

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

3
2022



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2022_3_1

УДК 616.33-002-053.2 (571.55)

Щербак В.А.

СИНДРОМ ДИСПЕПСИИ У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

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

Цель. Изучить причины и распространенность симптомов синдрома диспепсии (СД) у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 550 детей жителей Забайкальского края в возрасте 8-15 лет с СД. Исследование проведено в 2 этапа. Сначала были обследованы все больные с СД. Затем более подробно обследованы пациенты с функциональной диспепсией (ФД). Диагностика ФД основывалась на Римских критериях IV пересмотра. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполнена 156 детям. Антитела к *Helicobacter pylori* (HP) IgM исследованы ИФА-методом в сыворотке крови.

Результаты. У девочек СД была более распространена, чем у мальчиков. СД чаще встречалась в возрастной группе 12-15 лет. Органические причины СД выявлены у 144 больных (26,2% случаев). ФД была у 406 (73,8% случаев). Этнических различий в распространенности HP-инфекции выявлено не было. У пациентов с более длительным течением симптомов HP выявлялся чаще. Инфицирование HP чаще возникало у пациентов с ранним искусственным вскармливанием, наследственной предрасположенностью к гастриту и/или язвенной болезни. Одной из возможных причин развития ФД была инфекция HP. У пациентов с семейным анамнезом гастрита или язвенной болезни HP-инфекция встречалась в 72,9% случаев.

Заключение. В Забайкальском крае функциональные причины СД распространены больше, чем органические. Возможными причинами ФД были аллергия, раннее искусственное вскармливание и наследственная отягощенность по гастриту и/или язвенной болезни. Антитела к HP обнаружены у 57% больных. Наиболее распространенным симптомом у больных, инфицированных HP, было чувство жжения в эпигастрии, вызывающее беспокойство.

Ключевые слова: синдром диспепсии, функциональная диспепсия, дети, Римские критерии IV, *Helicobacter pylori*.

Shcherbak V.A.

SYNDROME OF DYSPEPSIA IN CHILDREN OF THE TRANSBAIKAL TERRITORY

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

Objective. To study the causes and prevalence of symptoms of the syndrome of dyspepsia (SD) in children.

Materials and Methods. The study involved 550 children of the Transbaikal Territory aged 8-15 years with SD. The study was conducted in 2 stages. First, all patients with SD were examined. Then, patients with functional dyspepsia (FD) had a complete examination. Diagnostics of FD was based on the Rome IV criteria. Upper gastrointestinal endoscopy was made in 156 children. *Helicobacter pylori* (HP) IgM antibodies were detected by ELISA test in the serum.

Results. The organic causes of SD were found in 144 patients (26.2% cases). FD was found in 406 (73.8%) cases. SD occurred more often in girls than in boys. SD was more widespread in the age group of 12-15. There were no ethnic differences in the prevalence of HP infection. The patients with longer duration of symptoms had HP infection more often. HP infection more often occurred in patients with early bottle feeding and family gastritis or ulcer history. One of the possible causes was HP infection. Patients with family history of gastritis or ulcer had HP infection in 72.9% cases.

Conclusion. In the Transbaikal Territory functional causes of SD were more widespread than organic ones. Probable causes of the FD were considered to be allergy, early bottle feeding and family gastritis / ulcer history. Antibodies to HP were found in 57% patients. The most widespread symptom in patients, infected with HP, was bothersome epigastric burning.

Key words: syndrome of dyspepsia, functional dyspepsia, bothersome epigastric burning, children, Rome IV criteria, *Helicobacter pylori*.

Relevance. The Rome IV criteria of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) have changed some previous Rome III recommendations. The Rome III criteria emphasize that there should be “no evidence” for organic disease, which may have prompted a focus on testing [1]. In the Rome IV criteria, the phrase “no evidence of an inflammatory, anatomic, metabolic, or neoplastic process that explains the subject’s symptoms” has been removed from the diagnostic criteria. Instead, it includes the statement that “after appropriate medical evaluation, the symptoms cannot be attributed to another medical condition” [2]. This change permits selective or no testing to support a positive diagnosis of FGIDs. It has been also pointed out that FGIDs can coexist with other medical conditions.

The Rome IV criteria provide symptom-based guidelines by which child and adolescent FGIDs can be diagnosed. Previous Rome III criteria were based mostly on a medical consensus, as research in child/adolescent FGIDs was still largely lacking. An expanded evidence base from the last 10 years provides the basis for many of the recommendations of the child/adolescent committee for the Rome IV [3]. For disorders still lacking scientific data, the committee used clinical experience and consensus among the committee members.

The Rome IV FGIDs for children and adolescents are as follows:

H1. Functional nausea and vomiting disorders:

H1a. Cyclic vomiting syndrome;

H1b. Functional nausea and functional vomiting;

H1c. Rumination syndrome;

H1d. Aerophagia.

H2. Functional abdominal pain disorders:

H2a. Functional dyspepsia;

H2b. Irritable bowel syndrome;

H2c. Abdominal migraine;

H2d. Functional abdominal pain not otherwise specified.

H3. Functional defecation disorders:

H3a. Functional constipation;

H3b. Non-retentive fecal incontinence.

The pathology of the gastro-duodenal zone consists of two main groups of diseases: functional and organic. In both groups there are clinical symptoms of dyspepsia (uninvestigated dyspepsia). The multifactorial causes of dyspepsia are proved. HP is considered as one of the main causes of gastrointestinal diseases [4, 5]. One of the most controversial issues is the role of HP in the development of syndrome of dyspepsia (SD). It should be noted that most studies do not confirm the relationship between HP and dyspepsia [6, 7]. At the same time, according to the other scientists, eradication of the bacteria significantly reduces dyspeptic symptoms [8].

Objective. To study the causes and the prevalence of symptoms of SD in children.

Materials and Methods. The Transbaikal Territory is located in the eastern part of Siberia. Its administrative center is Chita. It borders with Mongolia and China. Time zone is GMT +9. The area of the territory is 431,892 km². The population is 1 043 467 inhabitants. The population density is about 2.42 people / km².

The study involved 550 residents of the Transbaikal Territory with SD. The patients were examined in the Chita Regional Children’s Hospital. The study was conducted in 2 stages. First, all the patients with SD had a routine medical examination. Then, patients with functional dyspepsia (FD) underwent a more detailed examination. Anamnestic and clinical signs were examined. Diagnostics of FD was made by the Rome IV criteria [2]. Upper gastrointestinal endoscopy was made in 156 children. Organic diseases were found in 144 (92.3%) patients during endoscopy.

Inclusion criteria were as follows: age range 8-15 years, epigastric pain syndrome or postprandial distress syndrome present for at least last 3 months with the onset of at least 6 months before diagnosing.

Exclusion criteria were as follows: bleeding, family cancer history, palpable abdominal mass or lymphadenopathy, anemia, leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate.

HP IgM antibodies were examined by ELISA test in the serum. For the ELISA we used the following equipment: shaker-thermostat Elmi ST-3 (made in Latvia), automatic washer Atlantis 4 (the UK), Immunoassay Analyzer Awareness Technology (the USA). Informed consent was taken in all patients. Statistical processing was carried out using the program Statistica-10 (the USA). Statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results.

1. Syndrome of dyspepsia

SD may be caused by organic and functional disorders. At first, we studied all patients with SD. According to the opinion of the authors of the Roman IV Foundation [2], from an etiological viewpoint, patients with dyspeptic symptoms can be subdivided into 2 main categories:

1. Those with an organic, systemic, or metabolic cause for the symptoms that can be identified by traditional diagnostic procedures where, if the disease improves or is eliminated, symptoms also improve or resolve (eg, peptic ulcer disease, malignancy, pancreaticobiliary disease, endocrine disorders, or medication use) and is described by the term “secondary dyspepsia”. HP-associated dyspepsia is diagnosed in a subset of dyspepsia patients whose symptoms are treated by HP eradication.
2. Those in whom no identifiable explanation for the symptoms can be identified by traditional diagnostic procedures that are exemplified under the umbrella term “functional dyspepsia” [9].

In our study the organic causes of SD (figure 1) were found in 144 patients (26.2%). FD was found in 406 (73.8%) cases.

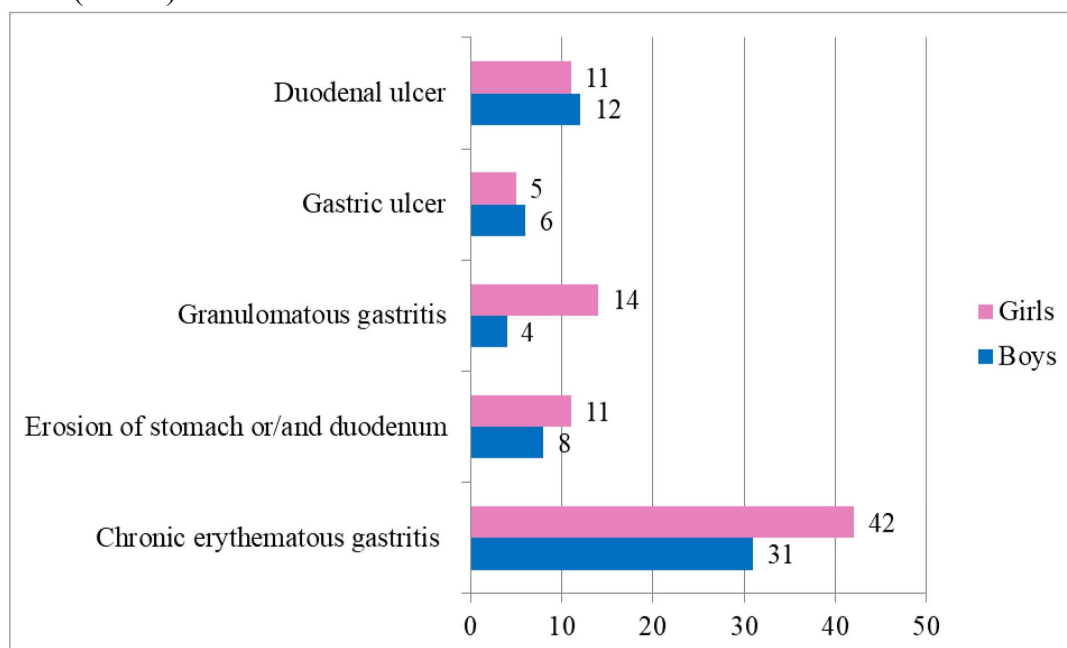


Figure 1. Organic causes of syndrome of dyspepsia.

Antibodies to HP were found in 313 (57%) patients. Antibodies to HP among Caucasoid population were found in 56.8% (289 children out of 524) and among the Mongoloids – in 57.9% (15 children out of 26). There were no ethnic differences of the HP prevalence ($p > 0.05$).

In our study SD was more widespread in girls than in boys (figure 2). All cases, either functional or organic, prevailed in girls. We assume that this is due to the more mobile and changeable nervous system of girls than boys, because these disorders are commonly associated with dysfunction of the brain-gut axis interaction [2].

