200. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-1-193-200. in Russian.
12. Wohlford E.M., Borrell L.N., Elhawary J.R., Plotkin B., Oh S.S., Nuckton T.J., Eng C., Salazar S., LeNoir M.A., Meade K., Farber H.J., Serebrisky D., Brigino-Buenaventura E., Rodriguez-Cintron W., Kumar R., Thyne S., Seibold M.A., Rodríguez-Santana J.R., Burchard E.G. Differential asthma odds following respiratory infection in children from three minority

- populations. PLoS One. 2020. 15(5). e0231782. doi: 10.1371/journal.pone.0231782. e. Collection 2020.
13. Jalink M.B., Langley M., Dodds L., Andreou P. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2019.38(11). 1121-1125. doi: 10.1097/INF.0000000000002432.
 14. Kondratieva E.I., Nikonova V.S. Immunization of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2014. 93(4). 94-106. in Russian.
 15. Krsheminskaya I.V., Kravchuk D.A., Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Pavlova E.S., Larina V.N. Influence of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection with palivizumab on the development of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics, journal named after G.N. Speransky.* 2020. 99(2). 63-68. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68. in Russian.
 16. Igde M., Kabasakal H., Ozturk O., Karatekin G., Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(3). 252-259. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04368-1.
 17. Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.M.T., Morais E.O., Ribeiro M.A., Morcillo A.M., Ribeiro J.D., Toro A.A. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol.* 2021. 47(5). e20210157. doi: 10.36416/1806-3756/e20210157.
 18. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., Baca Cots M., Bosheva M., Madhi S.A., Muller W.J., Zar H.J., Brooks D., Grenham A., Wählby Hamrén U., Mankad V.S., Ren P., Takas T., Abram M.E., Leach A., Griffin M.P., Villafana T.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022. 386(9). 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
 19. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T., Domachowske J.B., Madhi S.A., Manzoni P., Simões E.A.F., Esser M.T., Khan A.A., Dubovsky F., Villafana T., DeVincenzo J.P.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020. 383(5). 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
 20. Esposito S., Abu Raya B., Baraldi E., Flanagan K., Martinon Torres F., Tsolia M., Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022. 13. 880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.
 21. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M., van Driel M.L., Del Mar C.B. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 8(8). CD009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.
 22. Jacobino S.R., Nederend M., Reijneveld J.F., Augustijn D., Jansen J.H.M., Meeldijk J., Reiding K.R., Wuhler M., Coenjaerts F.E.J., Hack C.E., Bont L.J., Leusen J.H.W. Reformatting palivizumab and motavizumab from IgG to human IgA impairs their efficacy against RSV infection in vitro and in vivo. *MAbs.* 2018. 10(3). 453-462. doi: 10.1080/19420862.2018.1433974.
 23. Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y., Li L., Yang D., Zhang Y. Recurrent Shortness of Breath and Asthma After Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis. *Front Pediatr.* 2021. 9. 649003. doi: 10.3389/fped.2021.649003.
 24. Kitsantas P., Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. 2018. 111(11). 698-702. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000881.
 25. Krilov L.R., Roberts N.J. Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses.* 2022. 14(10). 2110. doi: 10.3390/v14102110.
 26. Mejias A., Wu B., Tandon N., Chow W., Varma R., Franco E., Ramilo O. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 31(1). 47-56. doi: 10.1111/pai.13131. Epub 2019 Oct 23

27. Coutts J., Fullarton J., Morris C., Grubb E.B., Buchan S., Gray B.R., Thwaites R. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55(5). 1104-1110. doi: 10.1002/ppul.24676. Epub 2020 Feb 10.
28. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A., Rodriguez-Pastor S.O., Ramilo O., Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019. 39(3). 361-376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15
29. Altman M.C., Reeves S.R., Parker A.R., Whalen E., Misura K.M., Barrow K.A., James R.G., Hallstrand T.S., Ziegler S.F., Debley J.S. Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. 142(2). 451-459. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.004.
30. Porto B.N., Litvack M.L., Cen Y., Lok I., Bouch S., Norris M.J., Duan W., Ackerley C., Post M., Moraes T.J. Alveolar-like Macrophages Attenuate Respiratory Syncytial Virus Infection. 2021. 13(10). 1960. doi: 10.3390/v13101960.
31. San-Juan-Vergara H., Peeples M.E. Importance of Virus Characteristics in Respiratory Syncytial Virus-Induced Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019. 39(3). 321-334. doi: 10.1016/j.iac.2019.04.001.
32. Jadhao S.J., Ha B., Mc Cracken C., Gebretsadik T., Rosas-Salazar C., Chappell J., Das S., Hartert T., Anderson L.J. Performance evaluation of antibody tests for detecting infant respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 2021. 93(6). 3439-3445. doi: 10.1002/jmv.26736.
33. Homaira N., Briggs N., Pardy C., Hanly M., Oei J.L., Hilder L., Bajuk B., Lui K., Rawlinson W., Snelling T., Jaffe A. Association between respiratory syncytial viral disease and the subsequent risk of the first episode of severe asthma in different subgroups of high-risk Australian children: a whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017. 7(11). e017936. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017936.
34. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(6). 623-633. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
35. Verwey C., Nunes M.C., Dangor Z., Madhi S.A. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55(7). 1567-1583. doi: 10.1002/ppul.24804.
36. Dinwiddie D.L., Denson J.L., Kennedy J.L. Role of the Airway Microbiome in Respiratory Infections and Asthma in Children *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018. 31(4). 236-240. doi: 10.1089/ped.2018.0958. Epub 2018 Dec 12.
37. Fonseca W., Lukacs N.W., Ptashinski C. Factors Affecting the Immunity to Respiratory Syncytial Virus: From Epigenetics to Microbiome. *Front Immunol.* 2018. 9. 226. doi: 10.3389/fimmu.2018.00226.
38. Harford T.J., Rezaee F., Gupta M.K., Bokun V., Naga Prasad S.V., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus induces β 2-adrenergic receptor dysfunction in human airway smooth muscle cells. *Sci Signal.* 2021. 14(685). eabc1983. doi: 10.1126/scisignal.abc1983.
39. Zhang X., Zhang X., Zhang N., Wang X., Sun L., Chen N., Zhao S., He Q. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 31(3). 281-289. doi: 10.1111/pai.13183. Epub 2020 Jan 22.
40. Baraldi E., Bonadies L., Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol.* 2020. 37(S 02). S26-S30. doi: 10.1055/s-0040-1714345.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_151

УДК: 576.32/35

Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Покоева З.А., Витковский Ю.А.

РИАНОДИНОВЫЕ КАНАЛЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ РОЛЬ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

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

В обзоре представлены современные данные о физиологической роли рианодинных каналов и участии их генетического полиморфизма в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: рианодинные каналы, RyR2, сердце, сосуды, гладкая мускулатура сосудов, мышечное сокращение.

Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Pokoeva Z.A., Vitkovsky YU.A.

RIANODINE CALCIUM CHANNELS AND THEIR ROLE IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

The review contains up-to-date data on the physiological role of ryanodine channels and the involvement of their genetic polymorphism in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

Keywords: ryanodine channels, RyR2, heart, vessels, vascular smooth muscle, muscle contraction.

Рианодинные каналы выхода кальция 2-го типа (RyR2) экспрессированы на эндоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, а также других клеток, например, лимфоцитов. Они представляют большой интерес для физиологов и фармакологов как объект регуляции функций сердца и мишени для лекарственного воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Каналы высвобождения Ca^{2+} представляют собой гигантские трансмембранные белки, которые контролируют высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического и саркоплазматического ретикулума и имеют форму шляпочного гриба [1] (рис. 1).

Рианодинные рецепторы (RyR) и инозитол-1,4,5-трифосфатные рецепторы (IP_3R) эволюционно родственны и активируются цитозольным Ca^{2+} . Их молекулярная архитектура имеет схожие участки. Однако каналы RyR отличаются наличием дополнительных модулей в их цитозольной области. Большое количество модулей позволяет отвечать на воздействие множества белков и небольших молекул, которые могут сказываться на физиологической активации каналов. Помимо этого, есть предположение, что кроме Ca^{2+} , как лиганда RyR, существует их потенциал-управляемая активация для скелетных мышц [1].

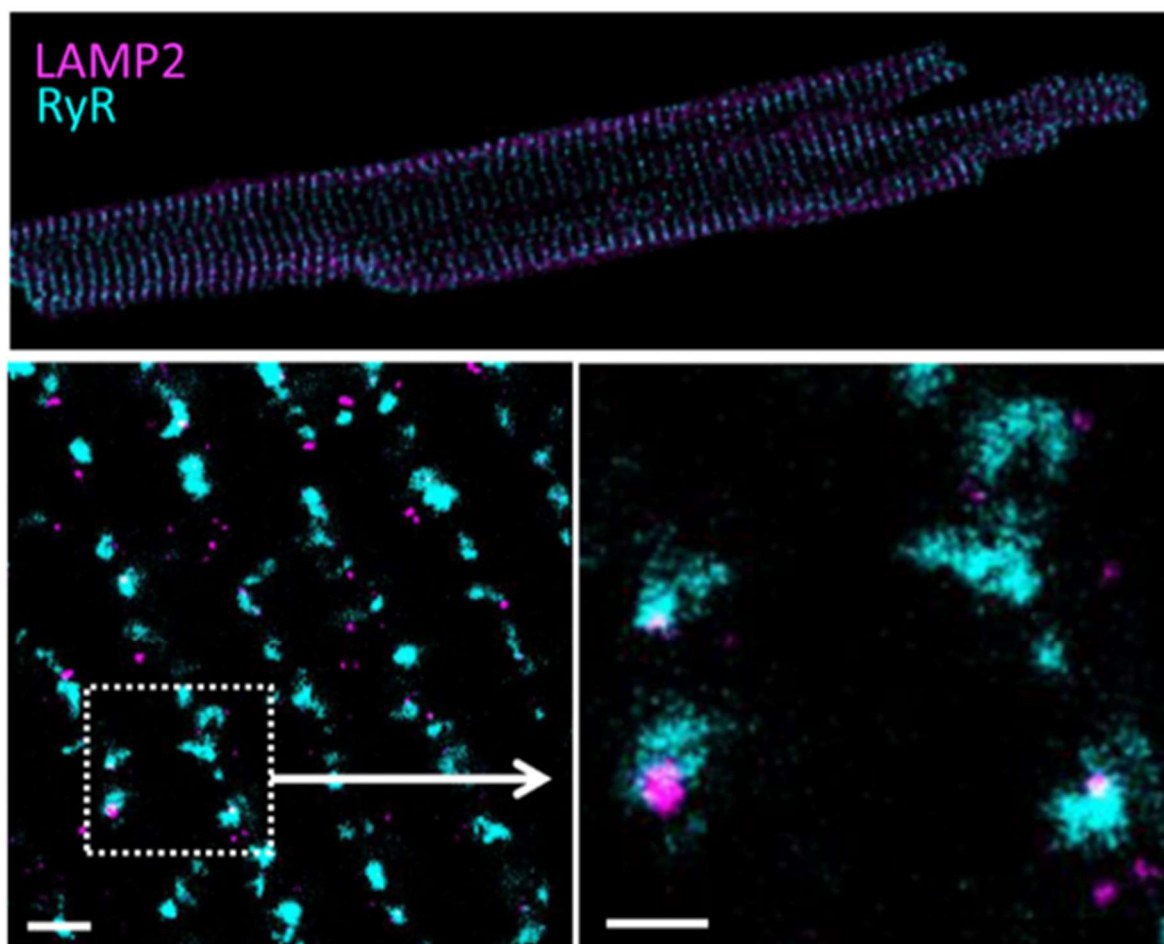


Рис. 1. Экспрессия RyR2 на ER кардиомиоцитов мышей [3].

Ионные каналы RyR2 и IP₃R обеспечивают работу механизма электромеханического сопряжения при мышечном сокращении, производят Ca²⁺-зависимое высвобождение Ca²⁺. Обнаружено, что увеличение концентрации диадного Ca²⁺ за счёт высвобождения Ca²⁺ через IP₃R, способствует активации и рекрутированию проксимальных RyR, облегчая переход Ca²⁺ во время сопряжения возбуждения-сокращения. Диадная область, располагающаяся между тубулярной частью мембраны и эндоплазматическим ретикуломом, содержащая ионизированный кальций, облегчает рецепторные взаимодействия [2].

Изучение структуры рианодиновых рецепторов дало новое механистическое понимание их функции, а также расширило возможности исследования регуляции активации рианодиновых каналов с участием вспомогательных белков и малых молекул. Однако, по-прежнему сохраняется множество вопросов относительно структурных эффектов посттрансляционных модификаций и дополнительных партнеров-молекул связывания рецепторов [1].

«Партнёрами» рианодиновых рецепторов, расположенными в нескольких мкм от них, являются потенциалуправляемые кальциевые каналы (Ca_v), локализованные в Т-тубулах клеточной мембраны миоцитов, которые обеспечивают краткосрочный «всплеск» цитозольной концентрации Ca²⁺, едва превышающий 1 мкМ. Поступающий кальций создает эффект «последней капли», вызывая тонкую доводку сигнала в диадной области. Это и объясняет, почему RyR2, обладая низкой чувствительностью к Ca²⁺, по сравнению с RyR1, практически исключаяющей вероятность активации каналов эндоплазматического ретикула кардиомиоцитов, получают этот сигнал. В результате этого происходит активация RyR2 и последующее высвобождение кальция. Представленный механизм является основным «поставщиком» Ca²⁺ для сокращения кардиомиоцитов.

В последние годы с помощью метода криогенной электронной микроскопии, обладающего разрешением близким к атомному, была описана точная структура RyR1 и RyR2

с молекулярной массой 2,2 МДа. Кроме того, в недавних сообщениях были подробно рассмотрены их более сложные структурные ассоциации с ключевыми модуляторами — белками, такими как рецептор дигидропиридина (DHPR), FKBP12/12.6 и кальмодулин (CaM), а также ионами и малыми молекулами, включая Ca^{2+} , АТФ, кофеин и РСВ95 [4].

Недавние исследования показали, что $\text{Ca}_v\beta_2$ кальциевых каналов L-типа взаимодействует с рианодиновым рецептором 2 (RyR2) в кардиомиоцитах, связывая LTCC и RyR2 в надмолекулярный комплекс в диадах. Это взаимодействие опосредуется доменом Src-гомологии 3 $\text{Ca}_v\beta_2$ и необходимо для эффективного частотно-зависимого усиления Ca^{2+} -индуцированного механизма высвобождения Ca^{2+} в кардиомиоцитах [5].

На конформацию сайта связывания Ca^{2+} каналов RyR1 влияет присоединение АТФ и кофеина. Наоборот, присоединение Ca^{2+} влияет на конформацию сайтов связывания АТФ и кофеина. Таким образом, Ca^{2+} , АТФ и кофеин регулируют RyR1 посредством сети аллостерических взаимодействий, включающих на сайты связывания Ca^{2+} , АТФ и кофеина [6].

Однотипные ионные каналы, расположенные на малом удалении, формируют функциональный кластер. Работа кластеров Ca^{2+} -каналов L-типа ($\text{Ca}_v1.2$) и их каналов-партнёров – RyR2 лежит в основе равномерного сокращения миокарда. Передача сигналов Ca^{2+} между этими двумя наборами соседних кластеров производит «всплески» концентрации диадного Ca^{2+} , которые в здоровом состоянии не могут перерасти в волны Ca^{2+} . Достаточное разделение соседних кластеров препятствует переходу в волны. Благодаря этому высвобождение Ca^{2+} из одного кластера RyR2 или суперкластера не может активировать и поддерживать высвобождение Ca^{2+} из соседних кластеров. Тысячи таких функциональных единиц высвобождения Ca^{2+} (CRU), вместо волн, генерируют почти одновременные «всплески» Ca^{2+} в каждом кардиомиоците при развитии потенциала действия, когда притоком Ca^{2+} через кластеры потенциалзависимых каналов $\text{Ca}_v1.2$, индуцируемых деполяризацией, стимулируется кальций-индуцированное высвобождение кальция из RyR2. Эти «всплески» суммируются, генерируя глобальный процесс выхода Ca^{2+} , который активирует миофиламенты, и, таким образом, электрический сигнал потенциала действия преобразуется в своё функциональное проявление – сокращение миокарда. Сократительная сила миокарда, в соответствии с гемодинамическими и метаболическими потребностями организма, регулируется числом генерированных «всплесков» кальция, изменяя активность кальциевых каналов, дополнительно модулируя β -адренергическую передачу сигналов. Это обеспечивает достижение конечного приспособительного результата через настройку процессов сопряжения возбуждения-сокращения. Такая настройка лежит в основе аутомиогенной регуляции сердца и включает изменение экспрессии и динамическую реорганизацию каналов $\text{Ca}_v1.2$ и RyR2 на соответствующих мембранах для контроля амплитуды входа Ca^{2+} , высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Изменение распределения и реорганизации этих ключевых сигнальных белков Ca^{2+} происходит наряду с архитектурным ремоделированием и способствует нарушению сократительной функции при сердечной недостаточности и старении [7].

Большинство «всплесков» высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула вызвано активацией одного кластера RyR2 на исходном уровне, тогда как β -адренергическая стимуляция удваивает массу и количество кластеров, создающих «всплеск». Увеличение в накопительном распределении «всплесковой» массы наблюдается в кардиомиоцитах пациентов с мерцательной аритмией [8].

Анатомическое представительство поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) для предсердия отличается разнородностью. Так, в ушке правого предсердия обнаружена вдвое более высокая плотность поперечно-аксиальной канальцевой системы, чем в интеркавальных областях (между верхней полой веной и атриовентрикулярным соединением и между конечным гребнем и межпредсердной перегородкой). В ушке правого предсердия TATS миоциты хорошо тубулированы, тогда как в интеркавальных областях клетки тубулированы частично или нетубулированы вовсе. Аналогичное распределение поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) наблюдалось и в срезах миокарда

предсердий здорового человека. Как в препаратах предсердий мыши, так и в изолированных миоцитах предсердий мыши выявлена сильная анатомическая корреляция между распределением поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS), переходной синхронизацией Ca^{2+} и временем деполяризации. Это специфичное для областей различие в переходной морфологии Ca^{2+} исчезает после индуцированной формамидом детубуляции. Миоциты интеркавальных областей показали пролонгированную продолжительность потенциала действия при 80% реполяризации, а также значительно более низкую экспрессию белков RyR2 и $\text{Ca}_v1.2$, но аналогичные уровни экспрессии белка $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника NCX1 и $\text{Ca}_v1.3$ по сравнению с тканью ушка правого предсердия. Таким образом, анатомическая гетерогенность поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) обеспечивает различие в передаче сигналов Ca^{2+} в разных областях предсердий и лежит в основе механизма ремоделирования предсердий при патологии [9].