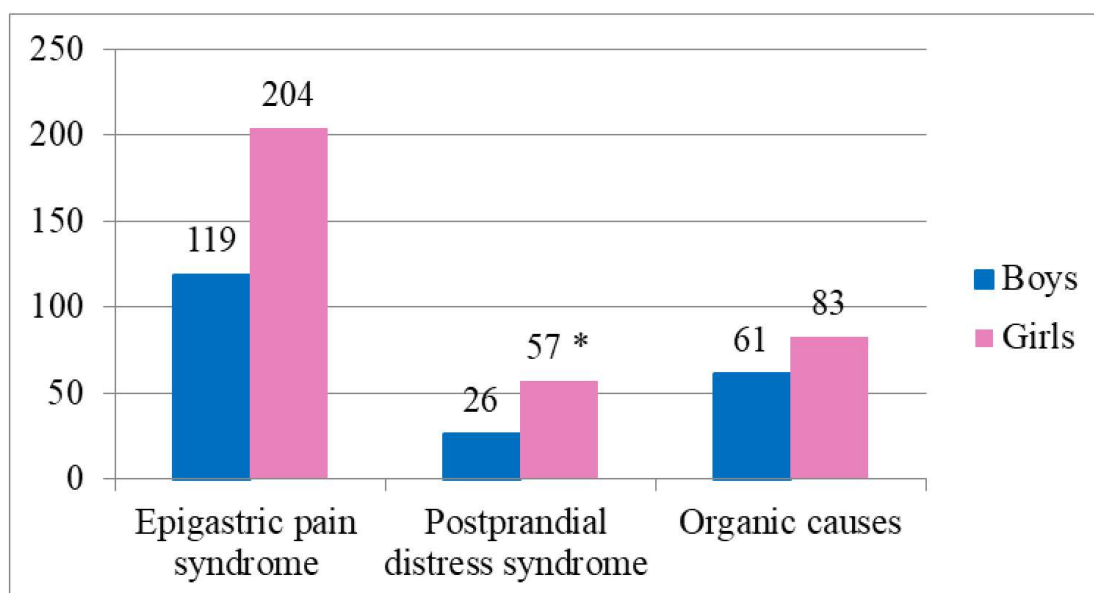


Figure 2. Syndrome of dyspepsia rate depending on the sex.

Note: * statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion ($p < 0.05$).

There were no differences of HP infection incidence in FD, but they were among the organic causes (figure 3).

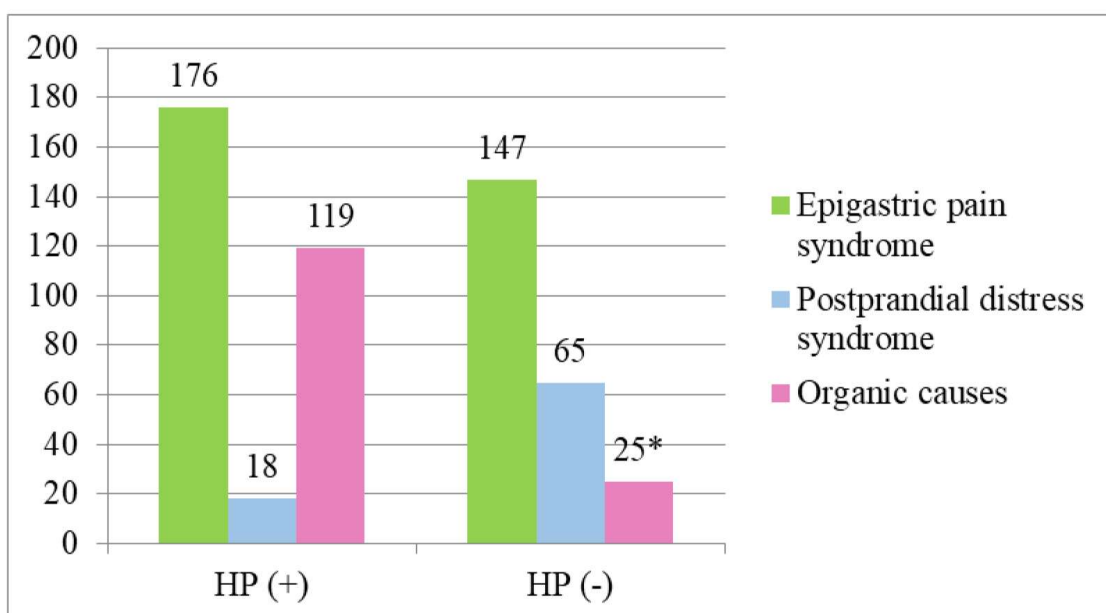


Figure 3. Helicobacter pylori infection prevalence in children with syndrome of dyspepsia.

Note: * statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion ($p < 0.05$).

SD was more widespread at the age of 12-15 (figure 4).

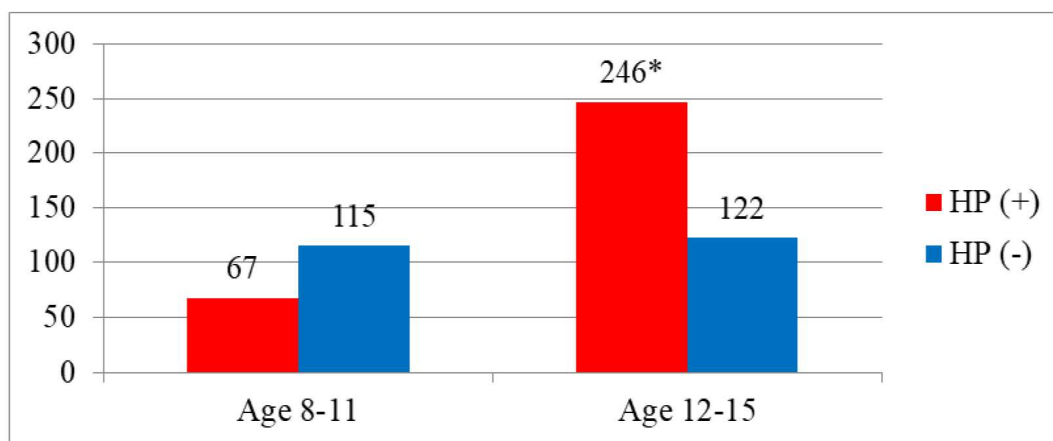


Figure 4. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with the syndrome of dyspepsia depending on the age.

Note: * statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion ($p < 0.05$).

Thus, the organic causes of SD were found in 26.2% cases. FD was found in 73.8% cases. SD was more widespread in girls than in boys. SD was more widespread in the age group of 12-15. There were no ethnic differences in the prevalence of HP infection.

2. Functional dyspepsia.

Then we studied patients with FD only. FD is designated as H2a in the Rome IV FGIDs classification. FD is a medical condition that significantly has an impact on the usual activities of a patient and is characterized by one or more of the following symptoms: postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, and epigastric burning that remain unexplained after a routine clinical evaluation.

According to the Rome IV, diagnostic criteria for FD must include one or more of the following bothersome symptoms occurring for at least 4 days per month:

1. Postprandial fullness;
2. Early satiation;
3. Epigastric pain or burning not associated with defecation;
4. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition.

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis.

Within FD, the following subtypes are now adopted [10]:

1. Postprandial distress syndrome including bothersome postprandial fullness or early satiation that prevents finishing a regular meal. Supportive features include upper abdominal bloating, postprandial nausea, or excessive belching.
2. Epigastric pain syndrome, which includes all of the following: bothersome (severe enough to interfere with normal activities) pain or burning localized to the epigastrium. The pain is not generalized or localized to other abdominal or chest regions and is not relieved by defecation or passage of flatus. Supportive criteria can include burning quality of the pain but without a retrosternal component and the pain is commonly induced or relieved by ingestion of a meal but may occur while fasting.

In our study the patients with longer duration of symptoms had more often HP infection (Table 1).

Table 1

The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with Functional Dyspepsia depending on duration of symptoms with the onset at least 6 months before diagnosis

Sign	Variants of FD			
	Epigastric pain syndrome		Postprandial distress syndrome	
	Patients n=323	HP (+)	Patients n=83	HP (+)
1. 3-6 months n=163	141	63 (44.7%)	22	6 (27.3%)
2. 6-12 months n=97	92	59* (64.1%)	5	3* (60.0%)
3. More than 12 months n=146	90	75* (83.3%)	56	34* (60.7%)
Total n=406	323	197 (61.0%)	83	43 (51.8%)

Note: * statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion.

Then we divided all the patients with different variants of FD according to their main symptoms. HP (+) patients with bothersome epigastric burning occurred in 77%, patients without HP - in 23% cases (table 2).

Table 2

The prevalence of symptoms in children with Functional Dyspepsia depending on *Helicobacter pylori* infection

Sign	n	Variants of FD			
		Epigastric pain syndrome n=323		Postprandial distress syndrome n=83	
		Bothersome epigastric pain n=221	Bothersome epigastric burning n=102	Bothersome postprandial fullness n=43	Bothersome early satiation n=40
HP (+)	280	145 (66%)	79* (77%)	31 (72%)	25 (63%)
HP (-)	126	76 (34%)	23 (23%)	12 (28%)	15 (37%)

Note: * statistical significance was evaluated by χ^2 Pearson criterion ($p < 0.05$).

HP infection was more often found in patients who had early bottle feeding and family gastritis or ulcer history. Patients with family history of gastritis or ulcer had HP infection in 72.9% cases (table 3).

Table 3

Probable causes of Functional Dyspepsia

Causes	n (%)
Allergy	231 (56.9%)
Giardiasis	94 (23.2%)
Viral gastroenteritis	126 (31.0%)
Parasites	132 (32.5%)
Early bottle feeding	247 (60.8%)
Family gastritis or ulcer history	296 (72.9%)
HP (+)	280 (69.0%)

Note: some children had a combination of causes, what's why the total percentage was more than 100.

Thus, the patients with longer duration of FD symptoms had HP infection more often. HP infection more often occurred in patients with early bottle feeding and family gastritis or ulcer history. One of the possible causes of FD was HP infection.

Discussion.

FD is a worldwide problem with a pooled prevalence of 13.5%. There are certain predisposing factors and pathophysiological mechanisms including stressful events, child maltreatment, visceral hypersensitivity, altered gastrointestinal motility and change in intestinal microbiota. It is possible that the environmental risk factors intricately interact with genes through epigenetic mechanisms to contribute to the pathophysiology. The diagnosis mainly depends on clinical evaluation. Commonly used pharmacological interventions do not play a major role in relieving symptoms. Centrally directed, nonpharmacological interventions such as hypnotherapy and cognitive behavioral therapy have shown both short and long term efficacy in relieving pain in children with FD. However, these interventions are time consuming and need specially trained staff and are, therefore, not currently available at primary level care. Clinicians and researchers should join hands in searching for more pragmatic and effective therapeutic methods to improve overall care of children with FD [11, 12]. Children with a FGID have a lower quality of life than healthy ones [13].

Prevalence of HP infection in children with the SD in the Transbaikal Territory was not significantly different from other regions of Russia [14, 15]. According to the 7th statement of the Kyoto consensus (2015), HP may be a cause of dyspepsia symptoms in patients. According to the 8th statement of the Consensus, *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia should be considered as a special form of the disease [5].

We found that allergy might be one of the frequent causes of FD. Our results corresponded to those of the Australian study, where duodenal eosinophil infiltration in children with FD had been reported [16].

There are no adequately sized, double blind, placebo-controlled pediatric studies of FD treatment [10]. That's why there exist difficulties treating children. Following an appropriate diet is one of the main factors in managing functional dyspepsia [17]. Foods aggravating symptoms (e.g., caffeine containing, spicy, fatty) and nonsteroidal anti-inflammatory agents were avoided. Psychological factors that could contribute to the severity of the problem were addressed. Acid blockade with proton pump inhibitors was offered for pain predominant symptoms. Nausea, bloating, and early satiety were more difficult to treat, and prokinetics such as domperidone were offered where available. In case of HP (+) triple eradication therapy (proton pump inhibitor + amoxicillin + metronidazole) was administered for 14 days. Clarithromycin-containing regimens should be restricted to those infected with clarithromycin-susceptible strains [18]. In the Transbaikal Territory clarithromycin susceptibility profiles hadn't been properly investigated, therefore we didn't use clarithromycin-based regimes. Longitudinal studies are needed to detect whether FD persists in adults.

Conclusion. According to the data obtained, functional causes of the syndrome of dyspepsia were more widespread than organic ones in the Transbaikal Territory. Probable causes of the functional dyspepsia were considered to be allergy, early bottle feeding and family gastritis/ulcer history. Antibodies to *Helicobacter Pylori* were found in 57% patients. The most widespread symptom in patients, infected with *Helicobacter Pylori*, was bothersome epigastric burning.

References:

1. Baaleman D.F., Velasco-Benítez C.A., Méndez-Guzmán L.M., Benninga M.A., Saps M. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. *Eur J. Pediatr.* 2021. 180(7). 2297-2303. doi: 10.1007/s00431-021-04013-2.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1262-1279 doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.

3. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. J. Neurogastroenterol Motil. 2017. 23(2). 151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017. 66(1). 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015. 64. 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
6. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J., Kim S., Shen J.H., Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. World J. Gastroenterol. 2016. 22(12). 3486-95. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3486.
7. Sýkora J., Huml M., Siala K., Pomahačová R., Jehlička P., Liška J., Kuntscherová J., Schwarz J. Paediatric Rome III Criteria-Related Abdominal Pain Is Associated With *Helicobacter pylori* and Not With Calprotectin. J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016. 63(4). 417-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001172.
8. Ford A.C., Tsipotis E., Yuan Y., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. Gut. 2022. 12:gutjnl-2021-326583. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326583
9. Stanghellini V., Chan F.K.L, Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016. 150. 1380–1392. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011
10. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016. 150. 1456–1468.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
11. Rajindrajith S., Zeevenhooven J., Devanarayana N.M., Perera B.J.C., Benninga M.A. Functional abdominal pain disorders in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018. 12(4). 369-390. doi: 10.1080/17474124.2018.1438188.
12. Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015. 12(3). 59-71. doi: 10.1038/nrgastro.2015.21.
13. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. Pediatr Clin North Am. 2021. 68(6). 1237-1253. doi: 10.1016/j.pcl.2021.07.009
14. Polivanova T.V., Vshivkov V.A. *Helicobacter Pylori* and familial factors. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021. 36(S2). 186-187.
15. Vshivkov V.A., Polivanova T.V. The prevalence of CaGA *Helicobacter Pylori* in children of the Mongoloid population of Siberia. *Helicobacter*. Supplement. 2020. 25(S1). EP5.05. DOI: 10.1111/hel.12745.
16. Wauters L., Nightingale S., Talley N.J., Sulaiman B., Walker M.M. Functional dyspepsia is associated with duodenal eosinophilia in an Australian paediatric cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2017. 45(10). 1358-1364. doi: 10.1111/apt.14045.
17. Chumpitazi B.P. Update on Dietary Management of Childhood Functional Abdominal Pain Disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2018. 47(4). 715-726. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.001.
18. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranet S., Casswall T., Czinn S., Gold B.D., Guarner J., Elitsur Y., Homan M., Kalach N., Kori M., Madrazo A., Megraud F., Papadopoulou A., Rowland M. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. 64(6). 991-1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594

doi : 10.52485/19986173_2022_3_9

УДК 616– 092 : 616.1

Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Витковский Ю.А.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ RYR2, CACNA1H, CACNA1C В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Цель исследования: Изучить взаимосвязи полиморфизма генов кальциевых ионных каналов RYR2, CACNA1H, CACNA1C с гипертрофией миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Исследование проведено в группе больных эссенциальной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда, подтвержденной эхокардиографически (n=84), и больных эссенциальной гипертензией без гипертрофии миокарда (n=80). Определение SNP генов кальциевых каналов RYR2 (rs2490389), CACNA1H (rs11865472), CACNA1C (rs1006737) проводили методом ПЦР в реальном времени. Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга, χ^2 -тест, а также оценен показатель отношения шансов (OR).

Результаты. Установлено, что у больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда частота минорной аллели и генотипа TT SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2 выше, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией без эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда. Шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели T (OR=2,10[95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) и генотипа TT (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2. Аллель G и генотип GG полиморфизма G2236129A гена CACNA1H (rs11865472) встречалась чаще в группе больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда. Шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели G (OR=2,06[95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) и генотипа GG (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02], $p<0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) гена CACNA1H молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов. При этом частота минорной аллели SNP G2236129A (rs1006737) гена CACNA1C кальциевых ионных каналов в обеих группах не отличалась между собой.

Заключение. Носительство аллели T и генотипа TT SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2, аллели G и генотипа GG SNP G1134967A (rs11865472) гена CACNA1H является факторами риска развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, SNP, кальциевые ионные каналы, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда.

Bolshakova O.V., Pushkarev B.S., Pokoeva Z.A., Vitkovsky Yu.A.

CORRELATION OF GENETIC POLYMORPHISM OF CALCIUM ION CHANNELS RYR2, CACNA1H, CACNA1C WITH THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

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

Aim. The correlation of genetic polymorphism of calcium-ion channels RYR2, CACNA1H, CACNA1C with the development of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension was studied.

Methods. The study was performed in 84 patients with essential arterial hypertension with myocardial hypertrophy confirmed by echocardiography, and 80 patients with essential hypertension without myocardial hypertrophy. The detection of the SNP of calcium channel RYR2 (rs2490389), CACNA1H (rs11865472), CACNA1C (rs1006737), CACNA1 (rs11079919) genes was carried out by PCR by real-time PCR. Genotype frequencies were verified to concordance of Hardy-Weinberg equilibrium. The χ^2 -test were done, and the odds ratio (OR) are estimated.

Results. It was established that the frequency of the minor allele and the TT genotype of SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene in patients with essential hypertension with myocardial hypertrophy is higher than in patients with essential hypertension without hypertrophy. The risk of the left ventricular myocardial

hypertrophy development in patients with essential hypertension was higher in carriers of the T allele (OR=2,10[95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) and the TT genotype (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene.

The G allele and the GG genotype of the G2236129A polymorphism of the CACNA1H gene (rs11865472) were more common in the group of patients with essential hypertension and the left ventricular myocardial hypertrophy. The risk of developing myocardial hypertrophy in patients with essential arterial hypertension was higher in carriers of the G allele (OR=2,06[95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) and the GG genotype (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02], $p<0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) of the CACNA1H gene of the potentially-gated calcium channel molecule. At the same time, the frequency of the minor allele SNP G2236129A (rs1006737) of the CACNA1C gene is not differ from each other.

Conclusions. *Carrying the T allele and the TT genotype SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene, the G allele and the GG genotype SNP G1134967A (rs11865472) of the CACNA1H gene are risks for development of the left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential arterial hypertension.*

Key words: *genetic polymorphism, SNP, calcium channels, hypertension, myocardial hypertrophy.*

В настоящее время широко изучаются молекулярно-генетические основы многих заболеваний, выявление предикторов которых позволяет по-новому рассмотреть их патогенез. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенная патология среди сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что в регуляции тонуса артериальной стенки и артериального давления ключевую роль играют кальциевые каналы [1].

Кальциевые каналы являются неоднородной группой сложных белковых образований, имеющих селективность для ионов Ca^{2+} . Каналы различных групп значительно отличаются друг от друга по локализации, строению и физиологическим функциям [2, 3]. Как правило, все Ca^{2+} -каналы состоят из нескольких белковых субъединиц со своими специфическими функциями. Субъединицы каналов имеют генетическую детерминированность. Различные комбинации субъединиц формируют каналы с многообразными механизмами открытия, активации и инактивации, а также такими свойствами, как скорость и период открытия. Это обуславливает особенности физиологических функций. Изменения в генах, кодирующих структуру белковых субъединиц, могут вызывать значимые отличия в физиологии одного и того же типа каналов, что в результате может привести к патологическому состоянию.

Исследования последних лет выявили взаимосвязь SNP генов кальциевых каналов RYR3 (гена, кодирующего белок рианодиновых рецепторов 3-го типа), CACNA1G (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{G}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов), CACNA1C (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{C}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов), CACNA1A (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{A}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа) с развитием эссенциальной гипертензии (ЭГ) [4, 5, 6, 7].

Прогноз пациентов с АГ определяется не только степенью повышения артериального давления (АД), но и, в значительной мере, поражением органов-мишеней, в частности наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В настоящее время практически отсутствуют исследования, описывающих взаимосвязь полиморфизма генов кальциевых каналов с развитием ГЛЖ. В литературе описан случай корреляции между полиморфизмом гена RYR2 (p.R169L) и структурными сердечными аномалиями, в особенности ГЛЖ, у 8-летнего ребенка [8].

В нашем исследовании впервые проведена сравнительная оценка частот генотипов и аллелей полиморфизма кальциевых каналов RYR2 (гена, кодирующего белок рианодиновых рецепторов 2-го типа), CACNA1H (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{H}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа), CACNA1C у больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией и без гипертрофии миокарда.

Известно, что отдельные SNP кальциевых каналов отличаются различной пропускной способностью для транспортируемых ионов кальция [5]. Это сказывается на тонусе резистивных сосудов, повышение которого усиливает гомеометрическую регуляцию сердца. Увеличение конечного систолического объема крови в желудочках приводит к рабочей гипертрофии миокарда. В основе этого явления лежит возрастание выхода кальция из

эндоплазматического ретикулума через рианодиновые каналы. Отдельные полиморфные варианты субъединиц каналов обуславливают различную величину потока ионов кальция. Хроническая повышенная концентрация кальция способствует биосинтезу белков, участвующих в формировании посттрансляционных конформационных изменений сократительных микрофиламентов. Таким образом, мы выдвинули гипотезу о взаимосвязи SNP генов кальциевых каналов с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ.

Молекулярно-генетические исследования молекул кальциевых ионных каналов помогут расширить представления о возможности прогнозирования течения заболевания. В перспективе это могло бы стать основой для разработки комплекса мероприятий по профилактике и лечению артериальной гипертензии в условиях развивающейся персонализированной медицины.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи полиморфизма генов кальциевых ионных каналов *RYR2*, *CACNA1H*, *CACNA1C* с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования. Все исследования проведены с информированного согласия испытуемых. При выполнении работ с обследуемыми людьми соблюдались этические принципы в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [9] и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждённым Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА (государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия») от 13.01.2015 г., протокол № 5.