Доказано, что N-концевая область (NTR) белка рианодинных каналов (RyR) имеет решающее значение для регуляции высвобождения Ca^{2+} во время сопряжения возбуждения-сокращения (ЕС) в мышцах. Участок гена NTR скелетных (RyR1) и сердечных (RyR2) кальциевых каналов содержит многочисленные мутации, которые могут обуславливать миопатию [10]. Полиморфизм генов сказывается на базальной и индуцированной кофеином функции кальциевых каналов RyR2 [11].

Для изучения особенностей RyR2 разработан алгоритм нейронных сетей, обладающий повышенной чувствительностью для обнаружения «всплесков» Ca^{2+} . Этот алгоритм позволил отличить кардиомиоциты дикого типа от кардиомиоцитов RyR2-R2474S со 100% точностью [12].

Инактивация каналов RyR2 осуществляется комплексом Ca^{2+} -CaM (Ca^{2+} -кальмодулин) [13]. Разнообразие структуры генов кальмодулина влияет на регуляцию работы канала RyR2 [14].

Ca^{2+} -АТФаза2 саркоплазматического ретикулума (SR) (SERCA2) опосредует обратный захват Ca^{2+} в SR и, тем самым, способствует расслаблению кардиомиоцитов, тогда как рианодинный рецептор (RyR) опосредует высвобождение Ca^{2+} из SR и запускает сокращение сердечной мышцы. Ca^{2+} /CaMKII (CaM [кальмодулин]-зависимая протеинкиназа II) регулирует активность SERCA2 посредством фосфорилирования PLN (фосфоламбана) и RyR за счёт прямого фосфорилирования. AKAP18δ закрепляет и функционально регулирует активность CaMKII в PLN-SERCA2 и RyR, что указывает на решающую роль AKAP18δ в регуляции сердцебиения. Предположительно, это первый белок, который, как было показано, усиливает активность CaMKII в сердце, а также первый AKAP (закоривающий белок А-киназы), о котором сообщалось, что он закрепляет изоформу CaMKII, определяя AKAP18δ также как CaM-KAP [15].

Установлено, что Mg^{2+} играет роль в высвобождении кальция как отрицательный модулятор силы сцепления между RyR в кальций-связывающем сайте, что приводит к демпфированию положительной обратной связи механизма высвобождения кальция, индуцированного кальцием [16].

Обнаружено, что канал RyR2 может обеспечить подходящий путь для быстрого выхода Zn^{2+} из кардиального SR; таким образом, канал может играть роль в локальной и/или глобальной передаче сигналов Zn^{2+} в кардиомиоцитах [17].

Установлено, что кардиотоксичность, вызванная As и/или Sb, может быть связана с нарушением кальциевого гомеостаза, так как под их влиянием экспрессия генов ER каналов высвобождения Ca^{2+} (RyR2 и IP_3R) и кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) увеличиваются, в то время как уровни мРНК и белка канала захвата Ca^{2+} ER (SERCA2) значительно снижаются [18].

Доказано, что ферритин вызывает резкую, постоянную блокировку канала RyR2 [19].

Тропонин-С является белковым буфером миоплазматического Ca^{2+} во время растяжения миоцитов (образование комплекса снижает Ca^{2+}). Работа этого буфера вызывает

необходимость в компенсации недостатка Ca^{2+} , который устраняется X-ROS-зависимым усилением высвобождением Ca^{2+} каналами RyR2 эндоплазматического ретикула [20].

Обнаружено, что кардиомиоциты с фосфорезистентной мутацией RyR2 Ser-2814 (S2814A) были защищены от изопротеренол-индуцированной утечки Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула и, следовательно, демонстрировали улучшенную потенциацию систолического высвобождения Ca^{2+} после отдыха при адренергическом стрессе по сравнению с клетками дикого типа [21].

Доказано, что повышенная утечка Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула после мышечных сокращений в основном вызвана ортоградным сигналом от дигидропиридиновых рецепторов к RyR [22].

Выявлено, что тримерные внутриклеточные катионные каналы TRIC-A и TRIC-B регулируют воротный механизм RyR2 [23].

Обнаруженный ранее факт, что доксорубин снижает экспрессию юнктофилина-2 и RyR2, а также вызывает уменьшение диаметра волокон кардиомиоцитов ЛЖ, является косвенным доказательством вовлечения юнктофилина-2 и RyR2 в патогенез развития гипертрофии ЛЖ сердца [24].

Кроме кардиомиоцитов, RyR2 экспрессируется и в лимфоцитах, что позволяет создавать на базе лимфоцитов ряд полезных прогностических моделей, как на одном из самых доступных биологических материалов [25].

Установлено, что через три часа после интенсивной физической нагрузки повышается уровень транскрипции IP_3R и RyR2 лимфоцитов селезенки [25].

Обнаружено, что RyR являются важными регуляторами передачи сигналов Ca^{2+} Т-клетками и потенциально могут использоваться в качестве молекулярных мишеней для иммуномодуляции или диагностики нарушений, связанных с изменениями со стороны регуляции RyR, на основе Т-клеток [26].

Таким образом, рианодиновые каналы выхода кальция 2-го типа (RyR2) являются объектом пристального изучения для физиологов и патологов. Перспективным направлением исследования рианодиновых кальциевых каналов представляется их молекулярный полиморфизм, который позволит фармакогенетикам и клиницистам решить вопросы профилактики и персонализированного лечения сердечно-сосудистой патологии.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Пушкарев Б.С. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

Большакова О.В. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

Покоева З.А. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

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

Список литературы:

1. Woll K.A., Petegem F.V. Calcium-release channels: structure and function of IP_3 receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev.* 2022 Jan. 102(1). 209–268. DOI 10.1152/physrev.00033.2020.
2. Demydenko K., Sipido K.R., Roderick H.L. Ca^{2+} release via InsP_3Rs enhances RyR recruitment during Ca^{2+} transients by increasing dyadic $[\text{Ca}^{2+}]$ in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2021 Jul. 134(14). DOI 10.1242/jcs.258671.
3. Simon J.N., Vrellaku B., Monterisi S., et al. Oxidation of Protein Kinase A Regulatory Subunit PKAR1 α Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Lysosomal-

- Triggered Calcium Release. *Circulation*. 2021 Feb. 143(5). 449–465. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046761.
4. Gong D., Yan N., Ledford H.A. Structural Basis for the Modulation of Ryanodine Receptors. *Trends Biochem Sci*. 2021 Feb. 46(6). 489–501. DOI 10.1016/j.tibs.2020.11.009.
 5. Cruz-Garcia Y., Barkovits K., Kohlhaas M., et al. Nanoenvironments of the β -Subunit of L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Adult Cardiomyocytes. *Cell Dev Biol*. 2022 Jan. 9. 724778. DOI 10.3389/fcell.2021.724778.
 6. Chirasani V.R., Pasek D.A. Structural and functional interactions between the Ca^{2+} -, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *J Biol Chem*. 2021 Sep. 297(3). 101040. DOI 10.1016/j.jbc.2021.101040.
 7. Dixon Nanoscale R.E. Organization, Regulation, and Dynamic Reorganization of Cardiac Calcium Channels. *Front Physiol*. 2022 Jan. 5(12). 810408. DOI 10.3389/fphys.2021.810408
 8. Nolla-Colomer C., Casabella-Ramon S., Jimenez-Sabado V., et al. β 2-adrenergic stimulation potentiates spontaneous calcium release by increasing signal mass and co-activation of ryanodine receptor clusters. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Apr. 234(4). e13736. DOI 10.1111/apha.13736
 9. Lang D., Medvedev R.Y., Ratajczyk L., et al. Region-specific distribution of transversal-axial tubule system organization underlies heterogeneity of calcium dynamics in the right atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Feb. 322(2). 269–284. DOI 10.1152/ajpheart.00381.2021
 10. Guo W., Wei J., Estill J.P., Zhang L., Wang R., Sun B., Chen S.R.W. RyR2 disease mutations at the C-terminal domain intersubunit interface alter closed-state stability and channel activation. *J Biol Chem*. 2021 Jul. 297(1). DOI 10.1016/j.jbc.2021.100808.
 11. Zhang J., Singh D.P., Ko C.Y., et al. Cardiac ryanodine receptor N-terminal region biosensors identify novel inhibitors via FRET-based high-throughput screening. *J Biol Chem*. 2022 Jan. 298(1). 101412. DOI 10.1172/jci.insight.151893.
 12. Yang S., Li R., Chen J., Li Z., Huang Z., Xie W. Calcium Spark Detection and Event-Based Classification of Single Cardiomyocyte Using Deep. *Front Physiol*. 2021 Nov. 8(12). 770051. DOI 10.3389/fphys.2021.
 13. Wei J., Yao J., Belke D., et al. Ca^{2+} -CaM Dependent Inactivation of RyR2 Underlies Ca^{2+} Alternans in Intact Heart. *Circ Res*. 2021 Feb. 128(4). e63–e83. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.
 14. Yu Q., Anderson D.E., Kaur R., Fisher A.J., Ames J.B. The Crystal Structure of Calmodulin Bound to the Cardiac Ryanodine Receptor (RyR2) at Residues Phe4246-Val4271 Reveals a Fifth Calcium Binding Site. *Biochemistry J*. 2021 Apr. 60(14). 1088–1096. DOI 10.1021/acs.biochem.1c00152
 15. Carlson C.R., Aronsen J.M., Bergan-Dahl A., et al. AKAP18 δ Anchors and Regulates CaMKII Activity at Phospholamban-SERCA2 and RYR. *Circ Res*. 2022 Jan. 130(1). 27–44. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317976
 16. Iaparov B., Baglaeva I., Zahradník I., Zahradníková A. Magnesium Ions Moderate Calcium-Induced Calcium Release in Cardiac Calcium Release Sites by Binding to Ryanodine Receptor Activation and Inhibition Sites. *Front Physiol*. 2022 Jan. 25(12). 805956. DOI 10.3389/fphys.2021.805956 805956.
 17. Gaburjakova J., Gaburjakova M. The Cardiac Ryanodine Receptor Provides a Suitable Pathway for the Rapid Transport of Zinc (Zn^{2+}). *Cells*. 2022 Mar. 11(5). 868. DOI 10.3390/cells11050868.
 18. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., ang F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Sep. 220. 112394. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
 19. Gaburjáková M., Gaburjáková J., Krejčíková E., et al. Blocking effect of ferritin on the ryanodine receptor-isoform 2. *Arch Biochem Biophys*. 2021 Nov. 15(712). 109031. DOI 10.1016/j.abb.2021.109031.

20. Limbu S., Prosser B.L., Lederer W.J., Ward C.W., Jafri M.S. X-ROS Signaling Depends on Length-Dependent Calcium Buffering by Troponin. *Cells*. 2021 May. 10(5). 1189. DOI 10.3390/cells10051189.
21. Baier M.J., Noack J., Seitz M.T., Maier L.S., Neef S. Phosphorylation of RyR2 Ser-2814 by CaMKII mediates β 1-adrenergic stress induced Ca^{2+} -leak from the sarcoplasmic reticulum. *FEBS Open Bio*. 2021 Oct. 11(10). 2756-2762. DOI 10.1002/2211-5463.13274.
22. Watanabe D., Wada M. Orthograde signal of dihydropyridine receptor increases Ca^{2+} leakage after repeated contractions in rat fast-twitch muscles in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 May. 320(5). C806-C821 DOI 10.1152/ajpcell.00364.2020.
23. Hu J., Venturi E., Sigalas C., Murayama T., Nishi M., Takeshima H., Sitsapesan R. Biophysical characteristics of TRIC-A and TRIC-B channels and their regulation of RYR2. *J Gen Physiol*. 2022 Sep. 154(9). e2021ecc13. DOI 10.1085/jgp.2021ecc13.
24. Younis N.N., Salama A., Shaheen M.A., Eissa R.G. Pachymic Acid Attenuated Doxorubicin-Induced Heart Failure by Suppressing miR-24 and Preserving Cardiac Junctophilin-2 in Rats. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct. 22(19). 10710. DOI 10.3390.
25. Liu R., Krüger K., Pilat C., et al. Excessive Accumulation of Intracellular Ca^{2+} After Acute Exercise Potentiated Impairment of T-cell. *Front Physiol*. 2021 Nov. 26(12). 728625. DOI 10.3389/fphys.2021.728625.
26. Fomina A.F. Neglected wardens: T lymphocyte ryanodine receptors. *J Physiol*. 2021 Oct. 599(19). 4415-4426. DOI 10.1113/JP281722.

References:

1. Woll K.A., Petegem F.V. Calcium-release channels: structure and function of IP 3 receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev*. 2022 Jan. 102(1). 209–268. DOI 10.1152/physrev.00033.2020.
2. Demydenko K., Sipido K.R., Roderick H.L. Ca^{2+} release via InsP_3Rs enhances RyR recruitment during Ca^{2+} transients by increasing dyadic $[\text{Ca}^{2+}]$ in cardiomyocytes. *J Cell Sci*. 2021 Jul. 134(14). DOI 10.1242/jcs.258671.
3. Simon J.N., Vrellaku B., Monterisi S., et al. Oxidation of Protein Kinase A Regulatory Subunit PKAR1 α Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Lysosomal-Triggered Calcium Release. *Circulation*. 2021 Feb. 143(5). 449–465. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046761.
4. Gong D., Yan N., Ledford H.A. Structural Basis for the Modulation of Ryanodine Receptors. *Trends Biochem Sci*. 2021 Feb. 46(6). 489–501. DOI 10.1016/j.tibs.2020.11.009.
5. Cruz-Garcia Y., Barkovits K., Kohlhaas M., et al. Nanoenvironments of the β -Subunit of L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Adult Cardiomyocytes. *Cell Dev Biol*. 2022 Jan. 9. 724778. DOI 10.3389/fcell.2021.724778.
6. Chirasani V.R., Pasek D.A. Structural and functional interactions between the Ca^{2+} -, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *J Biol Chem*. 2021 Sep. 297(3). 101040. DOI 10.1016/j.jbc.2021.101040.
7. Dixon Nanoscale R.E. Organization, Regulation, and Dynamic Reorganization of Cardiac Calcium Channels. *Front Physiol*. 2022 Jan. 5(12). 810408. DOI 10.3389/fphys.2021.810408
8. Nolla-Colomer C., Casabella-Ramon S., Jimenez-Sabado V., et al. β 2-adrenergic stimulation potentiates spontaneous calcium release by increasing signal mass and co-activation of ryanodine receptor clusters. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Apr. 234(4). e13736. DOI 10.1111/apha.13736
9. Lang D., Medvedev R.Y., Ratajczyk L., et al. Region-specific distribution of transversal-axial tubule system organization underlies heterogeneity of calcium dynamics in the right atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Feb. 322(2). 269–284. DOI 10.1152/ajpheart.00381.2021
10. Guo W., Wei J., Estillore J.P., Zhang L., Wang R., Sun B., Chen S.R.W. RyR2 disease mutations at the C-terminal domain intersubunit interface alter closed-state stability and channel activation. *J Biol Chem*. 2021 Jul. 297(1). DOI 10.1016/j.jbc.2021.100808.

11. Zhang J., Singh D.P., Ko C.Y., et al. Cardiac ryanodine receptor N-terminal region biosensors identify novel inhibitors via FRET-based high-throughput screening. *J Biol Chem.* 2022 Jan. 298(1). 101412. DOI 10.1172/jci.insight.151893.
12. Yang S., Li R., Chen J., Li Z., Huang Z., Xie W. Calcium Spark Detection and Event-Based Classification of Single Cardiomyocyte Using Deep. *Front Physiol.* 2021 Nov. 8(12). 770051. DOI 10.3389/fphys.2021.
13. Wei J., Yao J., Belke D., et al. Ca²⁺-CaM Dependent Inactivation of RyR2 Underlies Ca²⁺ Alternans in Intact Heart. *Circ Res.* 2021 Feb. 128(4). e63-e83. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.
14. Yu Q., Anderson D.E., Kaur R., Fisher A.J., Ames J.B. The Crystal Structure of Calmodulin Bound to the Cardiac Ryanodine Receptor (RyR2) at Residues Phe4246-Val4271 Reveals a Fifth Calcium Binding Site. *Biochemistry J.* 2021 Apr. 60(14). 1088–1096. DOI 10.1021/acs.biochem.1c00152
15. Carlson C.R., Aronsen J.M., Bergan-Dahl A., et al. AKAP18 δ Anchors and Regulates CaMKII Activity at Phospholamban-SERCA2 and RYR. *Circ Res.* 2022 Jan. 130(1). 27–44. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317976
16. Iaparov B., Baglaeva I., Zahradník I., Zahradníková A. Magnesium Ions Moderate Calcium-Induced Calcium Release in Cardiac Calcium Release Sites by Binding to Ryanodine Receptor Activation and Inhibition Sites. *Front Physiol.* 2022 Jan. 25(12). 805956. DOI 10.3389/fphys.2021.805956 805956.
17. Gaburjakova J., Gaburjakova M. The Cardiac Ryanodine Receptor Provides a Suitable Pathway for the Rapid Transport of Zinc (Zn²⁺). *Cells.* 2022 Mar. 11(5). 868. DOI 10.3390/cells11050868.
18. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., ang F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Sep. 220. 112394. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
19. Gaburjáková M., Gaburjáková J., Krejčíová E., et al. Blocking effect of ferritin on the ryanodine receptor-isoform 2. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Nov. 15(712). 109031. DOI 10.1016/j.abb.2021.109031.
20. Limbu S., Prosser B.L., Lederer W.J., Ward C.W., Jafri M.S. X-ROS Signaling Depends on Length-Dependent Calcium Buffering by Troponin. *Cells.* 2021 May. 10(5). 1189. DOI 10.3390/cells10051189.
21. Baier M.J., Noack J., Seitz M.T., Maier L.S., Neef S. Phosphorylation of RyR2 Ser-2814 by CaMKII mediates β 1-adrenergic stress induced Ca²⁺-leak from the sarcoplasmic reticulum. *FEBS Open Bio.* 2021 Oct. 11(10). 2756-2762. DOI 10.1002/2211-5463.13274.
22. Watanabe D., Wada M. Orthograde signal of dihydropyridine receptor increases Ca²⁺ leakage after repeated contractions in rat fast-twitch muscles in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 May. 320(5). C806-C821 DOI 10.1152/ajpcell.00364.2020.
23. Hu J., Venturi E., Sigalas C., Murayama T., Nishi M., Takeshima H., Sitsapesan R. Biophysical characteristics of TRIC-A and TRIC-B channels and their regulation of RYR2. *J Gen Physiol.* 2022 Sep. 154(9). e2021ecc13. DOI 10.1085/jgp.2021ecc13.
24. Younis N.N., Salama A., Shaheen M.A., Eissa R.G. Pachymic Acid Attenuated Doxorubicin-Induced Heart Failure by Suppressing miR-24 and Preserving Cardiac Junctophilin-2 in Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct. 22(19). 10710. DOI 10.3390.
25. Liu R., Krüger K., Pilat C., et al. Excessive Accumulation of Intracellular Ca²⁺ After Acute Exercise Potentiated Impairment of T-cell. *Front Physiol.* 2021 Nov. 26(12). 728625. DOI 10.3389/fphys.2021.728625.
26. Fomina A.F. Neglected wardens: T lymphocyte ryanodine receptors. *J Physiol.* 2021 Oct. 599(19). 4415-4426. DOI 10.1113/JP281722.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_159

УДК 616.74-002.1: 616.91-07

Старостина В.И., Гильманов А.Ж.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛИМЕНТАРНО-ТОКСИЧЕСКОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МИОГЛОБИНУРИИ С НЕКОТОРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3*

В статье рассматриваются географическое распространение, патогенез и клиническая картина алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии. Представлены данные о дифференциальной диагностике алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом, трихинеллезом и энтеровирусной инфекцией, включающие анамнестические данные, патогенез, патоморфологию, особенности клинических проявлений, осложнения и лабораторную характеристику заболеваний. Сложности в дифференциальной диагностике алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии с этими заболеваниями могут возникать по причине наличия сходной симптоматики и совпадения локализации природных очагов заболеваний.