В настоящее исследование включено 164 пациента с эссенциальной гипертензией (ЭГ) I – III стадии, 1-3 степени, риск 1-4 (по МКБ-10 – I10). Верификацию диагноза проводили на основании клинико-анамнестических данных, соответственно версии совместных рекомендаций по ведению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, учитывающих уровень артериального давления; определение стадии АГ; установление общего сердечно-сосудистого риска по SCORE [10]. При общей численности сравниваемых объектов – 164, степени свободы равной 1 и при ожидаемом среднем эффекте в различиях групп, расчетная величина мощности статистического критерия составляет 0,97, что превышает минимально допустимый уровень в 0,8. Это позволяет произвести перенос полученных результатов на генеральную совокупность – население Забайкальского края (930017 человек, согласно данным Федеральной службы государственной статистики).

Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 84 пациента с ЭГ, у которых диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ): 67 мужчин и 17 женщин) с учетом эхокардиографических критериев. Вторую группу составили 80 больных с ЭГ (65 мужчин и 15 женщин) без ГЛЖ, её отсутствие подтверждено эхокардиографически. Группы соответствовали друг другу по возрасту, полу, массе тела, росту, ППТ (площади поверхности тела), ИМТ (индексу массы тела), длительности ЭГ, возрасту дебюта ЭГ, низкой приверженности к антигипертензивной терапии и отличались наличием гипертрофии миокарда по трём эхокардиографическим критериям, величиной АД (Таблица 1) [11].

Таблица 1

Возраст и антропометрические показатели в группах, терапия, стаж и дебют ГБ
(Медиана [25%; 75%])

Показатель	ЭГ с ГЛЖ (n=84)	ЭГ без ГЛЖ (n=80)	Значимость
Пол	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p>0,05
Возраст	45 [39; 51]	44 [37; 50]	p>0,05
Вес	84,0 [74,5; 96,5]	80,0 [72,0; 92,0]	p>0,05
Рост	175,0 [169,0; 178,0]	173,0 [168,0; 178,0]	p>0,05
ИМТ	28,9 [24,7; 31,7]	26,7 [24,1; 30,0]	p>0,05

ППТ	2,0 [1,9; 2,2]	1,98 [1,88; 2,14]	p>0,05
Пол	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p>0,05
Терапия	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p>0,05
Стаж ГБ	4,0 [1; 8]	2 [0; 7]	p>0,05
Дебют ГБ	40 [33; 47]	39 [30; 44]	p>0,05

Все участники исследования являлись представителями европеоидной расы, проживающими на территории Забайкальского края (Россия).

Критериями исключения из обеих групп явились: вторичная гипертензия (в том числе: реноваскулярная гипертензия; гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек; гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям; другая вторичная гипертензия; вторичная гипертензия неуточнённая); хронические инфекционные заболевания; беременность; наличие сахарного диабета; онкологические заболевания.

Трансторакальная эхокардиография с доплерографией проводилась с помощью ультразвуковой системы ARTIDA (компания «Toshiba Medical Systems», Япония) по стандартной методике с определением комплекса общепринятых показателей в положении исследуемого лёжа на левом боку. Для оценки наличия и степени гипертрофии миокарда левого желудочка использовался показатель индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного по формуле, предложенной G. de Simone и соавт. [12]. За эхокардиографические критерии ГЛЖ приняты данные Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г.: ИММЛЖ >115 (для мужчин) и >95 (для женщин) [11].

Полимеразная цепная реакция. Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови больных ЭГ с ГЛЖ и без таковой. Определение генетического полиморфизма осуществляли при помощи наборов реагентов: *CACNA1C* G2236129A (rs1006737), *CACNA1H* G1134967A (rs11865472), *RYR2* G237115840T (rs2490389) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с инструкцией производителя реактивов («Синтол», Москва).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США) с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. Частоты генотипов в группах больных, а также соответствие наблюдаемых распределений генотипов закону Харди-Вайнберга оценивали с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров с заболеванием рассчитывали относительный риск OR.

Результаты исследования и обсуждение.

Распределение частот *RYR2* G237115840T (rs2490389). Для полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389), кодирующего белок рианодиновых рецепторов 2-го типа, получены все искомые генотипы и аллели у пациентов обеих групп. Распределение частот аллелей полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389) у пациентов с ЭГ и +HPTR (ГЛЖ) оказалось следующим: *G* – 0,345, *T* – 0,655, при этом в группе больных ЭГ и -HPTR (без ГЛЖ): *G* – 0,525, *T* – 0,475 ($\chi^2=10,79$; $p<0,001$) (таблица 1). Встречаемость генотипов *RYR2* G237115840T (rs2490389) у пациентов с ГЛЖ составила: *GG* – 0,143, *GT* – 0,405, *TT* – 0,452, в группе без гипертрофии: *GG* – 0,275, *GT* – 0,500, *TT* – 0,225 ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$) (таблица 1). Частотное соотношение генотипов как у пациентов с гипертрофией ($\chi^2=0,46$), так и в группе без гипертрофии ($\chi^2=0,00$) соответствует HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) ($p>0,05$) (таблица 2).

Установлено, что аллель *G* полиморфизма G237115840T гена *RYR2* у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ГЛЖ встречалась в 1,52 раза реже, чем в группе пациентов с АГ без гипертрофии миокарда, и её частота составила 0,345 против *G* – 0,525 соответственно ($\chi^2=10,79$; $p<0,001$). У больных ЭГ и ГЛЖ аллель *T* выявлялась чаще в 1,38 раза (с частотой 0,655 $\chi^2=10,79$; $p<0,001$) по сравнению с больными без гипертрофии (0,475; $p<0,001$).

Выявлено, что генотип *GG* в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречался в 1,92 раза реже, чем у больных ЭГ без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,143 и 0,275 соответственно ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$). Генотип *TT* в группе пациентов с АГ и ГЛЖ встречался в 2 раза чаще, чем у пациентов с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,452 и 0,225 соответственно ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$).

Исходя из полученных данных, шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели *T* (OR=2,10 [95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) и генотипа *TT* (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) гена *RYR2* молекулы рианодиновых каналов 2-го типа (таблица 3).

Таблица 2

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ (n=84)	ЭГ без ГЛЖ (n=80)	χ^2 10,79 df=1	p<0,001	OR	
	n = 84	n = 80			знач.,	95% CI
Аллель <i>G</i>	0,345	0,525	χ^2 10,48 df=2	p<0,01	0,48	0,31 – 0,74
Аллель <i>T</i>	0,655	0,475			2,10	1,34 – 3,27
Генотип <i>GG</i>	0,143	0,275			0,44	0,20 – 0,96
Генотип <i>GT</i>	0,405	0,500			0,68	0,37 – 1,26
Генотип <i>TT</i>	0,452	0,225			2,85	1,44 – 5,61

Таблица 3

Соответствие частот генотипов *RYR2* G237115840T (rs2490389) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,00 df=1	p 1	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 0,46 df=1	p 0,5
	n = 80				n = 84			
Генотип <i>GG</i>	0,275	0,276	χ^2 0,00 df=1	p 1	0,143	0,119	χ^2 0,46 df=1	p 0,5
Генотип <i>GT</i>	0,500	0,499			0,405	0,452		
Генотип <i>TT</i>	0,225	0,226			0,452	0,429		

Распределение частот *CACNA1H* G1134967A (rs11865472). Для полиморфизма G1134967A (rs11865472) гена *CACNA1H*, кодирующего белок $\alpha 1H$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа, получены все искомые генотипы и аллели у пациентов обеих групп. Установлено, что аллель *G* SNP G2236129A (rs11865472) гена *CACNA1H* у пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречалась в 1,47 раза чаще, чем в группе ЭГ без гипертрофии, и её частота составила 0,560 против *G* – 0,381 соответственно ($\chi^2=10,45$; $p<0,001$; CI=2,06). У больных артериальной гипертензией и ГЛЖ аллель *A* выявлялась реже в 1,4 раза, чем среди пациентов с ЭГ и без гипертрофии, и ее частота составила 0,440 против 0,619 соответственно ($\chi^2=10,45$; $p<0,001$, CI=0,49) (таблица 3).

Выявлено, что генотип *GG* в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречался в 2,2 раза чаще, чем у больных АГ без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,357 и 0,163 соответственно ($\chi^2=9,41$; $p<0,01$). Генотип *AA* в группе пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ встречался в 1,68 раза реже, чем у пациентов с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,238 и 0,400 соответственно ($\chi^2=9,41$; $p<0,01$) (таблица 3).

Частотное соотношение генотипов в группе больных ЭГ с гипертрофией ($\chi^2=1,38$) и в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии ($\chi^2=0,17$) соответствует HWE ($p>0,05$) (таблица 4).

Исходя из полученных данных, шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели *G* (OR=2,06 [95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) и генотипа *GG* (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02],

$p < 0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) гена *CACNA1H* молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов (таблица 5).

Таблица 4

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма *CACNA1H* G1134967A (rs11865472) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ	ЭГ без ГЛЖ	χ^2 10,45 df=1	$p < 0,001$	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель G	0,560	0,381	χ^2 9,41 df=2	$p < 0,01$	2,06	1,33 – 3,20
Аллель A	0,440	0,619			0,49	0,31 – 0,75
Генотип GG	0,357	0,163			2,86	1,36 – 6,02
Генотип GA	0,405	0,438			0,87	0,47 – 1,63
Генотип AA	0,238	0,400			0,47	0,24 – 0,92

Таблица 5

Соответствие частот генотипов *CACNA1H* G1134967A (rs11865472) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,17 df=1	p 0,68	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 1,38 df=1	p 0,24
	n = 80				n = 84			
Генотип GG	0,163	0,145			0,357	0,313		
Генотип GA	0,438	0,472			0,405	0,493		
Генотип AA	0,400	0,383			0,238	0,194		

Распределение частот *CACNA1C* G2236129A (rs1006737). Не выявлено различий частот аллелей и генотипов полиморфизма *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) у пациентов с АГ с гипертрофией и без гипертрофии миокарда левого желудочка ($p > 0,05$). Распределение частот аллелей полиморфизма *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ оказалось следующим: G – 0,595, A – 0,405, у пациентов с ЭГ без гипертрофии: G – 0,600, A – 0,400 ($\chi^2 = 0,01$; $p > 0,1$) (таблица 5). Встречаемость генотипов *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) у пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ составила: GG – 0,321, GA – 0,548, AA – 0,131, в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии миокарда левого желудочка: GG – 0,375, GA – 0,450, AA – 0,175 ($\chi^2 = 1,64$; $p > 0,1$) (таблица 6). Частотное соотношение генотипов в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии ($\chi^2 = 0,11$, $p = 0,74$) и в группе больных ЭГ и ГЛЖ ($\chi^2 = 0,94$, $p = 0,33$) подчиняется HWE (таблица 7).

Таблица 6

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ	ЭГ без ГЛЖ	χ^2 0,01 df=1	$p > 0,1$	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель G	0,595	0,600	χ^2 1,64 df=2	$p > 0,1$	0,98	0,63 – 1,52
Аллель A	0,405	0,400			1,02	0,66 – 1,59
Генотип GG	0,321	0,375			0,79	0,41 – 1,50
Генотип GA	0,548	0,450			1,48	0,80 – 2,74
Генотип AA	0,131	0,175			0,71	0,30 – 1,67

Таблица 7

Соответствие частот генотипов *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,11 df=1	P 0,74	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 0,94 df=1	P 0,33
	n = 80				n = 84			
Генотип <i>GG</i>	0,375	0,360			0,321	0,354		
Генотип <i>GA</i>	0,450	0,480			0,548	0,482		
Генотип <i>AA</i>	0,175	0,160			0,131	0,164		

Таким образом, полученные новые данные отражают взаимосвязь генетических полиморфизмов *G237115840T* (rs2490389) гена *RYR2* и *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H* и гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Выводы

1. У больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда чаще встречается аллель *T* и генотип *TT* гена *RYR2* *G237115840T* (rs2490389) молекулы рианодиновых каналов 2-го типа, что предрасполагает к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией.
2. Носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H*, молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов является факторами риска в отношении развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Вклад авторов

Большакова О.В. – 45 % (сбор коллекции образцов, работа с документацией, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Пушкарев Б.С. – 45% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор коллекции образцов, работа с документацией, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных).

Покоева З.А. – 5% (сбор данных, работа с документацией, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пушкарев Б.С. Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии [диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Чита.: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 2020.
2. Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть I. Забайкальский медицинский журнал. 2015. 4. 175–182. [дата обращения 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/31.pdf>.
3. Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть II. Забайкальский медицинский журнал. 2016. 1. 93–104. [дата обращения 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/15.pdf>.

4. Gong S., Bin Su B., Tovar H., Mao C., Gonzalez V., Liu Y., Lu Y., Wang K., Xu C. Polymorphisms within RYR3 gene are associated with risk and age at onset of hypertension, diabetes, and Alzheimer's disease. 2018 Jun 11. 31(7). 818-826. DOI:10.1093/ajh/hpy046.
5. Пушкарёв Б.С., Терешков П.П., Витковский Ю.А. Влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией. Забайкальский медицинский журнал. 2019. 3. 158–168. [дата обращения 20.03.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf>.
6. Zhang H., Zhou J., Mu Y., Shrestha S., Wang N., Jian B., Jin M., Zhang K., Cong M., Liu J., Qiu C., Pushkarev B., Bolshakova O., Vitkovsky Y. CACNA1C (rs1006737) SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine (Baltimore). 2021. 10(8). e24825. DOI 10.1097/MD.00000000000024825. – EDN MHNFI.
7. Zhang L., Sun Y., Zhang X., Shan X., Li J., Yao Y., Shu Y., Lin K., Huang X., Yang Z., Chu J., Huang L., Sun H. Three novel genetic variants in the FAM110D, CACNA1A, and NLRP12 genes are associated with susceptibility to hypertension among Dai people. American journal of hypertension. 2021 Aug 9. 34(8). 874-879. DOI: 10.1093/ajh/hpab040.
8. Kohli U., Kuntz L., Nayak H. RYR2 p.R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death. Cardiology in the Young. 2020 Jun 9. 30(7). 1039-1042. DOI: 10.1017/S1047951120001316.
9. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. British Medical Journal. 1996 Dec 7. 313(7070). 1448-1449. (File revised 1998 Dec 20, 2000 June 7). [cited 20.03.2022]. Available from: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.
10. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021. 42 (34). 3227–3337. DOI.org/10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI 10.5603/KP.2019.0018.
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992 Jun. 19(7). 1550-8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

References:

1. Pushkarev B.S. The role of genetic polymorphism of calcium ion channels in the pathogenesis of essential hypertension [dissertation]. Chita. Chita state medical academy. 2020. in Russian.
2. Pushkarev B.S., Vitkovsky Y.A. Calcium ion channels. Part I. Transbaikal medical journal. 2015. 4. 175–182. [cited 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/31.pdf>.
3. Pushkarev B.S., Vitkovsky Y.A. Calcium ion channels. Part II. Transbaikal medical journal. 2016. 1. 93–104. [cited 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/15.pdf>.
4. Gong S., Bin Su B., Tovar H., Mao C., Gonzalez V., Liu Y., Lu Y., Wang K., Xu C. Polymorphisms within RYR3 gene are associated with risk and age at onset of hypertension, diabetes, and Alzheimer's disease. 2018 Jun 11. 31(7). 818-826. DOI:10.1093/ajh/hpy046.

5. Pushkarev B.S., Tereshkov P.P., Vitkovsky Yu.A. The influence of genetic polymorphism of calcium ion channels on the intracellular concentration of calcium ions both in healthy people and patients with hypertension. *Transbaikal medical journal*. 2019. 3. 158–168. [cited 20.03.2022]. in Russian. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf>.
6. Zhang H., Zhou J., Mu Y., Shrestha S., Wang N., Jian B., Jin M., Zhang K., Cong M., Liu J., Qiu C., Pushkarev B., Bolshakova O., Vitkovsky Y. CACNA1C (rs1006737) SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 10(8). e24825. DOI 10.1097/MD.00000000000024825. – EDN MHNFI.
7. Zhang L., Sun Y., Zhang X., Shan X., Li J., Yao Y., Shu Y., Lin K., Huang X., Yang Z., Chu J., Huang L., Sun H. Three novel genetic variants in the FAM110D, CACNA1A, and NLRP12 genes are associated with susceptibility to hypertension among Dai people. *American journal of hypertension*. 2021 Aug 9. 34(8). 874-879. DOI: 10.1093/ajh/hpab040.
8. Kohli U., Kuntz L., Nayak H. RYR2 p.R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death. *Cardiology in the Young*. 2020 Jun 9. 30(7). 1039-1042. DOI: 10.1017/S1047951120001316.
9. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. *British Medical Journal*. 1996 Dec 7. 313(7070). 1448-1449. (File revised 1998 Dec 20, 2000 June 7). [cited 20.03.2022]. Available from: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.
10. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021. 42 (34). 3227–3337. DOI.org/10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S, Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI 10.5603/KP.2019.0018.
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992 Jun. 19(7). 1550-8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_18

УДК:616-008.62

Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.Е.

УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К ДОФАМИНОВЫМ И NMDA РЕЦЕПТОРАМ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017,
г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

Цель исследования. Оценить и проанализировать уровень аутоантител (ААТ) к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза (ДКА).

Материалы и методы. В исследование включено 76 детей, из них 38 детей (группа исследования) составили пациенты с сахарным диабетом (СД) 1-го типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) и 38 условно здоровых детей (группа контроля). Дети из группы исследования, были разделены на три подгруппы: ДКА 1 степени (n=22); ДКА 2 степени (n=12); ДКА 3 степени (n=4). Выполнено определение ААТ в сыворотке крови к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1). При обработке статистических данных использовался критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Результаты. Максимальные клинические нарушения уровня сознания и биохимических показателей, выявлены у детей с ДКА 3 степени. У всех пациентов с ДКА диагностировано повышение средних значений ААТ как к NMDAR1 – 3,82 [3,0-5,59] ЕД/мл, по сравнению с условно здоровыми детьми – 1,12 [0,65-1,64] ЕД/мл ($p=0,000$) и ААТ к DAR2 – 7,24 [3,84-12,19] ЕД/мл, по сравнению с пациентами из группы контроля – 2,13 [1,45-3,15] ЕД/мл ($p=0,000$). Обнаружено, что степень повышения ААТ к NMDAR1 и DAR2 зависела от клинической тяжести ДКА (максимальные концентрации выявлены при ДКА 3 степени). Показана корреляционная связь между высокими значениями ААТ и нарушениями уровня сознания.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении глутаматергической и дофаминергической систем при ДКА у детей с СД 1-го типа, что указывает на наличие мозговой дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы, дети.

Bykov Yu.V., Baturin V. A., Volkov E. E.

LEVELS OF AUTOANTIBODIES AGAINST DOPAMINE AND NMDA RECEPTORS IN CHILDREN DEPENDING ON THE SEVERITY OF DIABETIC KETOACIDOSIS

Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

The aim of the research. To measure and analyze the levels of autoantibodies (AAB) against dopamine and NMDA receptors in children in relation to the severity of diabetic ketoacidosis (DKA).

Materials and methods. The study included 76 children, of which 38 children (study group) had type 1 diabetes mellitus (DM) and diabetic ketoacidosis (DKA) and 38 were apparently healthy children (control group). The study group children were divided into three subgroups: grade 1 DKA (n=22); grade 2 DKA (n=12); and grade 3 DKA (n=4). Blood serum samples were analyzed to measure the levels of AAB to type 2 dopamine receptors (DAR2) and type 1 glutamatergic receptors (NMDAR1). Statistical data were processed using the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, and Spearman's rank correlation coefficient. The statistical significance level was specified as $p < 0.05$.

Results. The largest clinical impairments in the level of consciousness and biochemical parameters were discovered in children with grade 3 DKA. All patients with DKA had elevated mean levels of AAB against both NMDAR1, amounting to 3.82 [3.0-5.59] U/mL compared with 1.12 [0.65-1.64] U/mL ($p=0.000$) in apparently healthy children, and DAR2, amounting to 7.24 [3.84-12.19] U/mL compared with 2.13 [1.45-

3.15] U/mL ($p=0.000$) in the control group patients. The elevation of the levels of AAB against NMDAR1 and DAR2 was discovered to depend on the clinical severity of DKA (with the maximal concentrations found in grade 3 DKA). A correlation was shown to exist between elevated levels of AAB and consciousness impairments.

Conclusion. The obtained results indicate the impairment of the glutamatergic and dopaminergic systems in DKA in children with type 1 DM, which points at the presence of brain dysfunction.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors, children.

Сахарный диабет (СД) 1 типа является наиболее частым хроническим аутоиммунным заболеванием в детском и подростковом возрасте, его распространенность неуклонно растет, особенно у детей младшего и дошкольного возраста [1]. Данное заболевание характеризуется резким снижением или полным отсутствием выработки эндогенного инсулина из-за аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы [2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым и наиболее опасным осложнением СД 1 типа, который диагностируется до 60% случаев у детей и подростков с данной эндокринопатией [1]. ДКА может иметь тяжелые последствия для детского организма, в первую очередь за счет поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Недавние исследования показали, что максимально ранний скрининг аутоантител (ААТ) к β -клеткам поджелудочной железы у детей на «преддиабетической» стадии СД 1 типа, может снизить риски проявления ДКА, что в свою очередь приведет к уменьшению частоты госпитализаций и их стоимости [1].

В связи с выраженностью нарушений в ЦНС на фоне ДКА, особую актуальность приобретает своевременная диагностика мозговой дисфункции при данном осложнении [4]. Известно, что глутаматергические рецепторы (NMDAR) участвуют в синаптической пластичности головного мозга (память, обучение), а также в процессах выживания и гибели нейронов [5]. ААТ к NMDAR, по-видимому, являются одними из наиболее распространенных и клинически значимых аутоиммунных ААТ, выявленных за последние десятилетия [6]. Недавнее исследование продемонстрировало, что повышенное содержание ААТ к NMDAR может вызывать повреждение нейронов головного мозга путем усиления процессов эксайтотоксичности, за счет гиперстимуляции рецепторов к глутамату [6]. Дофамин является важнейшим нейромедиатором, и именно дофаминергическая дисфункция лежит в основе многообразной патологии при поражении головного мозга [7]. Дофаминовые рецепторы 1-го и 2-го классов (DAR1 и DAR2) считаются наиболее изученными, приводятся данные, что высокое содержание ААТ к DAR2 может провоцировать мозговую дисфункцию, так как именно данный класс рецепторов к дофамину тесно связан с контролем поведения [8].