Геморрагическую лихорадку с почечным синдромом от алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии отличают наличие высокой лихорадки, геморрагического синдрома, ухудшения зрения, тромбоцитопении, отсутствие значимого миолиза и миоглобинурии. В отличие от алиментарно-токсической миоглобинурии при лептоспирозе наблюдаются желтуха, менингеальный и геморрагический синдромы, экзантема, лимфаденопатия, гипербилирубинемия и тромбоцитопения. Отличиями трихинеллеза от алиментарно-токсической миоглобинурии являются отечный синдром, выраженная эозинофилия крови и возможная эозинофильная инфильтрация легочной ткани. При энтеровирусной инфекции в отличие от алиментарно-токсической миоглобинурии могут наблюдаться серозный менингит, энантема и экзантема.

Ключевые слова: алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, трихинеллез, энтеровирусная инфекция

Starostina V.I., Gilmanov A.Zh.

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ALIMENTARY-TOXIC PAROXYSMAL MYOGLOBINURIA WITH SOME INFECTIOUS DISEASES*Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., Ufa, Russia, 450008*

The geographical distribution, pathogenesis and clinical picture of alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria (ATPM) are considered. Data are presented for the differential diagnosis of ATPM with hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis, trichinosis and enterovirus infection, including anamnestic data, pathogenesis, pathomorphology, clinical manifestations, complications and laboratory data. Difficulties in the differential diagnosis of ATPM with these diseases may arise due to the presence of similar symptoms and the coincidence of the localization of natural foci of diseases.

Hemorrhagic fever with renal syndrome is distinguished from ATPM by the presence of high fever, hemorrhagic syndrome, visual impairment, thrombocytopenia, the absence of significant myolysis and myoglobinuria. In contrast to ATPM, jaundice, meningeal and hemorrhagic syndromes, exanthema, lymphadenopathy, hyperbilirubinemia and thrombocytopenia are observed in leptospirosis. The main differences of trichinosis with ATPM are edematous syndrome, severe blood eosinophilia and possible eosinophilic infiltration of lung tissue. With enterovirus infection, in contrast to alimentary-toxic myoglobinuria, serous meningitis, enanthema and exanthema can be observed.

Key Words: Alimentary-Toxic Paroxysmal Myoglobinuria, Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Leptospirosis, Trichinosis and Enterovirus Infection

Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия (АТПМ) – острое пищевое отравление человека, животных и рыбы, протекающее с поражением мышечной

ткани, почек и нервной системы. У человека заболевание характеризуется развитием миолиза и нефроза [1-3]. Из домашних животных особенно тяжело, с летальностью около 90 %, болеют кошки. Заболевание наблюдается также у собак, лисиц, коз и птиц; гибель животных происходит на фоне развития параличей [2]. Заболевание имеет весенне-летнюю, а иногда и летне-осеннюю, сезонность и связано с употреблением в пищу рыбы, в том числе и после достаточной термической обработки. В анамнезе у пациентов отмечается употребление жареной, варёной, соленой, копчёной рыбы (в отношении АТПМ упоминаются лещ, щука, судак, окунь, пелядь, налим, угорь, сиг, карп, самшитовая рыба, рыба-буйвол, помфрет) [2-4]. В Китае регистрировались вспышки, связанные с употреблением в пищу ракообразных [5, 6].

Географическое распространение. АТПМ имеет несколько названий, соответствующих географическому расположению вспышек, регистрировавшихся с 1924 года, – Гаффская, Юковская, Сартланская болезнь. Вспышки заболевания наблюдались в Калининградской области в районе Фришес-Гаффского залива Балтийского моря, в Ленинградской области в окрестностях Юковского озера, в Карелии в селах Юшкозеро и Пески, в Новосибирской области на берегах озер Сартлан и Убинское, в Золочевском районе Хабаровской области, в Курганской области в окрестностях озера Иткуль, в Алтайском крае в районе озера Большое Островное, в Тюменской области в районе Тарманской системы озер, в Прибайкальском районе Бурятии в области озера Котокель и реки Турка [4, 7, 8]. Были зарегистрированы вспышки на берегах озера Имсен в Швеции, в городах Манаус, Сальвадор и Белен в Бразилии, в Японии, в США в штатах Техас, Северная Каролина и Луизиана [3, 9, 10]. В Китае наблюдались вспышки в Пекине, в провинции Гуандун (в Лянчжоу и Ляннане), в провинции Цзянсу в городах Нанкин, Янчжоу, Хуайань и Яньчэн, а также в городах Шицзячжуан, Юэян, Шанхай, Уху, Баодин, Шэньчжэнь [3, 5, 6]. Летальность составляла от 1 до 5%; причинами смерти были острая почечная недостаточность (ОПН) и острая дыхательная недостаточность (ОДН) [1, 2, 8].

Токсические свойства. Рыба и ракообразные при попадании в их организм токсичных синезеленых водорослей или иного планктона во время чрезмерного цветения водоёмов становятся токсичными для человека. Токсин, в чистом виде невыделенный, накапливается в органах и тканях рыб, преимущественно в жировой ткани. Он термостабилен, не разрушается при кипячении и автоклавировании в течение часа при 120-150 °С, а также при замораживании рыбы [1, 3]. В роли предполагаемого токсина рассматривается тиаминаза, вызывающая распад витамина В1 и, соответственно, его дефицит в тканях [7,8].

Патогенез и патологическая анатомия. После попадания в организм человека токсин в первую очередь вызывает поражение клеток скелетных мышц: повреждение сарколеммы, распад миофибрилл, утрату гликогена и накопление молочной кислоты. Развивается рабдомиолиз, который приводит к высвобождению в межклеточное пространство и выходу в кровь компонентов мышечных клеток: миоглобина, креатина, креатинина и калия, поступлению их в кровь и развитию ацидоза. В моче миоглобин выявляется только в течение первых 30 часов после выхода из мышечной ткани [1, 8]. Он способен проходить через почечный фильтр, в связи с чем развивается миоглобинурия. В восходящей части петли Генле миоглобин и продукты его метаболизма накапливаются и вызывают повреждение канальцевого эпителия с развитием миоглобинурического нефроза и острого тубулярного некроза, которые ведут к формированию ОПН [1, 4]. Патоморфологически обнаруживаются восковидный некроз и дистрофические изменения в поперечнополосатых мышечных волокнах, миоглобин и его метаболиты в восходящей части петли Генле, дистрофия и некроз эпителия канальцев почек [1, 8].

Клинические проявления. Как правило, заболевание начинается остро. Через 2-72 часа (по другим данным, через 10-68 часов; чаще в течение первых суток) после употребления в пищу токсичной рыбы появляется интенсивная боль и слабость в мышцах нижних и верхних конечностей, поясничной области, грудной клетки, передней брюшной стенки. Боль усиливается при малейшем движении. Наблюдаются ограничение объёма движений, отсутствие возможности ходить [1, 3, 4, 9, 10], скованность мышц, боль даже при легком

прикосновении [3]. В тяжелых случаях за короткий промежуток времени миалгия распространяется почти на все скелетные мышцы, за исключением только мышц лица и головы [3]. Описаны ситуации, когда пациенты не могли стоять, падали и лежали неподвижно. Вследствие поражения диафрагмы и межрёберных мышц затрудняется дыхание, возникают боли в грудной клетке и одышка [1, 4, 8]. Мышцы при пальпации болезненны, напряжены, без отечности [3, 4].

У пациентов регистрируют головную боль, головокружение, цианоз конечностей, гипергидроз, сухость во рту, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею. Сознание и чувствительность, как правило, не нарушены. Температура тела – от нормальных значений до 38°C. Наблюдается кратковременная полиурия с последующей олигурией, цвет мочи – от красноватого и красно-коричневого до бурого, иногда близкого к черному [1, 3, 4, 9, 10]. Продолжительность приступа боли в мышцах и олигурии составляет 2-4 суток, далее моча приобретает обычную окраску, протеинурия регистрируется в течение 1-3 недель [3, 4]. В тяжелых случаях на 2-3 день болезни развивается ОПН и анурия, на этом фоне на 5-11 дни болезни возможна гибель пациента. В первые часы АТПМ возможна смерть от ОДН в результате поражения дыхательной мускулатуры. Но, в основном болезнь протекает доброкачественно и длится от 1-4 суток до недели, олигоанурический период продолжается от 5 до 21 суток. В тяжелых случаях продолжительность заболевания составляет до 6-8 недель [4, 8].

Факторами, способствующими скорейшему проявлению и утяжелению клинических проявлений АТПМ, считают физическую нагрузку, употребление алкоголя, переохлаждение. Чаще отмечается развитие симптоматики во время физической нагрузки или через 2-4 часа после неё [1, 4].

У пациентов регистрируются повышение уровня миоглобина, активности креатинкиназы (КК), уровней мочевины, креатинина и калия в сыворотке крови [3-6, 9, 10]. Как правило, активность КК повышается значительно (в 5 и более раз) и возвращается к норме в течение 5-6 дней. Некоторые авторы указывают на повышение уровня КК-МВ [3, 6], другие не отмечают значительного повышения этого показателя [9].

Кроме приведенных нарушений, для АТПМ характерны изменения характеристик мочи: миоглобинурия, протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндринурия (цилиндры гиалиновые, зернистые, восковидные, пигментные, эпителиальные) [1, 3, 4, 10]. Визуально моча красноватая, на воздухе она становится бурой в течение 5-30 минут, так как миоглобин окисляется и превращается в метмиоглобин. Следует заметить, что при гемоглобинурии моча не буреет. Существует простая качественная проба на миоглобинурию: в 5 мл мочи растворяют 2,8 г кристаллического сульфата аммония и фильтруют жидкость через бумажный фильтр. При наличии миоглобина профильтрованная моча сохраняет красно-коричневую окраску; при гемоглобинурии окраска фильтрата обычная для мочи, поскольку денатурированный гемоглобин остается на фильтре [11].

В начальный период АТПМ наблюдается умеренный лейкоцитоз, иногда анэозинофилия, СОЭ в пределах нормы или несколько повышена [4, 5]. Сложно интерпретировать повышение АЛТ и АСТ у некоторых пациентов [4], так как оно может быть связано и с АТПМ, и с сопутствующими заболеваниями (алкогольная интоксикация, хронический вирусный гепатит С и др.). На электрокардиограмме могут выявляться нарушения проводимости – внутрисердечные блокады [1]. Имеется сообщение о развитии у единичных пациентов острой язвы желудка, осложнившейся кровотечением [4].

Принципы лечения и профилактика. Пациентам с АТПМ рекомендованы госпитализация, постельный режим, тепло, обильное питье, дезинтоксикационная терапия (изотонический раствор хлорида натрия и 5 % раствор глюкозы), диуретики (лазикс), натрия бикарбонат, обезболивание (вплоть до применения наркотических анальгетиков), бензодиазепины для уменьшения спазма и ригидности мышц, тиамин, мильгамма, при развитии острой почечной недостаточности – гемодиализ или гемофильтрация. В случае

развития ОДН может быть применена ИВЛ [4, 7, 9, 10]. Есть упоминания о противоязвенной терапии [4].

Профилактика заболевания включает запрет ловли и употребления в пищу рыбы в период цветения водоёмов и наличия зарегистрированных случаев АТПМ, обеспечение населения привозной питьевой водой, бурение артезианских скважин [4].

Подробные развернутые материалы о дифференциальной диагностике АТПМ с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), лептоспирозом, трихинеллезом и энтеровирусной инфекцией (ЭВИ), имеющими ряд сходных клинических признаков с АТПМ, в доступной отечественной и зарубежной литературе нами не были найдены. Это послужило поводом для обобщения имеющейся информации, что способно помочь практическим врачам при затруднениях в диагностике указанных видов патологии.

Дифференциальный диагноз между АТПМ и ГЛПС. Общими чертами АТПМ и ГЛПС являются острое начало заболевания, наличие лихорадки, поражение почек с развитием олигурии, повышением уровней мочевины и креатинина в крови и изменениями в осадке мочи. При обоих заболеваниях наблюдаются боль в мышцах, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, лейкоцитоз. Обе патологии объединяет риск развития ОПН. Сложности в дифференцировке могут также быть связаны с совпадением географического расположения очагов заболеваний.

Между тем, существует ряд отличий АТПМ от ГЛПС. В основе патогенеза АТПМ лежат рабдомиолиз и миоглобинурия, ведущие к повреждению восходящих частей петли Генле [3, 4, 9, 10]. При ГЛПС наблюдают альтеративно-деструктивный панваскулит, сопровождающийся плазмореей [12, 13, 14], и спазм приносящих артериол в почках, развивающийся под действием ангиотензина-2 и приводящий к ишемии коры [12, 15]. Вирус провоцирует реорганизацию цитоскелета эндотелия и нарушение контактов между эндотелиальными клетками, что способствует потере целостности эндотелиального барьера, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и приводит к развитию плазмореи, кровоизлияний и интерстициального отека. Повреждение эндотелиальных клеток хантавирусом сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, что также способствует повышению проницаемости эндотелия [13, 14]. Снижение объёма циркулирующей крови вследствие плазмореи и уменьшение притока крови к почечным клубочкам из-за спазма приносящих артериол ведут к снижению фильтрационного давления и уменьшению количества мочи [12, 14, 15].

«Классическая» ГЛПС протекает с последовательной сменой четырех периодов (лихорадочного, олигурического, полиурического и реконвалесцентного) [14, 16, 17], в то время как течение АТПМ носит пароксизмальный характер [2, 4, 9]. Для АТПМ характерно развитие интенсивной мышечной боли, способной привести к обездвиживанию [2-4, 9, 10]. При ГЛПС мышечная боль может отсутствовать, носить умеренный или даже интенсивный характер, но не влияет на подвижность пациента. Симптоматика поражения почек при этих заболеваниях различна: при ГЛПС вначале развивается олигурия, затем – полиурия [14, 16, 17]; при АТПМ – сначала полиурия, потом олигурия [2, 3, 6]. При АТПМ в связи с окислением миоглобина мочи на воздухе изменяется ее цвет с красноватого на бурый; у пациентов с ГЛПС такого феномена не наблюдается, так как для них характерна гематурия, а не миоглобинурия. Диагностически значимая для ГЛПС и выраженная с самого начала болезни тромбоцитопения при АТПМ не наблюдается. Такие осложнения, как инфекционно-токсический шок (ИТШ), диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз характерны для ГЛПС [16,17], но не наблюдаются при АТПМ. Различия между двумя этими заболеваниями суммированы в таблице 1.

Таблица 1.

Основные различия между АТПМ и ГЛПС

Параметры	АТПМ	ГЛПС
Анамнез	Употребление в пищу рыбы. Заболевание и гибель рыбоядных животных на определённой территории. Начало заболевания через 2-72 часа (чаще в течение первых суток) после употребления в пищу рыбы.	Контакт с пылью, содержащей частицы экскрементов грызунов. Пути передачи: воздушно-пылевой, алиментарный, контактный. Пребывание в природном очаге, сбор ягод и грибов, работа в поле, в огороде, уборка в помещениях и работа на стройке в сельской местности, охота, рыбалка. Инкубационный период от 5 до 49 дней, в среднем 10-14 дней.
Патогенез	Рабдомиолиз, миоглобинурия, миоглобинурический нефроз.	Реорганизация цитоскелета эндотелия, панваскулит, плазморея, кровоизлияния. Спазм приносящих артериол почек, снижение фильтрационной функции, ишемия коры почек.
Патологическая анатомия	Восковидный некроз поперечно-полосатых мышечных волокон. Миоглобин и гематин в восходящей части петли Генле, дистрофия и некроз эпителия канальцев почек.	Кровоизлияния в почках, в надпочечниках, аденогипофизе, органах желудочно-кишечного тракта, в легких, в брюшине и в правом предсердии. Интерстициальный отек. Бледная кора и темно-красные пирамиды почек. Отёк ткани почек.
Периодичность	Пароксизмы мышечной боли и патологии почек (от 1 до 18).	Последовательность лихорадочного, олигурического, полиурического и реконвалесцентного периодов.
Начало заболевания	Острое, боль в мышцах.	Острое, лихорадка.
Температура тела	От нормальных значений до 38°C.	В лихорадочном периоде от 38 до 40°C, в периоды олигурии, полиурии и реконвалесценции возможен субфебрилитет.
Изменение окраски кожи	Возможен цианоз конечностей	Гиперемия лица, шеи, верхней части грудной клетки. При ИТШ возможно развитие цианоза.
Боль в мышцах	Интенсивная боль и слабость в мышцах конечностей, поясничной области, грудной клетки, передней брюшной стенки. Боль усиливается при малейшем движении.	Чаще весьма умеренная.
Ограничение объёма движений	Возможно вплоть до обездвиживания у некоторых пациентов.	Нет.
Изменения количества мочи	Сначала кратковременная полиурия, далее – олигурия.	Сначала олигурия, затем – полиурия.
Изменения цвета мочи	От красноватого до бурого. Красноватая моча на воздухе становится бурой в течение 5-30 минут.	Возможна макрогематурия.
Геморрагический синдром	Есть сообщение о развитии острой язвы желудка, осложненной кровотечением.	Кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, геморроидальные), гематурия, петехии в области нёба, кровоизлияния в места инъекций.

Ухудшение зрения	Нет.	Наблюдается часто.
Осложнения	ОПН, ОДН.	ИТШ, ОПН, ДВС, полиорганная недостаточность, кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз.
Тромбоцитопения	Нет.	Выражена.
Уровень миоглобина в крови и моче	Повышен.	Нет значимого повышения.
Активность КК в сыворотке крови	Повышена, чаще существенно.	Чаще повышена незначительно.

Дифференциальный диагноз между АТПМ и лептоспирозом. У пациентов с лептоспирозом во время бактериемии происходит лизис лептоспир с освобождением эндотоксина, сопровождающийся лихорадкой и развитием интоксикации. Воспалительные изменения под действием лептоспир и их токсинов приводят к развитию гепатита, диффузного дистального тубулярного нефроза, менингита или менингоэнцефалита (лептоспиры способны преодолевать гематоэнцефалический барьер), миокардита, пневмонии и миозита с преимущественным поражением икроножных и бедренных мышц [18, 19, 20]. Миолиз сопровождается миоглобинурией и ведет к нефрозу [19, 20]. Гемолизины лептоспир способствуют развитию гемолитической анемии [19]. Для лептоспироза характерна выраженная тромбоцитопения, основными причинами которой являются миелотоксическое действие токсинов возбудителя и постагрегационный дефицит тромбоцитов [21]. Под действием лептоспир и их эндотоксина развивается поражение эндотелия сосудов – эндотелиальная дисфункция и генерализованный капилляротоксикоз [18, 19]. Течение заболевания могут осложнить ИТШ, ДВС, ОПН, острая печёночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, легочное кровотечение, которые могут привести к гибели пациента [18, 20, 22-24].

В патогенезе лептоспироза и АТПМ есть немало общих черт: поражение мышечной ткани, рабдомиолиз, миоглобинурия, миоглобинурический компонент нефроза. И АТПМ, и лептоспироз характеризуются интенсивной болью в мышцах конечностей и туловища, усиливающейся при движении и способной привести к обездвиживанию пациента; почечным синдромом, включающим уменьшение количества мочи и изменение её окраски, а также лихорадкой, тошнотой, рвотой, головной болью. Повышение уровней креатинина и мочевины, активности КК в крови и уровня миоглобина в крови и моче наблюдается при обоих заболеваниях, но при лептоспирозе имеет место полиорганная симптоматика, не свойственная АТПМ: конъюнктивит, экзантема, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, желтуха, менингеальный синдром, трахеит, бронхит, пневмония, иридоциклит, тромбоцитопения и анемия [20, 22-24]. Все эти клинические проявления вытекают из патогенеза заболевания и связаны с локализацией и воздействием возбудителя и его токсинов. Основные различия между АТПМ и лептоспирозом представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Основные различия между АТПМ и лептоспирозом

Параметры	АТПМ	Лептоспироз
Анамнез	Употребление в пищу рыбы. Заболевание и гибель рыбоядных животных на определённой территории. Заболевание начинается через 2-72 часа (чаще в течение первых суток) после употребления в пищу рыбы.	Пребывание в природном очаге, работа с животными (ветеринары, животноводы), рыбалка, охота, питьё некипячёной воды из открытых водоёмов, купание в водоёмах, работа с мясом, питьё некипячёного молока (пути передачи: водный, алиментарный, контактный). Инкубационный период от 3 до 30 дней, чаще 7-10 дней.

Патогенез	Рабдомиолиз, миоглобинурия, миоглобинурический нефроз.	Лизис лептоспир и эндотоксинемия. Генерализованный капилляротоксикоз. Гемолиз. Миозит, миолиз, миоглобинурия. Нефроз (некроз эпителия канальцев + миоглобинурия). Гепатит. Желтуха (гемолиз + некрозы в печени). Менингит. Пневмония. Миокардит.
Патологическая анатомия	Восковидный некроз поперечно-полосатых мышечных волокон. Миоглобин и гематин в восходящей части петли Генле, дистрофия и некроз эпителия канальцев почек.	Интерстициальный отек, воспалительная клеточная инфильтрация тканей, кровоизлияния в печени, селезёнке, почках, легких, мозговых оболочках, дистрофия и некроз эпителия почечных канальцев и гепатоцитов. + те же проявления, как при АПТМ.
Периодичность	Пароксизмы мышечной боли и патологии почек.	Периоды: начальный, разгара и реконвалесценции. Возможен рецидив.
Температура тела в начале болезни	От нормальных значений до 38°C.	Чаще от 38 до 40°C.
Боль при движении глазных яблок	Нет.	Возможна.
Конъюнктивит	Нет.	Характерен.
Экзантема	Нет.	Скарлатиноподобного, кореподобного, уртикарного, розеолезного или геморрагического характера.
Лимфаденопатия	Нет.	Вовлечение подчелюстных, затылочных, шейных, подмышечных лимфоузлов; они чувствительны при пальпации и не спаяны с окружающими тканями.
Изменение окраски кожи	Возможен цианоз конечностей.	Гиперемия лица и шеи. При ИТШ возможно развитие цианоза.
Гепатит (желтуха, гепатомегалия)	Нет.	Характерен.
Менингит (менингеальный синдром + лимфоцитарно-нейтрофильный цитоз спинномозговой жидкости)	Нет.	Может быть.
Трахеит, бронхит, пневмония	Нет.	Могут быть.
Миокардит	Возможно развитие.	Может быть.
Увеит, ирит, иридоциклит	Нет.	Возможны.
Геморрагический синдром	Есть сообщение о развитии острой язвы желудка, осложненной кровотечением.	Кровотечения (носовые, желудочно-кишечные), кровохарканье, гематурия, петехии в области нёба, кровоизлияния в места инъекций.
Осложнения	ОПН, ОДН.	ИТШ, ОПН, ДВС, острая печёночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, легочное кровотечение, полиорганная недостаточность.
Тромбоцитопения	Нет.	Выражена.

Анемия	Нет.	Имеет место.
Повышение уровней прямого и непрямого билирубина в крови	Нет.	Наблюдается.

Дифференциальный диагноз между АТПМ и трихинеллезом. И АТПМ, и трихинеллёз характеризуются поражением мышечной ткани с развитием болевого синдрома, усилением боли при движении, ограничением объёма движений и возможностью обездвиживания. В связи с поражением мышечной ткани в крови повышаются активность КК и уровень миоглобина (при трихинеллезе в меньшей степени, чем при АТПМ). Обоим заболеваниям свойственны лихорадка, тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Но анамнестические данные при АТПМ и трихинеллезе существенно отличаются: при АТПМ имеет место употребление в пищу рыбы (леща, щуки, судака, пеляди, окуня) за 2-72 часа до болезни [1, 3, 5, 6], при трихинеллезе – мяса кабана, свиньи, медведя за 10-25 дней до начала заболевания [25, 26, 27].

АТПМ и трихинеллез имеют много различий в клинической картине. При АТПМ наблюдается «целенаправленный» рабдомиолиз токсического происхождения [2, 3, 6, 9, 10]. При трихинеллезе в ответ на инвазию личинок развивается воспалительное поражение мышечной ткани [25, 26], сопровождающееся развитием отека [25, 27], в то время как для АТПМ отеки не характерны [3, 4]. Одним из типичных проявлений трихинеллеза является поражение жевательных мышц [19, 25], при АТПМ эти мышцы не поражаются [3]. При трихинеллезе в отличие от АТПМ развиваются конъюнктивит, экзантема, эозинофильные инфильтраты в легочной ткани и наблюдается эозинофилия [19, 25, 27]. Различия в клинической картине этих двух заболеваний представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Основные различия между АТПМ и трихинеллезом

Параметры	АТПМ	Трихинеллёз
Анамнез	Употребление в пищу рыбы. Заболевание и гибель рыбоядных животных. Болезнь начинается через 2-72 часа (чаще в течение первых суток) после употребления рыбы.	Пребывание в очаге, употребление в пищу недостаточно термически обработанного мяса кабана, свиньи, медведя, барсука и др. Инкубационный период - от 10 до 25 дней.
Патогенез	Рабдомиолиз, миоглобинурический нефроз.	Воспалительная реакция в мышечной ткани вокруг личинок, гранулёмы и явления васкулита во внутренних органах, аллергизация.
Патологическая анатомия	Восковидный некроз поперечно-полосатых мышечных волокон, миоглобин и гематин в восходящей части петли Генле, дистрофия и некроз эпителия канальцев почек.	Инкапсуляция личинок, воспалительные клеточные инфильтраты в мышцах. Эозинофильные инфильтраты в легких.
Периодичность	Пароксизмы мышечной боли и патологии почек (от 1 до 18).	Периоды: начальный, разгара и реконвалесценции. Возможно развитие рецидивов при массивной инвазии через 1-2 недели после купирования острого периода.
Начало заболевания	Острое, боль в мышцах.	Острое, лихорадка.
Температура тела	От нормальных значений до 38°C.	38-40°C.
Экзантема	Нет.	Макуло-папулезная.
Конъюнктивит	Нет.	Характерен.
Поражение жевательных мышц	Нет.	Характерно.

Отёк	Нет.	Сначала в периорбитальных областях, затем распространяется на лицо (лунообразное лицо), при утяжелении состояния пациента отёк может распространиться на области шеи, туловища и конечностей.
Цианоз	Возможен цианоз конечностей.	Возможен при развитии миокардита, осложненного острой сердечной недостаточностью.
Поражение почек	Нефроз.	Слабо выраженное поражение при тяжелом течении.
Осложнения	ОПН, ОДН.	Миокардит с развитием острой сердечной недостаточности, пневмонит, менингоэнцефалит.
Эозинофилия	Нет.	Выражена.
Уровни мочевины и креатинина в сыворотке	Повышены.	Чаще в пределах нормы, при тяжелом течении могут быть несколько повышены.
Инфильтрация легочной ткани	Нет.	Может быть.

Дифференциальный диагноз между АТПМ и ЭВИ. Энтеровирусные инфекции протекают с преимущественным поражением кожных покровов, слизистых оболочек, мышечной и нервной ткани. Спектр клинических проявлений конкретной инфекции определяется тропностью вируса к определенным структурам организма. Энтеровирусы, связываясь со специфическими рецепторами, проникают внутрь эпителиальных клеток слизистых оболочек носоглотки, ротоглотки и кишечника, реплицируются и далее проникают в регионарные лимфоидные образования (миндалины, пейеровы бляшки, мезентериальные лимфоузлы), активная репликация вируса в которых ведет к виремии. Энтеровирусы реплицируются в клетках внутренних органов, проявляя цитопатическое действие, и снова попадают в кровоток, приводя к еще более выраженной виремии [28, 29, 30]. Энтеровирусы могут проникать в центральную нервную систему, преодолевая гематоэнцефалический барьер и путем ретроградного транспорта из нервно-мышечных синапсов [28]. Они способны провоцировать развитие апоптоза нейронов [28].

При энтеровирусной экзантеме отмечаются баллонная дистрофия клеток эпидермиса, отек, клеточная инфильтрация дермы, эозинофильные включения в ядрах клеток. В поперечно-полосатых мышечных волокнах при миозите выявляются исчезновение поперечной исчерченности, явления коагуляционного некроза отдельных волокон. Воспалительные признаки в виде отека, гиперемии, клеточной инфильтрации, а также дистрофические и некротические изменения и диапедезные кровоизлияния могут быть выявлены в мягких оболочках головного и спинного мозга, в миокарде, печени, селезенке, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, легких, плевре, перикарде, в стволе и коре головного мозга, базальных ганглиях мозжечка, спинном мозге. В кишечнике развивается катаральное воспаление, при развитии увеита – острое альтеративно-экссудативное геморрагическое воспаление сосудистой оболочки глаза [29, 30].

Алиментарно-токсическую миоглобинурию и ЭВИ, вызванные серотипами вирусов Коксаки В 1-6 и ЕСНО 1, 6 и 9 [29], объединяют поражение мышечной ткани и болевой синдром с усилением боли в мышцах при движении. В патологический процесс в обоих случаях вовлекаются мышцы грудной клетки, спины, передней брюшной стенки и конечностей. Отмечаются гипергидроз, лихорадка, тошнота и рвота, головная боль, в крови повышаются активность КК и уровень миоглобина. Отличия между АТПМ и ЭВИ в большей степени связаны с поражением различных органов и систем. Так, при ЭВИ наблюдаются энантема (герпангина), экзантема, менингит [31, 32], нехарактерные для АТПМ. Могут

развиваться гепатит, энцефалит, конъюнктивит, увеит, панкреатит [30, 31, 32]. Одним из проявлений ЭВИ может являться миокардит [28-30]. При АТПМ лишь некоторые авторы отмечают вовлечённость в патологический процесс сердечной мышцы, сопровождающуюся повышением активности КК-МВ [3, 6]. Различия между этими заболеваниями представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Основные различия между АТПМ и ЭВИ

Параметры	АТПМ	ЭВИ
Анамнез	Употребление в пищу рыбы. Заболевание и гибель рыбоядных животных. Заболевание начинается через 2-72 часа (чаще в течение первых суток) после употребления рыбы.	Купание в водоёмах, бассейнах, употребление в пищу продуктов, не подвергавшихся термической обработке, близкий контакт с больным (пути передачи: водный, алиментарный, контактно-бытовой, воздушно-капельный) Инкубационный период от 2 до 10 дней, в среднем 3-4 суток.
Патогенез	Рабдомиолиз, миоглобинурический нефроз.	Виремия. Воспалительные изменения в мышечной ткани, коже и слизистых оболочках, мозговых оболочках, миокарде, лимфоузлах, печени, селезенке и др. внутренних органах.
Патологическая анатомия	Восковидный некроз поперечно-полосатых мышечных волокон, миоглобин и гематин в восходящей части петли Генле, дистрофия и некроз эпителия канальцев почек.	Явления коагуляционного некроза в поперечно-полосатой мышечной ткани. Баллонная дистрофия клеток эпидермиса. Отек, клеточная инфильтрация и некротические изменения в мягких оболочках головного и спинного мозга, миокарде, печени, селезенке, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, легких, ЦНС. Катаральный энтерит.
Периодичность	Пароксизмы мышечной боли и патологии почек.	Периоды: начальный, разгара, реконвалесценции.
Температура тела	От нормальных значений до 38°C.	38-40°C.
Продолжительность приступа боли в мышцах	2-4 суток.	От 30-40 секунд до 15-30 минут, возможно, до нескольких часов; к 3 дню болезни интенсивность боли уменьшается.
Отек пораженных мышц	Не характерен	Характерен.
Изменение окраски кожи	Возможен цианоз конечностей.	Нет.
Шейный лимфаденит	Нет.	Возможен.
Серозный менингит, энантема, экзантема, синдром «рука-нога-рот», острые респираторные заболевания, гепатит, конъюнктивит, увеит, мезаденит, энцефалит, панкреатит	Нет.	Могут быть.

Заключение. Вспышки АТПМ нередко возникают на территории природных очагов ГЛПС, лептоспироза, трихинеллеза и в регионах, где регистрируется ЭВИ, а сезонность АТПМ совпадает с увеличением числа пациентов с ГЛПС, лептоспирозом и ЭВИ.

Диагностические сложности могут возникать в связи с тем, что АТПМ имеет общие черты симптоматики с каждым из указанных заболеваний. Необходимо проведение лабораторных исследований, которые предоставляют возможность уточнить патогенетические аспекты болезни. Своевременное осуществление дифференциальной диагностики позволит корректно поставить диагноз и выбрать соответствующую тактику ведения пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выражаем благодарность заведующему кафедрой токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессору Сарманаеву С.Х. за замечания, комментарии и предоставленные источники литературы.

Вклад авторов:

Старостина В.И. – 60 % (анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация информации, написание текста статьи, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гильманов А.Ж. – 40 % (анализ и интерпретация данных, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Жернов Ю.В., Бабичев А.В., Кузнецова К.В., Мишарина Л.К., Леонова А.Н. Новое в классификации и патогенезе пищевых отравлений неустановленной этиологии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2018. 2. 48-57.
2. Глазунова Л.А., Мусина А.Р. Особенности клинического проявления Гаффской болезни (обзор литературы). АПК: инновационные технологии. 2021. 3. 6-13.
3. Diaz J.H. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease) Clin Toxicol. 2015. 53. 421-426. doi:10.3109/15563650.2015.1016165.
4. Лудупова Е.Ю., Сергеева Л.А., Гыргешкинова Н.С., Олоева Э.В., Бадмаева В.Я., Будашеева А.Б. Случай возникновения гаффской болезни (алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии) в Республике Бурятия в селах Прибайкальского района, расположенных у озера Котокель. Acta Biomedica Scientifica. 2009. 3. 92-94
5. Chan T.Y.K. The Emergence and Epidemiology of Haff Disease in China. Toxins (Basel). 2016 Dec. 8(12). 359. doi: 10.3390/toxins8120359 PMID: PMC5198553.
6. Huang C., Peng L., Gong N., Xue C., Wang W., Jiang J. A Retrospective Analysis of Crayfish-Related Rhabdomyolysis (Haff Disease). Emerg. Med. Int. 2019. 4209745. doi: 10.1155/2019/4209745
7. Гашев С.Н., Турбасова Н.В. О причинах возникновения гаффской болезни в Тюменской области. Актуальные проблемы медицины и биологии. Томск. 2003. 2. 156-157.
8. Биргер Т.И., Маляревская Л.Я., Арсан О.М. К этиологии Гаффской (Юковско-Сартланской) болезни. Гидробиологический журнал. 1973. IX(2). 115-126.
9. Bandeira A.C., Campos G.S., Ribeiro G.S., et al. Clinical and laboratory evidence of Haff disease – case series from an outbreak in Salvador, Brazil, December 2016 to April 2017. Euro Surveill. 2017. 22-37. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.24.30552.
10. Cardoso C.W., Silva M.M.O., Bandeira A.C., et al. Haff Disease in Salvador, Brazil, 2016-2021: Attack rate and detection of toxin in fish samples collected during outbreaks and disease surveillance. The Lancet Regional Health-Americas. 100092. 2022. 5. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100092>
11. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2 т. Под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2012. 1. 338.
12. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование. Хабаровск. Омега-Пресс. 2010. 296.