В наших предыдущих исследованиях было обнаружено максимальное увеличение ААТ к NMDAR и DAR2 именно у детей с хроническим течением СД 1 типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми на фоне дебюта данного заболевания [9]. Обнаруженное нами высокое содержание ААТ к рецепторам глутамата и дофамина было выявлено у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций с проявлениями ДКА [9]. В этой работе нам представилось интересным проследить уровень ААТ к NMDAR и DAR2 на этапе ДКА, в зависимости от клинической тяжести данного осложнения при СД 1 типа в детском возрасте.

Цель исследования: оценить и проанализировать уровень ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести ДКА.

Материал и методы. В открытое слепое контролируемое исследование вошло 76 детей (40 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $11,06 \pm 0,48$ лет), из них 38 детей (группа исследования) составили пациенты с СД 1 типа и 38 условно здоровых детей (группа контроля), находившиеся на лечении в детской городской клинической больнице им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя. В группу исследования вошли 19 мальчиков и 18 девочек (средний возраст – $10,89 \pm 0,74$ лет), в группу контроля – 21 мальчик и 18 девочек (средний возраст – $11,2 \pm 0,64$ лет). 16 детей (22,2%) из группы исследования составили дети с впервые выявленным СД 1 типа и 22 ребенка (57,8%) – с ранее диагностированным СД 1 типа. В

контрольную группу были включены дети, которые были госпитализированы в плановом порядке в гастроэнтерологическое отделение, с проявлениями хронического гастрита и гастродуоденита (вне стадии обострения), для коррекции поддерживающей терапии.

Критерии включения в группу исследования:

1. Пациенты с диагнозом СД 1 типа, подтвержденным клинико-лабораторными критериями.
2. Проявления ДКА слабой, средней или тяжелой степени тяжести (ДКА 1, 2 и 3 степени).
3. Возраст детей от 4-х лет (для информативной оценки по шкале ком Глазго – ШКГ).

Критерии исключения из группы исследования:

1. Наличие любой психоневрологической сопутствующей патологии.
2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие любой острой патологии или обострения хронических заболеваний.
2. Возраст детей от 4-х лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

1. Наличие любой психоневрологической сопутствующей патологии.
2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Все пациенты из группы исследования были экстренно госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) с проявлениями ДКА. Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений (таблица 1), согласно отечественной классификации [10], адаптированной к западным критериям градации ДКА – «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)» (2009 год) [11]. По степени тяжести, пациенты из группы исследования были подразделены на три подгруппы: первая – ДКА 1 степени (n=22); вторая – ДКА 2 степени (n=12); и третья – ДКА 3 степени (n=4). У всех пациентов из третьей подгруппы были диагностированы проявления отека головного мозга (ОГМ).

Таблица 1

Клинические критерии тяжести ДКА

ДКА 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD)	ДКА 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD)	ДКА 3 степени (тяжелый ДКА по критериям ISPAD)
- оглушение; - тахипноэ; - гипорефлексия; - тахикардия; - тошнота, рвота; - боли в животе, - запах ацетона изо рта; - полиурия.	- сопор; - глубокое шумное дыхание (одышка Куссмауля); - выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония; - выраженная тахикардия; - артериальная гипотония; - многократная рвота; - запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии.	- отсутствие сознания (кома); - арефлексия; - частый нитевидный пульс; - резкая дегидратация; - «мраморность» или серая окраска кожи; - пастозность и отеки голеней; - рвота цвета кофейной гущи; - олигоанурия; - глубокое шумное дыхание (дыхание Куссмауля) или периодическое дыхание (дыхание Чейна—Стокса).

Оценку нарушения уровня сознания проводили по ШКГ [12], с интерпретацией: 15 баллов – сознание ясное; 13-14 баллов – умеренное оглушение; 11-12 баллов – глубокое оглушение; 9-10 баллов – сопор; менее 8 баллов – кома. Всем пациентам с СД 1 типа было проведено лабораторно-инструментальное обследование и лечение согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021)» [13]. Показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, биохимических показателей и кетонов в моче определяли по стандартным методикам. Все пациенты при поступлении были проконсультированы эндокринологом, педиатром и окулистом.

Сразу при поступлении в ПРИТ пациенты получали лечение: инфузионная терапия (кристаллоидные растворы: 0,9% NaCl, 10% глюкоза) из расчета суточной физиологической

потребности + 20-50 мл/кг/сут исходя из степени дегидратации; раствор 4% KCl в/в капельно на базе инфузионной терапии, в дозе 3-6 мэкв/кг/сут (в зависимости от выраженности гипокалиемии); инсулины короткого действия (Актрапид) в средней дозе 1 ЕД/кг/сут в/в через инфузомат, со скоростью зависящей от уровня гликемии. При диагностике отёка головного мозга (ОГМ) к лечению были добавлены противоотечная терапия (15% р-р маннита 1-1,5 гр/кг в/в капельно, фуросемид 1мг/кг/сут в/в); глюкокортикостероиды (преднизолон) 2-3 мг/кг/сут в/в в 4 введения. Двум детям с проявлениями ОГМ потребовалась интубация трахеи и последующий перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Пробы венозной крови на ААТ к дофаминовым и глутаматергическим рецепторам брали всем пациентам непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД) забор крови проводился в круглосуточном режиме, детям из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления. Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ (IgG) к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1), основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и человеческими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США) в ИФА тест-системах. Определение ААТ проводилось в лаборатории «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии», г. Ставрополь (руководитель профессор Батуринов В. А.). Сотрудники лаборатории были ослеплены при определении концентрации ААТ в группе исследования и контроля.

Все родители детей или их законные представители давали письменное согласие на участие в исследовании. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского Государственного Медицинского Университета.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. Данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25–75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Для изучения взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости (p-value) был принят за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В зависимости от клинической степени ДКА, дети из группы исследования имели различия в клинко-лабораторных показателях (таблица 2 и 3). Так, нарушение уровня сознания было максимально выражено при ДКА 3 степени, по сравнению с пациентами с ДКА 2 степени; дети с ДКА 1 степени имели минимальные нарушения.

Таблица 2

Нарушение уровня сознания по ШКГ у детей с СД 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания в зависимости от степени ДКА (n=38)

Клиническая степень ДКА	ДКА 1 степени (n=22)	ДКА 2 степени (n=12)	ДКА 3 степени (n=4)
Средние баллы по ШКГ	15,0 [14,0; 15,0]	14,0 [12,5; 14,5]	11,5 [10,5; 13,0]*

Примечание: * – статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА ($p=0,019$).

Если говорить о лабораторных показателях, то и здесь максимальные изменения были диагностированы в третьей подгруппе пациентов с СД 1-го типа с ДКА 3 степени (таблица 3).

Например, выявлены статистически значимые различия между биохимическими показателями у пациентов с ДКА 3 степени, по сравнению с ДКА 2 и 1 степени тяжести: по гипергликемии ($p=0,009$), гипокалиемии ($p=0,0037$), гипонатриемии ($p=0,02$) и повышенному уровню креатинина ($p=0,003$). Отличия между пациентами трех подгрупп были обнаружены и по высоким значениям HbA1c: 8,6 [8,1; 9,1]% при ДКА 3 степени; 7,3 [6,9; 7,8]% при ДКА 2 степени; 6,6 [6,2; 6,9]% при ДКА 1 степени ($p=0,043$). По содержанию кетоновых тел в моче статистически значимых различий между подгруппами пациентов выявлено не было.

Таким образом, мы наблюдали ухудшение неврологических и лабораторных показателей по ходу клинического утяжеления течения ДКА, что было отмечено и другими авторами в педиатрической практике [14].

Таблица 3

Лабораторные показатели у детей с СД 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания в зависимости от степени ДКА

Лабораторный показатель	ДКА 1 степени (n=22)	ДКА 2 степени (n=12)	ДКА 3 степени (n=4)	Норма (по показателям локальной лаборатории)
Глюкоза крови (ммоль/л)	18,8 [14,3; 20,1]	23,5 [19,2; 25,4]	28,1 [24,6; 31,0] ^А	3,9–5,9
Ацетон мочи (ммоль/л)	15 [8; 15]	15,2 [11,5; 15]	15 [15; 15]	0
HbA1c (%)	6,6 [6,2; 6,9]	7,3 [6,9; 7,8]	8,6 [8,1; 9,1] ^Б	<6
K ⁺ (ммоль/л)	4,35 [4,2; 4,7]	4,2 [3,9; 4,4]	3,35 [3,15; 3,55] ^В	3,6–5
Na ⁺ (ммоль/л)	135,5 [133,0; 137,0]	134,5 [129,0; 136,0]	128,5 [127,0; 129,5] ^Г	135–144
Креатинин (мкмоль/л)	59,35 [58,2; 63,2]	66,75 [63,4; 68,8]	71,2 [70,25; 71,4] ^Д	37–63

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА: А – $p=0,009$ (глюкоза крови); Б – $p=0,043$ (HbA1c); В – $p=0,0037$ (K⁺); Г – $p=0,02$ (Na⁺); Д – $p=0,003$ (креатинин).

У пациентов с СД 1 типа (группа исследования) было диагностировано повышение средних значений ААТ как к рецепторам глутамата, так и к дофаминовым рецепторам. Так, средние показатели ААТ к NMDAR1 у детей на стадии декомпенсации с проявлениями ДКА на фоне СД 1-го типа были практически в 3 раза выше, по сравнению с условно здоровыми детьми: 3,82 [3,0; 5,59] ЕД/мл и 1,12 [0,65; 1,64] ЕД/мл, соответственно ($p=0,000$). При этом минимальные показатели ААТ к NMDAR1 в группе исследования составили 2,11 ЕД/мл, а максимальные – 17,44 ЕД/мл. У условно же здоровых детей минимальные показатели ААТ к рецепторам глутамата определялись на уровне 0,14 ЕД/мл, максимальные на уровне 2,32 ЕД/мл (рисунок 1). Что касается ААТ к DAR2, то они так же были существенно выше у пациентов с СД 1-го типа с проявлениями ДКА – 7,24 [3,84; 12,19] ЕД/мл, по сравнению с пациентами из группы контроля – 2,13 [1,45; 3,15] ЕД/мл ($p=0,000$). Минимальные значения ААТ к дофаминовым рецепторам у пациентов с СД 1-го типа составили 1,8 ЕД/мл, максимальные 178,3 (!) ЕД/мл, у детей из группы контроля минимальные показатели составили 0,23 ЕД/мл, максимальные – 4,16 ЕД/мл. Интересно, что средние показатели ААТ к рецепторам глутамата (3,82 [3,0; 5,59] ЕД/мл) и дофаминовым рецепторам (7,24 [3,84; 12,19] ЕД/мл) в группе пациентов с СД 1 типа не имели достоверных различий.