13. Sehgal A., Mehta S., Sahay K., et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023. 15 (2). 561. <https://doi.org/10.3390/v15020561>
14. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Cell. Infect. Microbiol.* 2016. 6. 1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001.
15. Старостина В.И., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т. Патологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016. 4. 142-150.
16. Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности. *Архивъ внутренней медицины*. 2019. 6. 419 - 427. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427
17. Ткаченко Э.А., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Морозов В.Г., Синюгина А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Emerg. Infect. Dis.* 2019. 25 (12). 2325–2328. doi: 10.3201/eid2512.181649.
18. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфогенез. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. 20 (3). 36-46.
19. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. - 1104. ISBN 978-5-9704-4912-7
20. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin. Med. (Lond)*. 2022. 22 (1). 14-17. doi: 10.7861/clinmed.2021-0784.
21. Мойсова Д.Л., Городин В.Н. Концепция нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе. *Журнал инфектологии*. 2021. 13 (3). 70-81. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81.
22. Karagam K.B., Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. 39 (5). 835-846. doi: 10.1007/s10096-019-03797-4.
23. Никулина М.А., Гранитов В.М., Танашкин С.Ф., Волчкова Е.В., Немилостива Е.А. Проблемы диагностики завозного случая лептоспироза (анализ клинического наблюдения). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017. 22 (1). 36–41.
24. Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Лемешевская М.В., Бурданова Т.М. Завозной случай лептоспироза с летальным исходом из Вьетнама в Иркутскую область. *Инфекционные болезни*. 2014. 12 (3). 95–99.
25. Малов В.А., Волчкова Е.В., Коннова Ю.А., Цветкова Н.А., Коннов В.В., Писчасов С.В., Малова А.В. Трихинеллез: описание вспышки и краткий обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020; 25 (3). 140-152. doi: 10.17816/EID52976
26. Ribicich M.M., Fariña F.A., Aronowicz T., Ercole M.E., Bessi C., Winter M., Pasqualetti M.I. A review on Trichinella infection in South America. *Review Vet. Parasitol.* 2021. 297. 109540. doi: 10.1016/j.vetpar.2021.109540.
27. Diaz J., Warren R.J., Oster M. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, and management of trichinellosis linked to consumption of wild animal meat. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2020. 31 (2). 235-244. DOI: 10.1016/j.wem.2019.12.003.
28. de Crom, S.C.M., Rossen, J.W.A., van Furth, A.M., Obihara C.C. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur. J. Pediatr.* 2016. 175. 1023-1029. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2725-7>
29. Анохин В.А., Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. Энтеровирусные инфекции: современные особенности. *Практическая медицина*. 2014. 9 (85). 52-59.
30. Солдаткин П.К., Гаврилов А.В., Долгих Т.А. Энтеровирусные инфекции. *Благовещенск*. 2020. 80.
31. Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Леденко Л.А., Бевзенко О.В. Энтеровирусная инфекция у детей в Краснодарском крае, клинико-эпидемиологическая характеристика. *Инфекционные болезни*. 2020. 18 (4). 105–108. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-105-108.

32. Martínez-López N., Muñoz-Almagro C., Launes C., et al. Surveillance for Enteroviruses Associated with Hand, Foot, and Mouth Disease, and Other Mucocutaneous Symptoms in Spain, 2006-2020. 2021. 13(5). 781. doi: 10.3390/v13050781.

Информация из источников 12-32 использована для составления дифференциально-диагностических таблиц.

References:

1. Zhernov Yu.V., Babichev A.V., Kuznetsova K.V., Misharina L.K., Leonova A.N. New in the classification and pathogenesis of food poisoning of unknown etiology. Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». 2018. 2. 48-57. in Russian.
2. Glazunova L.A., Musina A.R. Features of the clinical manifestation of Haff disease (literature review). APK: innovatsionnye tekhnologii. 2021. 3. 6-13. in Russian.
3. Diaz J.H. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease) Clin. Toxicol. 2015. 53. 421-426. doi:10.3109/15563650.2015.1016165.
4. Ludupova E. Yu., Sergeeva L. A., Gyrgeshkinova N. S., Oloeva E. V., Badmaeva V. Ya., Budasheeva A. B. The case of Haff disease (alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria) in the Republic of Buryatia in the villages of the Baikal region, located near Lake Kotokel. Acta Biomedica Scientifica. 2009. 3. 92-94. in Russian.
5. Chan T.Y.K. The Emergence and Epidemiology of Haff Disease in China. Toxins (Basel). 2016 Dec. 8(12). 359. Published online 2016 Dec 1. doi: 10.3390/toxins8120359 PMID: PMC5198553.
6. Huang C., Peng L., Gong N., Xue C., Wang W., Jiang J. A Retrospective Analysis of Crayfish-Related Rhabdomyolysis (Haff Disease). Emerg Med Int 2019. 4209745. doi: 10.1155/2019/4209745.
7. Gashev S.N., Turbasova N.V. About the causes of Haff disease in the Tyumen region. Aktual'nye problemy meditsiny i biologii. Tomsk. 2003. 2. 156-157. in Russian.
8. Birger T.I., Malyarevskaya L.Ya., Arsan O.M. To the etiology of the Haff (Yuxovsko-Sartlan) disease. Gidrobiologicheskij zhurnal. 1973. IX(2). 115-126.
9. Bandeira A.C., Campos G.S., Ribeiro G.S., et al. Clinical and laboratory evidence of Haff disease - case series from an outbreak in Salvador, Brazil, December 2016 to April 2017. Euro Surveill. 2017. 22-37.
10. Cardoso C.W., Silva M.M.O., Bandeira A.C., et al. Haff Disease in Salvador, Brazil, 2016-2021: Attack rate and detection of toxin in fish samples collected during outbreaks and disease surveillance. The Lancet Regional Health-Americas. 100092, Jan 01, 2022. 5. 1-11.
11. Dolgov V.V., Men'shikov V.V., editors. Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Moscow. GEOTAR-media. 2012. 1. 338. in Russian.
12. Evseev A.N. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Patho- and morphogenesis, macro- and microscopic examination. Khabarovsk. Omega-Press. 2010. 296. in Russian.
13. Sehgal A., Mehta S., Sahay K., et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Viruses. 2023. 15 (2). 561. <https://doi.org/10.3390/v15020561>
14. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Cell. Infect. Microbiol. 2016. 6. 1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001.
15. Starostina V.I., Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Shajhullina L.R., Galieva A.T. Pathophysiological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2016. 4. 142-150. in Russian.
16. Borodina Zh.I., Carenko O.E., Monahov K.M., Bagautdinova L.I. Hemorrhagic fever with renal syndrome: the challenge of our time. Arhiv vnutrennej mediciny. 2019. 6. 419-427. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427. in Russian.

17. Tkachenko Je.A., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtejn A.D., Morozov V.G., Sinjugina A.A. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Emerg. Infect. Dis.* 2019. 25 (12). 2325-2328. doi: 10.3201/eid2512.181649. in Russian.
18. Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Pronin M.G. Leptospirosis: complications, causes of death and pathomorphogenesis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2015. 20 (3). 36-46. in Russian.
19. Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja., editors. *Infektsionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo.* Moscow. GEOTAR-media. 2019. - 1104. ISBN 978-5-9704-4912-7. in Russian.
20. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin. Med. (Lond).* 2022. 22 (1). 14-17. doi: 10.7861/clinmed.2021-0784.
21. Mojsova D.L., Gorodin V.N. The concept of hemostatic disorders in severe leptospirosis. *Zhurnal infektologii.* 2021. 13 (3). 70-81. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81. in Russian.
22. Karpagam K.B., Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. 39 (5). 835-846. doi: 10.1007/s10096-019-03797-4.
23. Nikulina M.A., Granitov V.M., Tanashkin S.F., Volchkova E.V., Nemilostiva E.A. Problems finding imported case leptospirosis (clinical observation). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2017. 22 (1). 36-41. in Russian.
24. Kiseleva E.Ju., Breneva N.V., Lemeshevskaja M.V., Burdanova T.M. An imported case of leptospirosis with a fatal outcome from Vietnam to the Irkutsk region. *Infektsionnye bolezni.* 2014. 12 (3). 95-99. in Russian.
25. Malov V.A., Volchkova E.V., Konnova Yu.A., Tsvetkova N.A., Konnov V.V., Pischasov S.V., Malova A.V. Trichinosis: description of the outbreak and a brief review of the literature. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2020; 25 (3). 140-152. doi: 10.17816/EID52976. in Russian.
26. Ribicich M.M., Fariña F.A., Aronowicz T., Ercole M.E., Bessi C., Winter M., Pasqualetti M.I. A review on *Trichinella* infection in South America. *Review Vet. Parasitol.* 2021. 297. 109540. doi: 10.1016/j.vetpar.2021.109540.
27. Diaz J., Warren R.J., Oster M. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, and management of trichinellosis linked to consumption of wild animal meat. *Wilderness and Environmental Medicine.* 2020. 31 (2). 235-244. doi: 10.1016/j.wem.2019.12.003.
28. de Crom, S.C.M., Rossen, J.W.A., van Furth, A.M., Obihara C.C. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur. J. Pediatr.* 175, 1023-1029 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2725-7>
29. Anohin V.A., Sabitova A.M., Kravchenko I.Je., Martynova T.M. Enterovirus infections: modern features. *Prakticheskaja medicina.* 2014. 9 (85). 52-59. in Russian.
30. Soldatkin P.K., Gavrilov A.V., Dolgih T.A., editors. *Enterovirus infections.* Blagoveshensk. 2020. 80. in Russian.
31. Thakushinova N.H., Shaturina T.T., Ledenko L.A., Bevzenko O.V. Enterovirus infection in children in the Krasnodar Territory, clinical and epidemiological characteristics. *Infektsionnye bolezni.* 2020. 18 (4). 105-108. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-105-108. in Russian.
32. Martínez-López N., Muñoz-Almagro C., Launes C., et al. Surveillance for Enteroviruses Associated with Hand, Foot, and Mouth Disease, and Other Mucocutaneous Symptoms in Spain, 2006-2020. 2021. 13(5). 781. doi: 10.3390/v13050781.

The information in paragraphs 12-32 is used to compile differential diagnostic tables.

doi : 10.52485/19986173_2023_2_173

УДК 616.379-008.64:577.112.387.4

¹Фефелова Е.В., ²Саклакова О.А., ¹Максименя М.В.,
¹Коцюржинская Н.Н., ¹Караваяева Т.М., ¹Терешков П.П.

МЕТАБОЛИТЫ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

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

²Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Чита, ул. Коханского, 7, 672038.

Цель исследования. Обзор современных сведений об участии промежуточных продуктов кинуренинового пути в патогенезе осложнений СД, а именно ангиопатий.

Материалы и методы. Выполнен электронный поиск научной литературы в PubMed и Embase, опубликованной до марта 2023 года на предмет статей, в которых сообщалось об особенностях обмена триптофана (TRP), кинуренина (KYN), кинуреновой кислоты (KYNA), ксантуреновой кислоты (XA), антраниловой кислоты (AA) и хинолиновой кислоты (QA) в норме и при сахарном диабете (СД), особое внимание уделялось роли кинуренинов в развитии дисфункции эндотелия.

Результаты. Описано влияние многих кинуренинов на углеводный обмен, свободнорадикальные процессы, иммунные реакции, раскрыта их роль в формировании некоторых патологий, в том числе таких, как метаболический синдром, сахарный диабет и его сосудистые осложнения.

Заключение. Кинурениновый путь преобразования TRP выполняет несколько важных функций в организме, результаты исследований звеньев его течения постепенно выявляют сложные взаимоотношения между метаболическими нарушениями обмена триптофана, сахарным диабетом и сосудистыми осложнениями. Многие вопросы остаются неизученными, в представленном обзоре литературы намечены некоторые патогенетические взаимосвязи.

Ключевые слова: триптофан, кинурениновый путь, сахарный диабет, ангиопатии.

¹Fefelova E.V., ²Saklakova O.A., ¹Maksimenya M.V., ¹Kotsyurzhinskaya N.N.,
¹Karavaeva T.M., ¹Tereshkov P.P.

KYNURENINE PATHWAY METABOLITES OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF ANGIOPATHIES DURING DIABETES MELLITUS

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

²Public Health Agency "Regional Clinical Hospital", Chita, Kokhansky Street, 7672038

Objective. To review current data about the participation of kynurenine pathway's intermediate products in the pathogenesis of complications of diabetes, namely angiopathy.

Materials and methods. There was an electronic research of the scientific literature in PubMed and Embase published up to March 2023 for articles that reported on the features of the metabolism of tryptophan (TRP), kynurenine (KYN), kynurenic acid (KYNA), xanthurenic acid (XA), anthranilic acid (AA) and QUINoline acid (QA) in normal state and during diabetes mellitus (DM). Special attention was paid to the role of kynurenines in the development of endothelial dysfunction.

Results. A descriptive research of the variety of kynurenines' influence on carbohydrate metabolism, free radical processes, immune responses is described, as well as their role in the formation of some pathologies, including metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications, is presented.

Conclusion. The kynurenine pathway of TRP conversion performs several important functions in the body; the results of studies of its course features gradually reveal the complicated relationship between metabolic disorders of tryptophan metabolism, diabetes mellitus and vascular complications. Many issues remain unexplored; some pathogenetic relationships are outlined in current literature review.

Key words: tryptophan, kynurenine pathway, diabetes mellitus, angiopathy.

Триптофан (TRP) является незаменимой аминокислотой, которая используется в синтезе белков человека, а также служит источником различных биологически активных

молекул, включая серотонин, триптамин (нейротрансмиттеры), мелатонин (гормон), индолы, а в кинурениновом пути преобразуется в никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и NADP (коферменты) [1].

У человека в кинурениновом пути (КП) метаболизируется большая часть TRP (около 95%) [1], где образуется ряд промежуточных соединений, называемых в совокупности кинуренинами [1, 2, 3]. Последние включают в себя несколько биологически активных веществ, проявляющих широкий спектр биохимических действий, часто противоположных друг другу, таких как цитотоксическое/цитопротекторное, оксидантное/антиоксидантное или про-/противовоспалительное. Каноническая классификация кинуренинов представляет их либо как защитные, такие как кинуреновая кислота (KYNA), либо как токсичные, такие как хинолиновая кислота (QUIN) или 3-гидроксикинуренин (3-OH-KYN). Но конечный эффект, во многом, определяется их локальной концентрацией, типом клеток, активностью ферментов данного процесса и возможно другими факторами [4].

Было обнаружено, что промежуточные продукты КП играют важную роль в углеводном обмене, перекисном окислении, регуляции иммунного ответа и воспалении [2, 4, 5]. Становится все более очевидным, что несбалансированный кинуреновый путь вовлечен в патомеханизмы различных хронических метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз и их сосудистые осложнения [5-7].

Цель исследования. Обзор современных сведений об участии промежуточных продуктов кинуренинового пути в патогенезе осложнений СД, а именно ангиопатий.

Материалы и методы. Выполнен электронный поиск научной литературы в PubMed и Embase, опубликованной до марта 2023 года на предмет статей, в которых сообщалось об особенностях обмена триптофана (TRP), кинуренина (KYN), кинуреновой кислоты (KYNA), ксантуреновой кислоты (XA), антраниловой кислоты (AA) и хинолиновой кислоты (QA) в норме и при сахарном диабете (СД), особое внимание уделялось роли кинуренинов в развитии дисфункции эндотелия.

Результаты исследования. КП является основным путем метаболизма TRP и приводит к биосинтезу NAD. В физиологических условиях КП регистрируется практически во всех тканях, преимущественно в печени. Этот процесс начинается с того, что из TRP получается N-формило-L-кинуренин. Данная реакция обеспечивается двумя независимыми ферментами, принадлежащими к семейству оксидоредуктаз: триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO) и индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO) [7]. Затем N-формило-L-кинуренин под действием фермента формаминидазы превращается в L-кинуренин (KYN). После чего KYN может быть преобразован в три разных соединения тремя энзимами:

1 – кинуренинаминотрансферазой А (КАТ), которая трансаминирует триптофан в кинуреновую кислоту (KYNA);

2 – кинурениназой А KYN, гидролизует до антраниловой кислоты (АК); (из антраниловой кислоты с помощью антранилат 3-монооксигеназы может образовываться 3-НАА).

3 – кинуренингидроксилазой (КМО) KYN, гидроксилируется до 3-гидроксикинуренина (3-НКYN).

Обычно большая часть кинуренина превращается в 3-НКYN. Дальнейшее преобразование этого метаболита идет двумя путями: с помощью кинуренинаминотрансферазы (3а) преобразуется в ксантуреновую кислоту (XA) и с помощью кинурениназы (3б) – в 3-гидроксиантраниловую кислоту (3-НАА). Последнее соединение далее превращается в хинолиновую кислоту (QA) путем неферментативной циклизации и способствует образованию никотинамидмононуклеотида (TMN) и никотинамидадениндинуклеотидов (NAD и NADP), которые играют основную роль в окислительно-восстановительных реакциях в качестве коферментов дегидрогеназ, обеспечивающих прежде всего энергетический гомеостаз (рисунок 1). Но кроме того, NAD⁺ выполняет множество функций, включая участие в реакции полимеризации поли-АДФ-рибозы (PARP), необходимой для репарации ДНК, и является компонентом различных

ферментов, таких как NAD^+ -зависимые деацетилазы, известные как сиртуины [3, 7]. NADP в свою очередь является коферментом важных энзимов, участвующих в антирадикальной защите.

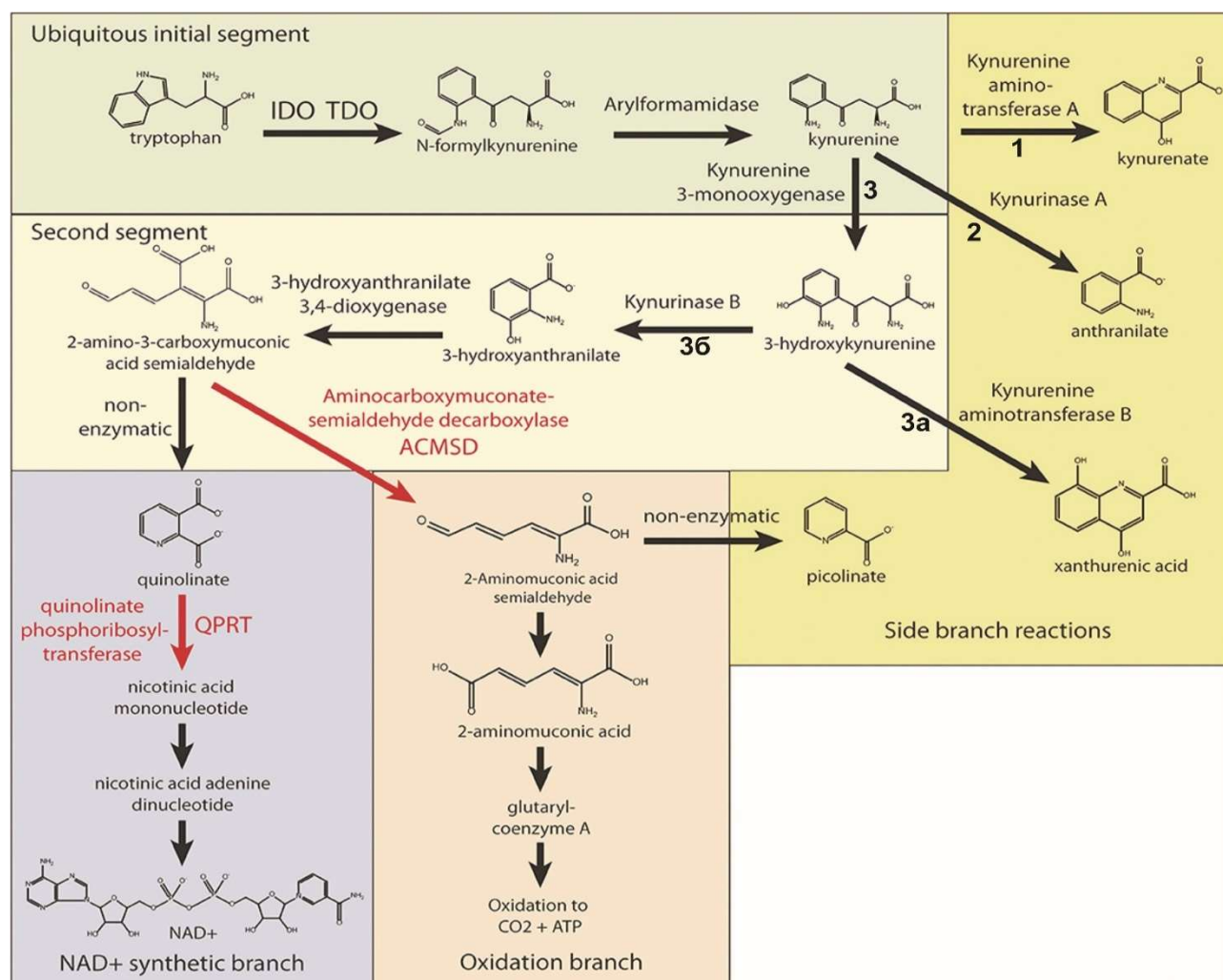


Рис. 1. Упрощенная схема кинуренинового пути катаболизма триптофана (по данным Moffett J.R. и соавт., 2020) [8].

Большинство типов клеток может инициировать путь триптофана через TDO или IDO для производства кинуренинов. Гепатоциты имеют полный набор ферментов либо для синтеза NAD^+ , либо для полного окисления триптофана до углекислоты. Многочисленные варианты клеток, в том числе иммунной системы, экспрессируют ферменты КП для NAD^+ синтетической ветви.

Сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно растет во всем мире, представляет собой хроническое гетерогенное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением преобразования глюкозы и сложной патофизиологической основой. Микро- и макрососудистые осложнения, характерные независимо от типа СД, существенно снижают качество жизни, приводят к высоким экономическим затратам пациентов, служат причиной инвалидизации и даже смерти. В связи с этим, крайне необходимы дальнейшее выяснение неизвестных патогенетических звеньев развития ангиопатий, поиск более эффективных способов прогнозирования их течения и внедрение новых терапевтических подходов [4].

На сегодняшний день установлено, что наиболее важными звеньями возникновения и развития ангиопатий являются: гипергликемия [9], ведущая к гликированию белков и активизации полиолового пути, активация протеинкиназы С (ПКС), гипоксия и накопление

свободных радикалов, изменения соотношения NADH/NAD в цитозоле, изменение экспрессии различных эндотелиальных факторов роста, активизация провоспалительных цитокинов (воспаление), эндотелиальная дисфункция и изменение проницаемости сосудистой стенки [9]. Кроме того, при СД формируется достаточное количество других факторов, участвующих в развитии сосудистых осложнений: нарушение обмена липидов, резистентность к инсулину, артериальная гипертензия. Мы проанализировали доступные нам источники литературы об участии метаболитов триптофана в некоторых из этих процессов.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что кинурениновый путь (КП) значительно влияет на углеводный обмен, процессы воспаления, иммунную активацию и окислительный стресс, которые являются ключевыми факторами в патогенезе хронических сосудистых осложнений СД [4, 10].

Поскольку накопление тех или иных метаболитов зависит от активности ферментов, мы попытались сначала раскрыть механизмы их регуляции.

Ферменты КП и механизмы их регуляции. В первой и наиболее важной реакции КП участвуют две оксигеназы (IDO и TDO), различающиеся по месту действия, а также по факторам, которые их активируют.

Фермент TDO экспрессируется, главным образом, в печени и головном мозге и активируется высокими концентрациями TRP и кортикостероидов [11], концентрации которых возрастают при СД.

Энзим IDO идентифицируется в большинстве органов и тканей (в том числе в гепатоцитах, эндотелиоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах, В-лимфоцитах, дендритных клетках, в β -островках поджелудочной железы [3, 12]. Показано, что ингибирование IDO с помощью 1-метил-TRP (1-MT) при пероральном введении приводит к стимуляции экспрессии VCAM-1 и усилению инфильтрации макрофагов CD68⁺ в интимальную часть артериальной стенки Арое-/- мыши, что сопровождается усилением воспалительного процесса. Впоследствии было подтверждено, что репрессия IDO вызывает рост активности VCAM-1 в эндотелиоцитах человека [3].

Незначительное увеличение экспрессии IDO1 и повышенный уровень фермента наблюдаются в перитонеальных макрофагах после введения липополисахарида (ЛПС) [11]. Рассматривается непосредственная роль IDO1 в модуляции иммунновоспалительных реакций и потенциальное влияние изменения её активности на развитие атеросклероза. Обнаружено, что диета с высоким содержанием жиров резко увеличивает активность IDO в макрофагах и VSMC синуса аорты у мышей [5, 11].

В одних исследованиях показано, что повышенная экспрессия IDO наблюдается в атеросклеротических бляшках при воспалении сосудов, а также в β -клетках при диабете [3, 5], в других работах наблюдали угнетение экспрессии фермента в некоторых инсулинсодержащих островках от доноров с множественными положительными аутоантителами (AAb⁺) или с СД1, что предполагает роль нарушения IDO1 в развитии заболевания [12].

К настоящему времени установлено, что активность IDO-1 индуцируют такие медиаторы воспаления и цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкины (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, интерферон-альфа (IFN- α) и интерферон-гамма (IFN- γ). По данным одних авторов наиболее мощным из них является IFN- γ , другие исследователи акцентируют внимание на способности TNF- α ускорять реакцию, катализируемую IDO на 300%. Экспрессия же IDO ингибируется противовоспалительным интерлейкином 4; в связи с чем можно считать, что энзим IDO служит важным связующим звеном между КП и иммунновоспалительным ответом [3]. Это обусловлено не только участием продуктов КП в иммунном ответе, но и тем, что в индукции активности фермента IDO решающая роль отводится цитокинам [3]. Отсюда, три основные цели стимуляции IDO: внепеченочный синтез кинуренина, который необходим клеткам иммунной системы; образование NAD⁺ в них же для реакции PARP на повреждения ДНК и другие критические

функции в иммунных клетках; продуцирование иммуномодулирующих метаболитов для регуляции иммунного ответа, особенно реактивности Т-клеток [8].

Фермент КАТ. Кинуренин может метаболизироваться с помощью различных кинуренинаминотрансфераз I, II, III и IV (КАТ-I, КАТ-II, КАТ-III и КАТ-IV) в кинуреновую кислоту (KYNA). Было доказано, что эндотелиоциты сосудов также способны синтезировать *de novo* KYNA из KYN [1, 8], то есть содержат КАТ.

Однако, наибольшее значение в кинурениновом пути имеет фермент КМО (кинуренин-3-монооксигеназа) (рис. 1), представляющий собой гидроксилазу, принадлежащую к семейству NAD(P)H-зависимых флавиномоноксигеназ. Энзим в качестве кофермента включает FAD (активную форму витамина B₂), используя либо NADPH, либо NADH. Экспрессия КМО активируется провоспалительными цитокинами, зависит от уровня субстрата и изменяется в результате функциональных генетических мутаций [13].

Поскольку экспрессия КМО индуцируется провоспалительными цитокинами, при воспалении образование 3-гидроксикинуренина увеличивается намного быстрее, чем образование кинуреновой кислоты (с помощью фермента КАТ), и баланс между формированием 3-НК и KYNA сдвигается в сторону 3-НК, что в этих условиях способствует накоплению ксантуреновой кислоты. При повышении генерации 3-гидроксикинуренина также может усиливаться образование хинолиновой кислоты, о чем свидетельствует факт, что при активации макрофагов в условиях воспаления они начинают активно продуцировать QA [3, 10].

Фермент кинурениназа. Его коферментом служит активная форма витамина B₆. Сообщалось также о снижении активности кинурениназы у кроликов с СД 1 типа [4].

Еще один пиридоксальзависимый фермент – это кинуренинаминотрансфераза В. Под её влиянием из 3-оксикинуренина образуется ксантуреновая кислота (ХА). При недостаточности в организме П-5-Ф синтез серотонина снижается, а величины ксантуреновой и кинуреновой кислот возрастают. Однако здесь возникает, казалось бы, противоречие: почему дефицит П-5-Ф сопровождается обеднением серотонином и накоплением ксантуреновой кислоты? По мнению Г.Г. Мейрамова, это объясняется тем, что пиридоксальные ферменты системы промежуточного обмена триптофана по-разному реагируют на дефицит П-5-Ф: если активность кинурениназы снижается на 83%, то кинуренинаминотрансферазы – всего на 42% [14]. С другой стороны, при изучении локализации ферментных систем в гепатоцитах и нефронах было установлено, что КАТ находится как в митохондриях, так и в цитозоле, тогда как кинурениназа – только в цитозоле. При недостатке П-5-Ф в организме содержание этих двух ферментов в растворимой части клетки существенно снижается, а уровень митохондриальной кинуренинаминотрансферазы остается прежним [14]. Этим объясняется увеличение выделения с мочой ХА, которое было обнаружено у белых крыс, содержащихся на рационе, богатом триптофаном и лишенном витамина B₆ [14].

Другой важный фермент кинуренинового пути, ACMSD, представляет собой декарбоксилазу; она включает цинк-зависимую гидролазу и домен амидогидролазы [15]. При физиологических условиях этот энзим активно экспрессируется в печени [15], локализуется, в основном, в цитозоле и расположен в критической точке ветвления кинуренинового пути, где он влияет на судьбу предшественника 2-амино-3-карбоксимукон-6-полуальдегида (ACMS). В свою очередь, из ACMS в результате самопроизвольного превращения получается хинолиновая кислота. Однако, когда присутствует фермент ACMSD, он вместо этого катализирует превращение ACMS в аминомуконовый полуальдегид (AMS) [15]. Таким образом, ACMSD ограничивает и регулирует образование хинолиновой кислоты (Рис. 1). Продукт действия фермента ACMSD – AMS может входить в другой метаболический путь, выступая в качестве субстрата для синтеза глутарил-КоА и впоследствии ацетил-КоА, вливающегося затем в цикл лимонной кислоты. Известно, что экспрессия фермента ACMSD активируется в ответ на метаболические нарушения, такие как СД [16]. Tanabe и соавт. (2002) было продемонстрировано, что печеночная активность 2-амино-3-карбоксимуконат-полуальдегиддекарбоксилазы ACMSD значительно выше у крыс с диабетом 1 типа [17].

Образующаяся из АМС пиколиновая кислота является стабильным конечным продуктом, который не подвергается дальнейшим преобразованиям. Это вещество представляет собой хелатор металлов, который, как предполагалось, защищает клетки от токсической хинолиновой кислоты [18]. Таким образом, АСМСД, располагаясь в ключевом месте ветвления кинуренинового пути, с одной стороны, ограничивает метаболизм триптофана в NAD^+ за счет предотвращения образования хинолиновой кислоты, с другой – катализирует выработку метаболитов, которые затем вступают в цикл лимонной кислоты или могут образовывать пиколиновую кислоту [15].

Фермент хинолинатфосфорибозилтрансфераза человека (hQPRase) является членом семейства фосфорибозилтрансфераз типа II; катализирует образование из QA моонуклеотида никотиновой кислоты, которое включает реакцию переноса фосфорибозила с последующим декарбоксилированием. hQPRase конкурентно и неконкурентно ингибируется одним из его субстратов – PRPP (фосфорибозилпирофосфатом) [3, 4].

Тот факт, что существуют некоторые различия между концентрациями отдельных метаболитов КП в крови у пациентов с СД1 и СД2, свидетельствует о разной активности того или иного фермента данного процесса у этих больных (так, СД1 связан со значительным накоплением величин антраниловой кислоты, а при СД2 типа наблюдается повышение уровня ХА) [19].

На наш взгляд, это может быть связано как с вариациями в звеньях патогенеза развития абсолютной и относительной инсулиновой недостаточности, так и с разной выраженностью метаболических нарушений при СД1 и 2 типов. В патогенез диабета 2 типа большой вклад вносит воспалительный компонент, регулирующийся цитокинами про- и противовоспалительного действия, в то время, как при СД 1 типа более выражены гипергликемия, ацидоз и повышенный уровень АФК, что, естественно, может повлиять на активность определенных ферментов.

Кроме того, содержание и окончательный суммарный эффект метаболитов будет также зависеть от ряда генетических, эпигенетических факторов, вмешивающихся в работу ферментов биосинтеза, от состава кишечной микробиоты, способной влиять на системную активность пути Trp-KYN и, таким образом, модулировать различные аспекты физиологии человека [4].

Роль продуктов КП в прогрессировании СД и развитии ангиопатий. Продукты обмена триптофана, образуясь в клетках, далее поступают в плазму крови. Обычно их содержание оценивают в данной биологической жидкости.

Пилотные метаболомические исследования показали, что периферические концентрации KYN и AA были снижены в сыворотке у собак с диабетом [20].

Было показано, что с уровнями KYN, KYNA и QUIN в плазме положительно коррелирует индекс массы тела (ИМТ). Соотношение KYN/Trp положительно связано с ИМТ, массой и площадью жировой ткани, размером подкожных адипоцитов, а уровень KYN – с окружностью талии [4].

В целом, у пациентов с СД 2 типа часто наблюдаются низкие цифры Trp и накопление нижестоящих метаболитов пути Trp-KYN [21]. Предполагается, что образование большего количества кинуренинов может быть вызвано хроническим стрессом или вялотекущим воспалением, сопровождающими СД 2 типа [21]. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны.

Имеются данные о значениях кинуренинов, наблюдаемых при осложнениях СД. Munipally P.K. и соавт. (2011) регистрировали усиление экспрессии IDO и рост величин ХА, KYN и 3-НКYN в сыворотке крови больных диабетической ретинопатией [22]. Причем по данным тех же авторов, сывороточные концентрации как KYN, так и KYNA были выше у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (PDR) по сравнению с пациентами с непролиферативной (NPDR). По мнению авторов, это указывает на то, что метаболиты TRP могут быть вовлечены в патогенез диабетической ретинопатии [22].

Было обнаружено, что содержание циркулирующего Тгр обратно коррелирует со стадиями диабетической нефропатии, тогда как активность IDO и уровни KYN, KYNA и QUIN увеличиваются по мере прогрессирования заболевания [23].

При накоплении в плазме крови кинурениновой кислоты риск возникновения острого инфаркта миокарда у пациентов с подозрением на наличие стабильной стенокардии возрастает в 1,6 раза [24]. Результаты, полученные E.Kotlinska-Hasiec и соавт. (2015), также свидетельствуют о тесной взаимосвязи данного биохимического показателя с выраженностью сердечной недостаточности [25].

Эта информация заставляет задуматься о том, могут ли кинуренины плазмы быть неизвестным до сих пор фактором риска развития ангиопатий при СД.

Есть мнение, что необычно высокое количество KYN, наблюдаемое при СД, способствует выбросу инсулина [26]. В эксперименте Liu J.J. и соавт. (2015) показано, что во время перфузии свежeweделенных нормальных островков крыс с субмаксимальной стимулирующей концентрацией глюкозы (11 мМ) добавление 0,1 мМ KYN значительно увеличивает секрецию инсулина [26].

KYN идентифицирован как эндогенный лиганд арилуглеводородного рецептора (AhR), функционирующий в качестве мишени для ксенобиотиков, и как фактор транскрипции [27]. AhR принадлежит к семейству ядерных рецепторов, играющих серьезную роль в регуляции экспрессии генов и вовлеченных, среди прочего, в клеточную дифференцировку и воспаление. AhR локализуется в цитоплазме и ядрах большинства клеток, широко экспрессируется в барьерных тканях, особенно иммуннокомпетентными клетками, эпителиоцитами и эндотелиоцитами, и, в первую очередь, способствует иммуносупрессии. Активация AhR приводит к снижению активности естественных киллеров (NK), ингибированию пролиферации Т-лимфоцитов и усилению дифференцировки наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg). Следовательно, KYN, действуя посредством стимуляции AhR, является фактором, участвующим в иммунном ответе [18], способным уменьшать выраженность воспаления [3].

Между тем установлено, что активация AhR кинуренином стимулирует экспрессию фермента IDO1, который генерирует кинуренин, что представляет собой петлю положительной обратной связи [2, 28].

Имеются данные, указывающие на участие передачи сигналов AhR-кинуренин в метаболизме глюкозы. Biljes D. и соавт. (2015) наблюдали более высокие уровни глюкозы в крови у мышей с дефицитом AhR [29]. Хотя ранее Dabir P и соавт. (2008) обнаружили, что высокая концентрация глюкозы может быстро стимулировать AhR эндотелиоцитов аорты, что, в свою очередь, активирует мощный антиангиогенный и проатерогенный белок тромбоспондин-1 и способствует развитию диабетических сосудистых осложнений [30]. Интересно, что некоторые исследования на людях свидетельствуют о наличии связи между воздействием агонистов AhR (особенно TCDD) и повышенным риском развития СД 2 типа и других метаболических нарушений [16].