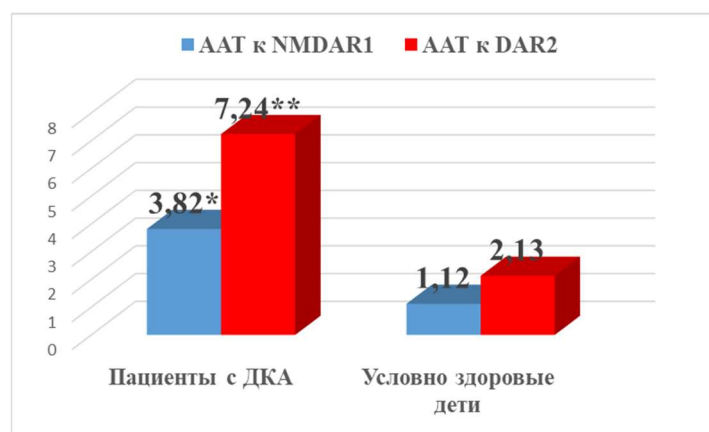


Рис. 1. Сравнительный анализ ААТ к NMDAR1 и DAR2 (ЕД/мл) у детей на фоне декомпенсации заболевания (n=38) и условно здоровых детей (n=38)

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни между двумя группами исследования: * – $p=0,000$ (ААТ к NMDAR1); ** – $p=0,000$ (ААТ к DAR2)

Таким образом, у детей с СД 1 типа на этапе ДКА обнаружена мозговая дисфункция, за счет нарушения в глутаматергической и дофаминергической системах.

При разделении основной группы исследования, на три подгруппы в зависимости от клинической тяжести течения ДКА, обращает на себя внимание, что максимальные средние значения ААТ как к глутаматергическим, так и дофаминовым рецепторам были зафиксированы именно у пациентов с ДКА 3 степени ($p=0,000$, рисунок 2). Так, средние значения ААТ к NMDAR1 при ДКА 3 степени составили 15,92 [12,98; 18,7] ЕД/мл (минимальное значение – 11,57 ЕД/мл, максимальное – 18,9 ЕД/мл). При ДКА 2 степени отмечалось почти трехкратное уменьшение средних показателей ААТ к NMDAR1 – 5,6 [4,06; 7,7] ЕД/мл (минимальное значение – 3,2 ЕД/мл, максимальное значение – 12,11 ЕД/мл), а при ДКА 1 степени эти значения были минимальные 3,08 [2,24; 4,91] ЕД/мл (минимальное значение – 1,64 ЕД/мл, максимальное значение – 6,49 ЕД/мл). Схожая картина по динамике отмечалась и по ААТ к дофаминовым рецепторам. Максимальные показатели средних значений ААТ к DAR2 были выявлены именно при ДКА 3 степени – 15,95 [13,81; 95,78] ЕД/мл (минимальное значение – 12,1 ЕД/мл, максимальное – значение 175,1 ЕД/мл). Затем отмечалось регрессия средних показателей: при ДКА 2 степени – 10,66 [7,24; 15,33] ЕД/мл (минимальное значение – 2,2 ЕД/мл, максимальное значение – 17,5 ЕД/мл), при ДКА 1 степени 3,98 [2,67; 4,85] ЕД/мл (минимальное значение – 1,8 ЕД/мл, максимальное значение – 8,49 ЕД/мл).

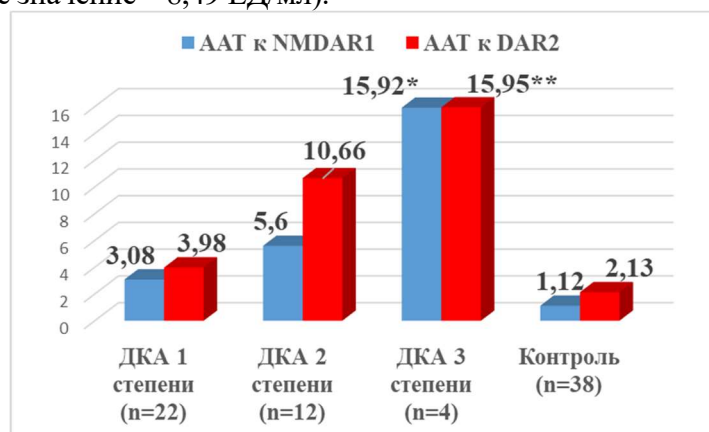


Рис. 2. Сравнительный анализ ААТ к NMDAR1 и DAR2 (ЕД/мл) в зависимости от тяжести ДКА.

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА: * – $p=0,000$ (ААТ к NMDAR1); ** – $p=0,000$ (ААТ к DAR2).

Можно сделать вывод, что степень мозговой дисфункции, за счет нарушения в глутаматергической и дофаминергической системах, зависит от выраженности клинических проявлений ДКА.

При анализе взаимосвязей (коэффициент Спирмена) между средними значениями ААТ к глутаматергическим и дофаминовым рецепторам и клинико-лабораторными показателями (таблица 2 и 3), у пациентов с ДКА 3 степени ($n=4$) статистически значимой корреляции между изучаемыми признаками выявлено не было. У пациентов с ДКА 2 степени ($n=12$) положительная корреляция была выявлена между ААТ к NMDAR1 и к DAR2 ($r=0,68$, $p=0,014$), между нарушениями уровня сознания по ШКГ и средними значениями ААТ к NMDAR1 ($r=0,88$, $p=0,002$) и ААТ к DAR2 ($r=0,68$, $p=0,023$). Между другими изучаемыми лабораторными признаками у пациентов с ДКА 2 степени значимой связи обнаружено не было. Что касается взаимосвязи между выявленными признаками у детей из подгруппы с ДКА 1 степени ($n=22$), то и в данном случае, выявлена положительная корреляционная связь между ААТ к NMDAR1 и к DAR2 ($r=0,47$, $p=0,02$), а также между нарушениями сознания по ШКГ и ААТ к DAR2 ($r=0,59$, $p=0,003$). Других статистически значимых корреляционных связей между изучаемыми признаками у детей с ДКА 1 степени обнаружено не было.

Таким образом, обнаруженные нами высокие показатели уровня ААТ к NMDAR у пациентов с СД 1-го типа на этапе ДКА могут свидетельствовать о повреждении нейронов головного мозга в результате процессов эксайтоксичности, за счет гиперстимуляции глутаматергической системы, что было отмечено и другими авторами [6]. Повышенные значения ААТ к DAR2, могут быть следствием дофаминергической дисфункции, за счет возможной активации дофаминовых рецепторов, что может приводит к церебральной недостаточности [8]. Полученные нами результаты могут иметь практическое значение, а именно – максимально ранний скрининг на ААТ к рецепторам глутамата и дофамина у пациентов с СД 1-го типа даст возможность как можно раньше выявить и предотвратить поражения ЦНС у данного контингента пациентов.

Данное исследование имело определенные ограничения: отсутствие рандомизации и двойного слепого контроля. В связи с этим в будущем требуются дальнейшие исследования в данной области, с более строгими критериями доказательной медицины.

Заключение. Результаты исследования показали, что у детей с СД 1 типа на этапе декомпенсации заболевания (ДКА), имеются проявления нарушения ЦНС, за счет глутаматергической и дофаминергической дисфункции. Выраженность церебральной недостаточности, по результатам повышенного содержания ААТ к рецепторам дофамина и глутамата, зависела от клинической тяжести течения ДКА. С учетом того факта, что повышение ААТ к DAR2 и NMDAR1 является процессом постепенным [6], можно предположить, что максимально ранняя диагностика на данный спектр ААТ у детей с СД 1-го типа может предсказать и предотвратить как клинические проявления ДКА, так и нарушения в ЦНС по ходу развития этого осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу. Быков Ю.В. (60%) – разработка дизайна исследования, литературный поиск и анализ по заявленной теме, сбор материала, оценка соответствия критериям включения/исключения, написание текста статьи. Батурин В.А. (20%) – коррекция дизайна исследования, дополнения по выводам, утверждение окончательного варианта. Волков Е.В. (20%) – статистическая обработка материала.

Список литературы:

1. Chiarelli F., Rewers M., Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: a Position Statement endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2022. DOI: 10.1159/000525824. Online ahead of print.

2. Pasi R., Ravi K.S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21
3. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S.C. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25(12). 1446-1451. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24038
4. Baszyńska-Wilk M., Wysocka-Mincewicz M., Wajda-Cuszlag M., Świercz A., Szalecki M. Letter to the Editor: Central Nervous System Complications in Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019. 17(1):47-49. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.le.bwwmw. nervouscomplicationsdiabetic
5. Gardoni F., Stanic J., Scheggia D., Benussi A., Borroni B., Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells*. 2021. 10(1). 77. DOI: 10.3390/cells10010077
6. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol*. 2018. 31(3). 294-299. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
7. Klein M.O., Battagello D.S., Cardoso A.R., Hauser D.N., Bittencourt J.C., Correa R.G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019. 39(1). 31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
8. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., Wang D., Cantrill L., Murphy T.K., Ben-Pazi H., Varadkar S., Aumann T.D., Horne M.K., Church A.J., Fath T., Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012. 135(11). 3453-68. DOI: 10.1093/brain/aws256
9. Быков Ю.В., Батулин В.А., Углова Т.А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина*. 2020. 8(2). 73-80. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М. Практика. 2014. 442.
11. Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G., Swift P.G. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes*. 2009. 10(12). 1-2. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x
12. Braine M.E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence-informed practice: a critical review of where we are and where we need to be. *J Clin Nurs*. 2017. 26(1-2). 280-293. DOI: 10.1111/jocn.13390
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М. 2021. DOI: 10.14341/DM12802
14. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Catipovic Ardalic T., Markic J. Medicina (Kaunas). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. 2019. 55(7). 362. DOI: 10.3390/medicina55070362

References:

1. Chiarelli F., Rewers M., Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: a Position Statement endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022. DOI: 10.1159/000525824. Online ahead of print.
2. Pasi R., Ravi K.S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21
3. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S.C. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25(12). 1446-1451. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24038

4. Baszyńska-Wilk M., Wysocka-Mincewicz M., Wajda-Cuszlag M., Świercz A., Szalecki M. Letter to the Editor: Central Nervous System Complications in Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019. 17(1):47-49. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.le.bwwmwc.nervouscomplicationsdiabetic.
5. Gardoni F., Stanic J., Scheggia D., Benussi A., Borroni B., Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells.* 2021. 10(1). 77. DOI: 10.3390/cells10010077
6. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018. 31(3). 294-299. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
7. Klein M.O., Battagello D.S., Cardoso A.R., Hauser D.N., Bittencourt J.C., Correa R.G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019. 39(1). 31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
8. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., Wang D., Cantrill L., Murphy T.K., Ben-Pazi H., Varadkar S., Aumann T.D., Horne M.K., Church A.J., Fath T., Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012. 135(11). 3453-68. DOI: 10.1093/brain/aws256
9. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Uglova T.A. Estimating the levels of autoantibodies to NMDA and dopamine receptors in children with diabetes mellitus type I, subject to the condition severity. *Medicine.* 2020. 8(2). 73-80. in Russian. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
10. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Edited by I.I. Dedov and V.A. Peterkova. M. Praktika. 2014. 442. in Russian.
11. Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G., Swift P.G. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes.* 2009. 10(12). 1-2. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x
12. Braine M.E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence-informed practice: a critical review of where we are and where we need to be. *J Clin Nurs.* 2017. 26(1-2). 280-293. DOI: 10.1111/jocn.13390
13. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th issue (expanded). M. 2021. in Russian. DOI: 10.14341/DM12802
14. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Catipovic Ardalic T., Markic J. Medicina (Kaunas). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. 2019. 55(7). 362. DOI: 10.3390/medicina55070362

doi : 10.52485/19986173_2022_3_27

УДК: 616.71-007.234-055.2

^{1,2}Верхотурова С.В., ¹Горбунов В.В., ¹Царенок С.Ю.,
¹Аксенова Т.А., ²Ильямакова Н.А.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ (VDR BSM1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T) В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬЕ

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

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина»
 города Чита», 672039, г. Чита, ул. Ленина 4

Цель исследования. Описать частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ремоделирования костной ткани (гена рецептора витамина Д Bsm1 c.IVS7G>A, гена лактазы LCT -13910 C>T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T) у больных остеопорозом (ОП) и здоровых женщин русской и бурятской национальностей в Забайкалье.