Wang Y. и соавторы показали, что KYN можно считать вазоактивным соединением, играющим свою роль через sGC-cGMP-зависимый протеинкиназный путь [31] в эндотелии, а также KYN действует посредством активации каналов Kv7 (потенциал-зависимые K(+) каналы, кодируемые семейством генов KCNQ) в гладких мышцах сосудов [32].

KYN проявляет свойства эндогенного антиоксиданта. Ortega D.R. и соавт. (2021) выявили, что KYN действует в двух направлениях: во-первых, является поглотителем АФК ($\bullet\text{OH}$ и ONOO^-), во-вторых, повышает антиоксидантную способность, тем самым обеспечивая защиту в основном от окислительного повреждения посредством механизма, который еще до конца не выяснен [33]. С другой стороны, транскрипционный фактор Nrf2, индуцирующий антиоксидантную систему, также может активировать экспрессию AhR. Отсюда, баланс между про- и антиоксидантными функциями AhR, опосредованными кинуренином, способствует модулированию уровней активных форм кислорода (АФК) и может регулировать процесс воспаления [34].

Таким образом, согласно литературным данным, KYN обладает многосторонними эффектами: влияет на секрецию инсулина, является иммуномодулятором, антиоксидантом, вазоактивным соединением.

Кинуреновая кислота (KYNA) – прямой продукт трансаминирования KYN, является важным метаболитом пути Trp-KYN, обладающим плеiotропной биологической активностью [11, 35, 36]. KYNA может синтезироваться различными периферическими тканями, включая печень, почки, желудочно-кишечный тракт, а также эндотелиальными и иммунными клетками [11].

Данные литературы об интимном влиянии KYNA на метаболизм углеводов и липидов в физиологических условиях немногочисленны. Agudelo L.Z. и соавт. (2018) показали, что кинуреновая кислота ускоряет энергетический обмен путем активации рецептора Gpr35 (рецептора, связанного с G-белком), который стимулирует экспрессию генов, отвечающих за термогенную и противовоспалительную функцию в жировой ткани, тем самым воздействуя на метаболизм липидов, подавляя в первую очередь рост массы тела у животных, получающих диету с высоким содержанием жиров, и обеспечивая толерантность к глюкозе. Кинуреновая кислота и Gpr35 усиливают экспрессию Pgc-1 α 1 и клеточное дыхание, а также повышают уровни Rgs14 в адипоцитах, что приводит к усилению передачи сигналов бета-адренергических рецепторов [37].

Совсем недавно было обнаружено, что KYNA значительно увеличивает фосфорилирование АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) и угнетает вызванные пальмитатом воспаление, резистентность к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани посредством путей, опосредованных GPR35/АМРК и SIRT6. Она также может нивелировать стеатоз печени посредством АМРК/аутофагии и АМРК/ORP150-опосредованного подавления стресса эндоплазматического ретикулаума [36, 38].

Считают, что KYNA оказывает плеiotропное действие на иммунные механизмы, часто с противоположными эффектами [38]. Так, в условиях активации иммунного процесса установлено ингибирование ею выработки и высвобождения TNF α и белка группы высокой подвижности 1 (HMGB1) моноцитами и гранулоцитами [39]. В повышенных концентрациях KYNA уменьшает секрецию негистонового ядерного белка HMGB1 (highmobilitygroupbox 1 protein) активированными макрофагами и моноцитами [11]. HMGB1 характерен для всех эукариотов, участвует в репликации, рекомбинации, транскрипции и репарации ДНК, тем самым обеспечивая регуляцию и поддержание баланса между аутофагией и апоптозом, контролируя созревание и миграцию дендритных клеток, активацию клеточного звена иммунной системы [11].

Кроме того, KYNA, являясь эндогенным лигандом орфанного рецептора GPR35, уменьшает степень выраженности процесса воспаления за счет подавления секреции интерлейкина-4 (IL-4) и α -дефензина, ингибирования дифференцировки клеток Th17 [11, 40]. Фармакологический профиль KYNA, как и KYN, включает стимуляцию AhR, что приводит к противовоспалительной активности [11].

Описаны антиоксидантные свойства KYNA, заключающиеся в её способности связывать и выводить АФК: гидроксильные радикалы, супероксидный анион, пероксинитрит и другие свободные радикалы [1, 4]. Эти антиоксидантные свойства, как и других метаболитов КП, на наш взгляд, отчасти связаны с наличием сопряженной системы (и даже фенольного фрагмента) в молекулах данных соединений, что делает их ловушками свободных радикалов.

С другой стороны, показано, что увеличение содержания кинуреновой кислоты снижает потребление кислорода, эффективность синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях кардиомиоцитов (это свойство KYNA также является дозозависимым) [36]. Образование KYNA отклоняет путь от синтеза *de novo* NAD⁺/NADH, который регулирует митохондриальный ЦТК и биологическое окисление, что предполагает участие KYNA в регуляции энергетического метаболизма этих органоидов [35].

Таким образом, кинурениновая кислота обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами.

Имеются исследования 1985 г., согласно которым 3-гидроксикинурунин (3-НКYN) и 3-гидроксиантраниловая кислота (3-НАА) ингибируют индуцированное лейцином высвобождение инсулина из островков, выделенных из поджелудочной железы крыс [36], хотя других сообщений о влиянии данных метаболитов на секрецию гормона в доступной литературе мы не обнаружили. В экспериментах Wang Q. и соавт. (2017), проведенных на мышах, было показано, что 3-НКYN вызывает эндотелиальную дисфункцию *посредством* активации NAD(P)H-оксидазы, участвующей в производстве АФК (супероксидных анионов), что способствует окислительному стрессу в клетках [11, 24]. Zhang L. и соавт. (2015) сообщили о прямом воздействии 3-НАА на макрофаги мышей и уменьшение местного воспаления в сосудах [1]. Cole J.E и соавт. (2015) также подтвердили, что пероральное введение 3-НАА снижает выраженность эндотелиита [11, 41].

В литературе 3-НАА представлена как иммунорегуляторное соединение, которое, ингибируя провоспалительные клетки Th1 и Th2 при одновременном увеличении количества Treg, регулирует аутоиммунные механизмы. Эксперименты на модели аутоиммунного энцефалита грызунов показали, что 3-НАА уменьшает воспаление, обусловленное Th17 типа [1]. В другом исследовании, проведенном на мышинной модели астмы, сообщалось, что 3-НАА может ингибировать NF-κB, что приводит к гибели ранее активированных клеток Th2 [1]. Было показано, что 3-НАА представляет собой соединение со свойствами, снижающими экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, которая опосредует адгезию иммунокомпетентных клеток к эндотелию сосудов и играет важную роль в развитии атеросклероза [3, 36]. Кроме того, известно, что это соединение снижает секрецию моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 в эндотелии, хемокина, ответственного за привлечение моноцитов, Т-лимфоцитов и дендритов к месту воспаления [10, 40].

Как 3- НК, так и 3-НАА могут способствовать синтезу АФК и вызывать окислительный стресс [42, 43]. В то же время предполагается противовоспалительная и нейропротекторная роль 3-НАА в момент воспаления. В астроцитах 3-НАА индуцирует экспрессию гемеоксигеназы-1, обладающей противовоспалительными и цитопротекторными свойствами [10, 42].

Стоит упомянуть, что еще в 1975г. на модели индуцированного СД крыс было доказано, что ксантуриновая кислота (ХА) способна ослаблять действие инсулина, связываясь с его циркулирующей фракцией. Поэтому, в доклиническом исследовании ХА использовали в качестве индуктора диабета у крыс [3].

Предложены четыре возможных механизма патогенного влияния ХА на организм:

- образование хелатных комплексов с инсулином (ХА-In), обладающих антигенными свойствами и на 49% меньшей активностью, чем свободный гормон. Подобная структура затрудняет транспорт глюкозы в клетки, нарушается углеводный обмен, что вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета 2 типа [3];
- образование комплекса инсулин-Zn⁺⁺ в β-клетках, токсичного для изолированных островков поджелудочной железы [3];
- ингибирование секреции инсулина поджелудочной железой;
- инициация апоптоза бета-клеток поджелудочной железы через каспазо-3-зависимый механизм и разрушение их митохондрий и ядер [3].

Исследования показали, что ХА является более эффективным сосудорасширяющим средством, чем KYN, но точный молекулярный механизм остается неясным и требует выяснения [44].

Обнаружено, что ХА обладает мощными антиоксидантными свойствами [4]. Поэтому некоторые ученые предлагают рассматривать соотношение 3-НКYN/ХА как коэффициент, отражающий нарушение баланса между клеточным апоптозом и антиоксидантными свойствами в эндотелии.

Хинолиновая кислота является важным метаболитом КП как предшественник NAD⁺. QUIN может регулировать катаболизм триптофана в сторону образования NAD⁺ в ответ на воспаление. Макрофаги, микроглия и дендритные клетки являются основными генераторами

QUIN при воспалительных состояниях. В работе Moffett J.R. и соавт. (2020) показано, что внутриклеточные уровни QUIN резко увеличиваются в ответ на иммунную стимуляцию (например, LPS, IFN- γ или митогеном (PWM)) в вышеперечисленных клетках [8].

QA является агонистом NMDA-рецептора, ответственного за возбуждающее действие в ЦНС. Однако недавно было обнаружено его присутствие и в поджелудочной железе. Этот рецептор снижает количество инсулина, секретируемого β -клетками в ответ на повышение уровня глюкозы. Было доказано, что делеция рецептора NMDA в островках поджелудочной железы повышает уровень инсулина в плазме крови и приводит к нормогликемии. В исследовании PREDIMED было отмечено, что увеличение QA, как TRP в крови, было положительно связано с заболеваемостью СД2. Кроме того, изменения уровня метаболитов TRP связаны с изменениями в значениях индекса HOMA-IR [3]. Было продемонстрировано, что после воздействия QA цифры глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови значительно уменьшаются [45]. Кроме этого, хинолиновая кислота путем ингибирования фосфоенолпируваткарбоксикиназы, подавляя глюконеогенез, может индуцировать гипогликемию [3].

В других источниках отмечается, что QA склонна к комплексообразованию с ионами железа, что приводит к образованию многочисленных АФК и, отсюда, к увеличению интенсивности перекисного окисления липидов [39, 42]. Активация окислительного стресса возможна за счет развивающейся митохондриальной дисфункции на фоне высокой концентрации QUIN, активирующей рецепторы NMDA [39]. В последние годы появляются новые данные, связывающие функционирование иммунной системы с внеклеточным содержанием QUIN. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как TNF α или IL-1 β , способствуют продукции QUIN, тогда как противовоспалительный IL-4 ингибирует IDO/TDO, тем самым подавляя ее продукцию [11].

Таким образом, метаболиты кинуренинового пути (особенно KYN, KYNA, XA) из-за их способности взаимодействовать со специфическими рецепторами (такими как AhR, NMDAR, Gpr35), экспрессируемыми в тканях, имеющих отношение к углеводному обмену (поджелудочная железа, жировая ткань, печень), считаются модуляторами метаболических нарушений. Некоторые кинуренины обладают противовоспалительными свойствами, способными влиять на механизмы аутоотолерантности [11]. Исследования, проведенные Braidy и соавт., продемонстрировали что активацию КП в DC с помощью IFN γ MDDCs могут опосредовать апоптоз Th-клеток *in vitro* [11]. Стимуляция AhR может влиять на воспаление и транскрипцию генов посредством перекрестной регуляции многих воспалительных сигнальных путей. В частности, активация AhR приводит в действие Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) и нижележащих сигнальных путей NF- κ B и MAPK. Кроме того, она способствует фосфорилированию p65/NF- κ B, JNK/MAPK, p38/MAPK и ERK/MAPK, что обеспечивает дополнительную продукцию провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (Ил-6) [10, 11, 40]. В совокупности эти результаты показывают, что кинуренины, включая Kyn, 3-HK и 3HAA, являются молекулярными регуляторами воспаления, в том числе и сосудистого.

Заключение. Тот факт, что кинурениновый путь эволюционно законсервирован, ясно указывает на то, что он выполняет важные биологические функции. Когда вся система работает так, как задумано, КП обеспечивает функционирование клеток, но, когда возникают сбои, это приводит к существенным пагубным последствиям. Для поддержания данного баланса в КП, по-видимому, задействован ряд сигнальных систем, а также экспрессия и регуляция различных отдельных ферментов КП в разных типах клеток.

Растущие усилия в области изучения обмена триптофана постепенно выявляют сложные взаимодействия между эффектами продуктов кинуренинового пути, метаболическими нарушениями и сосудистыми осложнениями СД. Хотя многие положения остаются неясными, в представленном обзоре литературы мы регистрируем некоторые патогенетические взаимосвязи.

В отчетах, сделанных в рамках Шанхайского исследования диабета (SHDS), выявлено, что уровни TRP в сыворотке значительно выше у пациентов, у которых развился диабет 2 типа в течение 10 лет наблюдения, по сравнению с условно здоровыми добровольцами. Также констатировано, что у людей с более высоким уровнем TRP наблюдаются параллельно подъем величин триацилглицеридов крови, выраженная резистентность к инсулину, повышенное артериальное давление. Авторы пришли к выводу, что TRP можно рассматривать как новый маркер, ассоциированный с риском развития СД [46].

С другой стороны, может оказаться, что особенности диеты влияют на скорость и направленность процессов кинуренинового пути. Известно, что СД 2 типа развивается на фоне ожирения, т.е. избыточного поступления пищи. При этом, богатая белком высококалорийная диета способна усиливать пагубные последствия увеличенной скорости КП и изменять течение воспалительных заболеваний. Человеку требуется около 250 мг триптофана в день для поддержания баланса азота, но современные диеты, обогащенные молочными продуктами и мясом, содержат его в 3–4 раза больше необходимого [8]. Исследования показывают, что хроническое поступление избыточных величин белка негативно влияет на уровень NAD^+ в плазме [8].

Также существуют экспериментальные доказательства того, что высокие уровни глюкозы и/или очищенного альбумина Амадори приводят к специфическим окислительным модификациям остатков триптофана в лизоцимы, подавляя таким образом их активность [47]. Окисленные остатки триптофана также повышены в сердечных белках крыс-диабетиков [3]. Эти результаты позволяют предположить, что окислительный стресс и окисление триптофана могут служить одной из причин снижения величин последнего в сыворотке крови как на животных моделях СД 1 типа, так и у пациентов с данным заболеванием [3].

В итоге нарушения метаболизма триптофана в кинурениновом пути, на наш взгляд, приводят к недостаточному синтезу NAD и $NADP$, это сказывается на функционировании системы «прооксиданты/антиоксиданты», накопление же побочных и промежуточных продуктов КП усугубит все процессы, ведущие к развитию ангиопатий при СД (нарушение углеводного обмена, активация ПОЛ, угнетение иммунитета, хроническое воспаление). В свою очередь, активация всех вышеперечисленных процессов способна приводить к патологическим колебаниям активности ферментов КП, что замкнет порочный круг.

Конечно, многое во всех этих взаимосвязях остается неизученным, однако, без сомнения, можно заявить, что углубленное исследование колебаний метаболизма TRP ускорит понимание патогенеза и течения СД и его осложнений.

Кинурениновый путь преобразования TRP выполняет несколько важных функций в организме, и усилия в области изучения его звеньев постепенно выявляют сложные взаимоотношения между метаболическими нарушениями обмена триптофана, сахарным диабетом и сосудистыми осложнениями. И хотя еще многие вопросы остаются неизученными, в представленном обзоре литературы уже намечены некоторые патогенетические взаимосвязи.

Информация о финансировании. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Благодарим к.м.н. Аникину Ларису Петровну за помощь в дискуссионном обсуждении, научном редактировании статьи.

Участие авторов.

Фефелова Е.В. – 20% (разработка концепции, сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Саклакова О.А. – 19% (разработка концепции, сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Максименя М.В. – 18% (сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Коцюржинская Н.Н. – 15% (сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).
 Караваева Т.М. – 15% (сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование).
 Терешков П.П. – 13% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Badawy A.A. Kynurenine pathway and human systems. *Exp. Gerontol.* 2020. 129. 110770. DOI10.1016/j.exger.2019.110770.
2. Sas K., Szabo E., Vecsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. *Molecules.* 2018. 23. 19. DOI10.3390/molecules23010191.
3. Kiluk M., Lewkowicz J., Pawlak D., Tankiewicz-Kwedlo A. Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk-Review. *J Clin Med.* 2021. 10(11). 2484. DOI 10.3390/jcm10112484.
4. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? *Cells.* 2023. 12(3). 460. DOI 10.3390/cells12030460.
5. Gáspár R., Halmi D., Demján V. et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol.* 2022. 12. 768560. DOI 10.3389/fimmu.2021.768560.
6. Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019. 22. 82-90. DOI10.1097/MCO.0000000000000529.
7. Ala M., Eftekhari S.P. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. *Int J Tryptophan Res.* 2022. 15. 11786469221096643. DOI 10.1177/11786469221096643.
8. Moffett J.R., Arun P., Puthillathu N. et al. QUINolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD⁺ Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2020. 11. 31. DOI 10.3389/fimmu.2020.00031.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020. 23(1S). 42-114. DOI 10.14341/DM12505.
10. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P. et al. Tryptophan Metabolism in Inflammaging: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front. Immunol.* 2019. 10. DOI10.3389/fimmu.2019.02565.
11. Ramprasath T., Han Y.M., Zhang D. et al. Tryptophan Catabolism and Inflammation: A Novel Therapeutic Target For Aortic Diseases. *Front Immunol.* 2021. 12. 731701. DOI 10.3389/fimmu.2021.731701.
12. Anquetil F., Mondanelli G., Gonzalez N. et al. Loss of IDO1 Expression From Human Pancreatic β -Cells Precedes Their Destruction During the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2018. 67. 1858-1866. DOI10.2337/db17-1281.
13. Hughes T.D., Güner O.F., Iradukunda E.C. et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022. 27(1). 273. DOI 10.3390/molecules27010273.
14. Мейрамов Г.Г., Конерт К.Д., Мейрамова А.Г. О диабетогенном действии ксантуреновой кислоты. *Проблемы Эндокринологии.* 2001. 47(1). 39-44. DOI 10.14341/probl11316.
15. Thirumara-Rajamani K., Li P., Escobar Galvis M.L. et al. Is the Enzyme ACMSD a Novel Therapeutic Target in Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis.* 2017. 7(4). 577-587. DOI 10.3233/JPD-171240.
16. Pelcl T., Skřha J., Prazny M. et al. Diabetes, Cardiovascular Disorders and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Body Burden in Czech Patients 50 Years After the Intoxication. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018. 123. 356-359. DOI10.1111/bcpt.13013.
17. Tanabe A., Egashira Y., Fukuoka S. et al. Expression of rat hepatic 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase is affected by a high protein diet and by streptozotocin-induced diabetes. *J Nutr.* 2002. 132(6). 1153-9. DOI 10.1093/jn/132.6.1153.

18. Sinclair L.V., Neyens D., Ramsay G. et al. Single cell analysis of kynurenine and System L amino acid transport in T cells. *Nat. Commun.* 2018. 9. DOI10.1038/s41467-018-04366-7.
19. Muzik O., Burghardt P., Yi Z. et al. Successful metformin treatment of insulin resistance is associated with down-regulation of the kynurenine pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 488. 29-32. DOI10.1016/j.bbrc.2017.04.155.
20. O’Kell A.L., Wasserfall C., Guingab-Cagmat J. et al. Targeted metabolomic analysis identifies increased serum levels of GABA and branched chain amino acids in canine diabetes. *Metabolomics.* 2021. 17. 1-13. DOI 10.1007/s11306-021-01850-y.
21. Oxenkrug G.F. Increased Plasma Levels of Xanthurenic and Kynurenic Acids in Type 2 Diabetes. *MolNeurobiol.* 2015. 52(2). 805-810. DOI 10.1007/s12035-015-9232-0.
22. Munipally P.K., Agraharm S.G., Valavala V.K. et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2011. 117. 254-258. DOI10.3109/13813455.2011.623705.
23. Debnath S., Velagapudi C., Redus L. et al. Tryptophan Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int. J. Tryptophan Res.* 2017. 10. 1178646917694600. DOI 10.1177/1178646917694600.
24. Wang Q., Ding Y., Song P. et al. Tryptophan-Derived 3-Hydroxyanthranilic Acid Contributes to Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Mice In Vivo. *Circulation.* 2017. 136. 2271-83. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030972.
25. Kotlinska-Hasiec E., Nowicka-Stazka P., Parada-Turska J. et al. Plasma Kynurenic Acid Concentration in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Effect of Anaesthesia. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. 63. 129-137. DOI 10.1007/s00005-014-0312-z.
26. Liu J.J., Raynal S., Bailbe D. et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in the pancreatic islet cells. Activation by cytokines and glucolipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. 1852. 980-991. DOI10.1016/j.bbdis.2015.02.001.
27. Marszalek-Grabska M., Walczak K., Gawel K. et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol. Ther.* 2021. 225. 107845. DOI 10.1016/j.pharmthera.2021.107845.
28. Yamamoto T., Hatabayashi K., Arita M, et al. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor maintains the undifferentiated state of human embryonic stem cells. *Sci. Signal.* 2019. 12. eaaw3306. DOI10.1126/scisignal.aaw3306.
29. Biljes D., Hammerschmidt-Kamper C., Kadow S. et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EXCLI J.* 2015. 14. 1153-1163. DOI10.17179/excli2015-638.
30. Dabir P., Marinic T.E., Krukovets I. et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Is Activated by Glucose and Regulates the Thrombospondin-1 Gene Promoter in Endothelial Cells. *Circ. Res.* 2008. 102. 1558-1565. DOI10.1161/CIRCRESAHA.108.176990.
31. Wang Y., Liu H., McKenzie G. et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 2010. 16. 279-285. DOI10.1038/nm.2092.
32. Sakakibara K., Feng G.G., Li J. et al. Kynurenine causes vasodilation and hypotension induced by activation of KCNQ-encoded voltage-dependent K(+) channels. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. 129. 31-37. DOI10.1016/j.jphs.2015.07.042.
33. Ortega D.R., Muñoz P.E.U., Ayala T.B. et al. On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine: An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. *Antioxidants.* 2021. 11. 31. DOI 10.3390/antiox11010031.
34. Kaiser H., Parker E., Hamrick M.W. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: Implications for aging and healthspan. *Exp. Gerontol.* 2020. 130. 110797. DOI 10.1016/j.exger.2019.110797.
35. Zhen D., Liu J., Zhang X.D., Song Z. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. 13. 847611. DOI 10.3389/fendo.2022.847611.

36. Jung T.W., Park J., Sun J.L. et al. Administration of Kynurenic Acid Reduces Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2020. 518. 110928. DOI 10.1016/j.mce.2020.110928.
37. Agudelo L.Z., Ferreira D.M.S., Cervenka I. et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab.* 2018. 27(2). 378-392.e5. DOI10.1016/j.cmet.2018.01.004.
38. Pyun D.H., Kim T.J., Kim M.J. et al. Endogenous Metabolite, Kynurenic Acid, Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/autophagy- and AMPK/ORP150-Mediated Signaling. *J Cell Physiol.* 2021. 236(7). 4902-12. DOI 10.1002/jcp.30199.
39. Stone T.W., Stoy N., Darlington L.G. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013. 34(2). 136-43. DOI 10.1016/j.tips.2012.09.006.
40. Wang L., Cheng B., Ju Q., Sun B.K. AhR Regulates Peptidoglycan-Induced Inflammatory Gene Expression in Human Keratinocytes. *J Innate Immun.* 2022. 14(2). 124-134. DOI 10.1159/000517627.
41. Cole J.E., Astola N., Cribbs A.P. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112. 13033-13038. DOI 10.1073/pnas.1517820112.
42. Jamshed L., Debnath A., Jamshed S. et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(11). 6300. DOI 10.3390/ijms23116300.
43. Goldstein L.E., Leopold M.C., Huang X. et al. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry.* 2000. 39(24). 7266-75. DOI 10.1021/bi992997s.
44. Fazio F., Carrizzo A., Lionetto L. et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? *Front Pharmacol.* 2017. 8. 214. DOI 10.3389/fphar.2017.00214.
45. Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T. et al. Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to QUINolinic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016. 131. 175-182. DOI10.1016/j.jpba.2016.08.024.
46. Chen T., Zheng X., Ma X. et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2016. 11. e0162192. DOI 10.1371/journal.pone.0162192.
47. Литвинов Р.А., Гонтарева А.В., Усмьянова Л.Э., Клименко Д.Р. Влияние некоторых D-металлов на образование конечных продуктов гликирования, агрегацию и амилоидную трансформацию альбумина в реакции гликирования. *Фармация и фармакология.* 2021. 9(4):306-317. DOI.10.19163/2307-9266-2021-9-4-306-317

References:

1. Badawy A.A. Kynurenine pathway and human systems. *Exp. Gerontol.* 2020. 129. 110770. DOI10.1016/j.exger.2019.110770.
2. Sas K., Szabo E., Vecsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. *Molecules.* 2018. 23. 19. DOI10.3390/molecules23010191.
3. Kiluk M., Lewkowicz J., Pawlak D., Tankiewicz-Kwedlo A. Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk-Review. *J Clin Med.* 2021. 10(11). 2484. DOI 10.3390/jcm10112484.
4. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novel Pharmacological Target? *Cells.* 2023. 12(3). 460. DOI 10.3390/cells12030460.
5. Gáspár R., Halmi D., Demján V. et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol.* 2022. 12. 768560. DOI 10.3389/fimmu.2021.768560.
6. Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019. 22. 82-90. DOI10.1097/MCO.0000000000000529.

7. Ala M., Eftekhari S.P. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. *Int J Tryptophan Res.* 2022. 15. 11786469221096643. DOI 10.1177/11786469221096643.
8. Moffett J.R., Arun P., Puthillathu N. et al. QUINolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD⁺ Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2020. 11. 31. DOI 10.3389/fimmu.2020.00031.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. et al. Type 1 diabetes in adults. *Sakharnyy diabet.* 2020. 23(1S). 42-114. DOI 10.14341/DM12505. in Russian.
10. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P. et al. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front. Immunol.* 2019. 10. DOI10.3389/fimmu.2019.02565.
11. Ramprasath T., Han Y.M., Zhang D. et al. Tryptophan Catabolism and Inflammation: A Novel Therapeutic Target For Aortic Diseases. *Front Immunol.* 2021. 12. 731701. DOI 10.3389/fimmu.2021.731701.
12. Anquetil F., Mondanelli G., Gonzalez N. et al. Loss of IDO1 Expression From Human Pancreatic β -Cells Precedes Their Destruction During the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2018. 67. 1858-1866. DOI10.2337/db17-1281.
13. Hughes T.D., Güner O.F., Iradukunda E.C. et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022. 27(1). 273. DOI 10.3390/molecules27010273.
14. Meyramov G.G., Konert K.D., Meyramova A.G. On the diabetogenic action of xanthurenic acid. *Problemy Endokrinologii.* 2001. 47(1). 39-44. DOI 10.14341/probl11316. in Russian.
15. Thirtamara-Rajamani K., Li P., Escobar Galvis M.L. et al. Is the Enzyme ACMSD a Novel Therapeutic Target in Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis.* 2017. 7(4). 577-587. DOI 10.3233/JPD-171240.
16. Pelcl T., Skrha J., Prazny M. et al. Diabetes, Cardiovascular Disorders and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Body Burden in Czech Patients 50 Years After the Intoxication. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018. 123. 356-359. DOI10.1111/bcpt.13013.
17. Tanabe A., Egashira Y., Fukuoka S. et al. Expression of rat hepatic 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase is affected by a high protein diet and by streptozotocin-induced diabetes. *J Nutr.* 2002. 132(6). 1153-9. DOI 10.1093/jn/132.6.1153.
18. Sinclair L.V., Neyens D., Ramsay G. et al. Single cell analysis of kynurenine and System L amino acid transport in T cells. *Nat. Commun.* 2018. 9. DOI10.1038/s41467-018-04366-7.
19. Muzik O., Burghardt P., Yi Z. et al. Successful metformin treatment of insulin resistance is associated with down-regulation of the kynurenine pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 488. 29-32. DOI10.1016/j.bbrc.2017.04.155.
20. O'Kell A.L., Wasserfall C., Guingab-Cagmat J. et al. Targeted metabolomic analysis identifies increased serum levels of GABA and branched chain amino acids in canine diabetes. *Metabolomics.* 2021. 17. 1-13. DOI 10.1007/s11306-021-01850-y.
21. Oxenkrug G.F. Increased Plasma Levels of Xanthurenic and Kynurenic Acids in Type 2 Diabetes. *MolNeurobiol.* 2015. 52(2). 805-810. DOI 10.1007/s12035-015-9232-0.
22. Munipally P.K., Agraham S.G., Valavala V.K. et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2011. 117. 254-258. DOI10.3109/13813455.2011.623705.
23. Debnath S., Velagapudi C., Redus L. et al. Tryptophan Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int. J. Tryptophan Res.* 2017. 10. 1178646917694600. DOI 10.1177/1178646917694600.
24. Wang Q., Ding Y., Song P. et al. Tryptophan-Derived 3-Hydroxyanthranilic Acid Contributes to Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Mice In Vivo. *Circulation.* 2017. 136. 2271-83. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030972.
25. Kotlinska-Hasiec E., Nowicka-Stazka P., Parada-Turska J. et al. Plasma Kynurenic Acid Concentration in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Effect of Anaesthesia. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. 63. 129-137. DOI 10.1007/s00005-014-0312-z.

26. Liu J.J., Raynal S., Bailbe D. et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in the pancreatic islet cells. Activation by cytokines and glucolipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. 1852. 980-991. DOI10.1016/j.bbadis.2015.02.001.
27. Marszalek-Grabska M., Walczak K., Gawel K. et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol. Ther.* 2021. 225. 107845. DOI 10.1016/j.pharmthera.2021.107845.
28. Yamamoto T., Hatabayashi K., Arita M, et al. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor maintains the undifferentiated state of human embryonic stem cells. *Sci. Signal*. 2019. 12. eaaw3306. DOI10.1126/scisignal.aaw3306.
29. Biljes D., Hammerschmidt-Kamper C., Kadow S. et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EXCLI J.* 2015. 14. 1153-1163. DOI10.17179/excli2015-638.
30. Dabir P., Marinic T.E., Krukovets I. et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Is Activated by Glucose and Regulates the Thrombospondin-1 Gene Promoter in Endothelial Cells. *Circ. Res.* 2008. 102. 1558-1565. DOI10.1161/CIRCRESAHA.108.176990.
31. Wang Y., Liu H., McKenzie G. et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 2010. 16. 279-285. DOI10.1038/nm.2092.
32. Sakakibara K., Feng G.G., Li J. et al. Kynurenine causes vasodilation and hypotension induced by activation of KCNQ-encoded voltage-dependent K(+) channels. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. 129. 31-37. DOI10.1016/j.jphs.2015.07.042.
33. Ortega D.R., Muñoz P.E.U., Ayala T.B. et al. On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine: An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. *Antioxidants*. 2021. 11. 31. DOI 10.3390/antiox11010031.
34. Kaiser H., Parker E., Hamrick M.W. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: Implications for aging and healthspan. *Exp. Gerontol.* 2020. 130. 110797. DOI 10.1016/j.exger.2019.110797.
35. Zhen D., Liu J., Zhang X.D., Song Z. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. 13. 847611. DOI 10.3389/fendo.2022.847611.
36. Jung T.W., Park J., Sun J.L. et al. Administration of Kynurenic Acid Reduces Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2020. 518. 110928. DOI 10.1016/j.mce.2020.110928.
37. Agudelo L.Z., Ferreira D.M.S., Cervenka I. et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab.* 2018. 27(2). 378-392.e5. DOI10.1016/j.cmet.2018.01.004.
38. Pyun D.H., Kim T.J., Kim M.J. et al. Endogenous Metabolite, Kynurenic Acid, Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/autophagy- and AMPK/ORP150-Mediated Signaling. *J Cell Physiol*. 2021. 236(7). 4902-12. DOI 10.1002/jcp.30199.
39. Stone T.W., Stoy N., Darlington L.G. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013. 34(2). 136-43. DOI 10.1016/j.tips.2012.09.006.
40. Wang L., Cheng B., Ju Q., Sun B.K. AhR Regulates Peptidoglycan-Induced Inflammatory Gene Expression in Human Keratinocytes. *J Innate Immun.* 2022. 14(2). 124-134. DOI 10.1159/000517627.
41. Cole J.E., Astola N., Cribbs A.P. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. 112. 13033-13038. DOI 10.1073/pnas.1517820112.
42. Jamshed L., Debnath A., Jamshed S. et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(11). 6300. DOI 10.3390/ijms23116300.
43. Goldstein L.E., Leopold M.C., Huang X. et al. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry*. 2000. 39(24). 7266-75. DOI 10.1021/bi992997s.

44. Fazio F., Carrizzo A., Lionetto L. et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? *Front Pharmacol.* 2017. 8. 214. DOI 10.3389/fphar.2017.00214.
45. Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T. et al. Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to QUINolinic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016. 131. 175-182. DOI 10.1016/j.jpba.2016.08.024.
46. Chen T., Zheng X., Ma X. et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2016. 11. e0162192. DOI 10.1371/journal.pone.0162192.
47. Litvinov R.A., Gontareva A.V., Usmianova L.E., Klimenko D.R. The effect of some D-metals on the formation of glycation end products, aggregation and amyloid transformation of albumin in glycation reactions. *Farmatsiya i farmakologiya.* 2021. 9(4):306-317. DOI.10.19163/2307-9266-2021-9-4-306-317

Сокращения: TRP – триптофан, 5-HTP – 5-гидрокситриптофан, 5-HT – 5-гидрокситриптамиин (серотонин), 5-HIAA – 5-гидроксииндолуксусная кислота, MEL – мелатонин, NFK – N-формилкинуренин, KYN – кинуренин, KYNA – кинуреновая кислота, 3-НК – 3-гидроксикинуренин, XAN – ксантуреновая кислота, ANA – антраниловая кислота, 3-НАА – 3-гидроксиантраниловая кислота, ACMS – 2-амино-3-карбоксимуконат семиальдегид, PIC – пиколиновая кислота, QUIN – хинолиновая кислота, NAD – никотинамидадениндинуклеотид; TH – триптофангидроксилаза, IDO – индоламин 2,3-диоксигеназа, TDO – триптофан 2,3-диоксигеназа, AADC – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, AFM – арилформамидаза, КАТ – кинуренин аминотрансфераза, КМО – кинуренин 3-монооксигеназа, НААО – 3-гидроксиантранилат диоксигеназа, QPRT – хинолинат фосфорибозилтрансфераза.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Альтшулер Н. Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Аникьева Е.А., Попугаев К.А. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	1
Антонова И.В., Понкрашина Л.П. СТРУКТУРА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ В СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ.....	20
Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Витковский Ю.А. СОДЕРЖАНИЕ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ Р-СЕЛЕКТИНА, PSGL-1 И ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА.....	26
Дац А.В., Дац Л.С. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ.....	39
Деревцова С.Н., Романенко А.А., Колтунов В.М., Медведева Н.Н. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ.....	48
Ильина Н.А., Слепцова С.С., Климова Т.М., Слепцов С.С., Бугаева Т.Т. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ).....	56
Каретникова В. М., Петрунько И. Л. ВКЛАД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОКАЗАТЕЛИ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.....	64
Мацеха Е.П., Каюкова Е.В., Кряжева О.И., Степанова Н.В., Матвеева О.А. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ.....	72
Нагаев А.И., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	82
Панова М.С., Панченко А.С., Мудров В.А. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	89
Пузырева Л.В., Фролова Е.В., Исаева Т.А., Ситникова С.В., Толох И.М., Балабохина М.В., Мусин М.А., Ткачук К.О. ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	103
Саъдулаев Д.Ш., Гурская О.Е., Фатеев И.В., Цыган В.Н., Барсукова И.М., Дубикайтис П.А., Лемещенко А.В., Макаров А.Б. ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ЭТИОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ И ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИЕМИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ.....	110
Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Чулаков К.В. ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАСЧЕТНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	119

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА.....	131
---	-----

Медведева А.С., Щербак В.А. РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ.....	141
Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Покоева З.А., Витковский Ю.А. РИАНОДИНОВЫЕ КАНАЛЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ РОЛЬ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ.....	151
Старостина В.И., Гильманов А.Ж. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛИМЕНТАРНО-ТОКСИЧЕСКОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МИОГЛОБИНУРИИ С НЕКОТОРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	159
Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., Коцюржинская Н.Н., Караваева Т.М., Терешков П.П. МЕТАБОЛИТЫ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	173