Материалы и методы. В исследование были включены 121 женщина с ОП в возрасте от 50 до 80 лет (67 русской и 54 бурятской национальностей). Контрольную группу составили 145 женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Диагноз ОП устанавливался согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2021 года. Исследование генетического полиморфизма проводилось методом ПЦР для VDR и LCT с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» - «SNP» (Москва); и «ДНК – технология» для COL1A1.

Результаты. Сравнительный анализ частот аллелей генотипов между клинической и контрольной группами показал, что носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T и аллеля A гена рецептора витамина Д VDR - Bsm1 c.IVS7G>A ассоциированы с риском развития ОП среди женщин обеих национальностей. Носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и генотипа TT гена LCT -13910 C>T увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. Носительство генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза у лиц бурятской национальности. Регрессионным анализом установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы -13910 T>C.

Заключение. Риск развития ОП среди русских женщин увеличивается при носительстве генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и генотипа TT гена LCT-13910 C>T. У бурят вероятность развития ОП повышается при носительстве генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A.

Ключевые слова: остеопороз, полиморфизм генов, ген коллагена, ген лактазы, ген рецептора витамина Д, остеопоротические переломы.

Verkhoturva S.V.^{1,2}, Gorbunov V.V.¹, Tsarenok S.Y.¹, Aksenova T.A.¹, Ilyamakova N.A.².

THE ROLE OF POLYMORPHIC CANDIDATE GENES FOR BONE TISSUE METABOLISM (VDR BSM1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T) IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN OF RUSSIAN AND BURYAT NATIONALITIES IN TRANS-BAIKAL REGION.

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

Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenina str., Chita, 672039

The aim of the research. To describe the frequency of occurrence of polymorphisms in bone tissue remodeling genes (vitamin D receptor gene Bsm1 c.IVS7G>A, lactase gene LCT -13910 C>T and collagen gene COL1A1 2046 G>T) in patients with osteoporosis (OP) and healthy women of Russian and Buryat nationalities in Trans-Baikal region.

Materials and methods. 121 women with OP (50 Russian and 80 Buryat nationalities aged from 50 to 80 years) and 145 healthy women of the same age were examined. The diagnosis of OP was established

according to the Russian Clinical Guidelines for Osteoporosis 2021. The study of genetic polymorphism was carried out by PCR for VDR and LCT using standard sets of primers SPF "Litekh" - "SNP" (Moscow); and DNA Technology for COL1A1.

Results. Homozygous TT of LCT 13910 C>T and recessive allele A VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A were associated with increased risk of osteoporosis in women of both nationalities. Heterozygous GA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A, homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with increased risk of osteoporosis in Russian women. Homozygous AA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A were associated with osteoporosis risk in Buryat women. Homozygous recessive TT of LCT 13910 C>T is independent predictor of osteoporotic fractures in Russian women.

Conclusion. VDR gene heterozygous GA of Bsm1 c.IVS7G>A and homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with osteoporosis risk in Russian women. Homozygous AA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A is increased osteoporosis risk in women of Buryat nationality.

Key words: collagen gene, lactase gene, vitamin D receptor gene, osteoporotic fractures.

Остеопороз (ОП) – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к развитию переломов при минимальной травме [1]. В настоящее время ОП представляет собой большую экономическую, социальную и медицинскую проблему для общества. Согласно исследованию, проведённому в 27 странах Евросоюза, включая Великобританию и Швейцарию (EU 27+2), затраты на лечение, реабилитацию и социальную поддержку обходятся системам здравоохранения Европы более чем в 56 миллиардов евро ежегодно на основе данных за 2019 год. [2]. Для системы здравоохранения Российской Федерации ОП так же представляет серьёзную проблему. Согласно исследованию, проведённому О.В. Добровольской и соавторами, суммарная усреднённая стоимость 1 года лечения случая осложнённого ОП на одного человека может составлять порядка 61151 руб. Сумма затрат может варьировать в зависимости от локализации перелома. Наиболее дорогим является лечение перелома проксимального отдела бедренной кости: прямые затраты на лечение по данным авторов могут составить около 101243 руб. на 1 человека [3].

Своевременная профилактика и ранняя диагностика ОП являются актуальными вопросами современной медицины. Помимо выявления факторов риска и оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) важным аспектом в данном вопросе является изучение генов-кандидатов, ответственных за метаболизм костной ткани. Ученые по всему миру занимаются изучением данной проблемы [4, 5, 6, 7]. На территории Забайкальского края подобные исследования ранее не проводились.

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось описать частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ремоделирования костной ткани (гена рецептора витамина Д Bsm1 c.IVS7G>A, гена лактазы LCT -13910 C >T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T) у больных ОП и здоровых женщин русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. В исследование были включены 121 женщина с ОП в возрасте от 50 до 80 лет (67 русской и 54 бурятской национальностей). Контрольную группу составили 145 женщин, не имеющих объективных признаков ОП, сопоставимые по возрасту с основной группой.

Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования была выбрана точка мутации гена рецептора витамина D (VDR) Bsm1 c.IVS7 G >A, гена лактазы (LCT) -13910 C>T и гена коллагена COL1A 2046 G>T.

Для выявления генетического полиморфизма использовалась полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации методом efr для VDR и LCT с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» – «SNP» (Москва); и rt «ДНК-технология» для COL1A. Диагноз ОП устанавливался согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2021 года, включая данные денситометрии и наличие

остеопоротических переломов в анамнезе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием on-line калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php) и программы STATISTIKA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odds ratio OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования и обсуждение. У 266 женщин было проведено молекулярно-генетическое исследование с определением генных полиморфизмов: гена рецептора витамина Д VDR BsmI c.IVS7 G > A, гена лактазы LCT 13910 C > T и гена коллагена COL1A1 2046 G > T. Сначала проводилось сравнение частот аллелей и генотипов среди всех женщин с ОП и контрольной группой, далее изучали частоту распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов среди женщин русской и бурятской национальностей раздельно.

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, Р		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)	Генотип	Частота генотипа, %		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,58	0,68	6,13 (0,01)	0,64 (0,45-0,91) 1,57 (1,1-2,24)	G/G	36,4	50,3	5,4 (0,02)	0,56 (0,34-0,92) 1,35 (0,83-2,22) 1,64 (0,85-3,17)
	A	0,41	0,31			G/A	43,8	36,6		
						A/A	19,8	13,1		
LCT - 13910 C>T	C	0,62	0,73	8,00 (0,005)	0,59 (0,41-0,85) 1,7 (1,17-2,45)	C/C	36,4	49,0	9,45 (0,002)	0,6 (0,36-0,98) 1,1 (0,68-1,77) 6,7 (1,89-23,7)
	T	0,38	0,26			C/T	51,2	49,0		
						T/T	12,5	2,1		
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,84	0,90	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00) 1,69 (1,00-2,85)	G/G	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09) 1,46 (0,77-2,74) 2,47 (0,60-10,0)
	T	0,15	0,09			G/T	20,7	15,2		
			7			T/T	0,5	2,1		

При сравнительном анализе частот аллелей генотипов каждого из генов между клинической и контрольной группами было выявлено, что носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT 13910 C > T в 6,7 раз повышает риск развития ОП, в то время как гомозиготный генотип CC играет протективную роль. При изучении полиморфизма гена рецептора витамина D VDR - BsmI c.IVS7 G > A нами было установлено, что носительство аллеля A в 1,5 раза будет усиливать вероятность развития ОП, а присутствие гомозиготного генотипа GG играет защитную роль в отношении развития заболевания. Выявленная закономерность проявит себя при доминантной модели наследования (табл.2).

Таблица 2

Доминантная модель наследования гена VDR - Bsm1 c.IVS7G>A
(тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 121	n = 145			знач.	95% CI
Генотип G/G	0,364	0,503	5,23	0,02	0,56	0,34 – 0,92
Генотип G/A+A/A	0,636	0,497			1,77	1,08 – 2,91

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом
и контрольной группы русской и бурятской национальностей

Полиморфизмы генов	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (русские)		χ^2 , p	OR (95% CI)	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (буряты)		χ^2 , p	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71	G	0,63	0,74	3,48	0,6
	A	0,46	0,37	0,16	(0,44-1,15) 1,41 (0,87-2,29)	A	0,36	0,25	0,06	(0,35-1,03) 1,67 (0,97-2,85)
	G/G G/A A/A	28,4 50,7 20,9	47,1 30,0 22,9	6,91 0,03	0,44 (0,22-0,9) 2,4 (1,19-4,84) 0,89 (0,4-2,01)	G/G G/A A/A	46,3 35,2 18,5	53,3 42,7 4,0	7,32 0,03	0,75 (0,37–1,52) 0,73 (0,35-1,5) 5,45 (1,42-20,9)
LCT - 13910 C > T	C	0,54	0,67	5,02	0,58	C	0,74	0,78	0,74	0,77
	T	0,45	0,32	0,03	(0,39-0,94) 1,73 (1,07-2,81)	T	0,26	0,21	0,39	(0,43-1,39) 1,29 (0,72-2,33)
	C/C C/T T/T	21,7 65,2 13,0	37,5 59,7 28,0	7,87 0,02	0,46 (0,22-0,98) 1,26 (0,64-2,5) 5,25 (1,09-25,2)	C/C C/T T/T	55,8 36,5 7,7	58,7 40,0 1,3	0,8 0,37	0,89 (0,43-1,82) 0,86 (0,42-1,79) 6,17 (0,67-56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77	G	0,88	0,95	3,82	0,39
	T	0,18	0,15	0,42	(0,41-1,45) 1,3 (0,69-3,45)	T	0,11	0,04	0,05	(0,15-1,03) 2,55 (0,97-6,72)
	G/G G/T T/T	65,7 31,3 3,0	71,4 27,1 1,4	0,69 0,41	0,77 (0,37-1,58) 1,23 (0,59-2,56) 2,12 (0,19-29,9)	G/G G/T T/T	85,2 7,4 7,4	93,3 4,0 2,7	2,39 0,12	0,41 (0,13-1,33) 1,92 (0,41-8,95) 2,92 (0,52-16,5)

Проведённый анализ аллелей и генотипов среди представительниц русской и бурятской национальностей продемонстрировал, что носительство генотипа *GA* гена *VDR BsmI c.IVS7G>A* в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин ($OP=2,4$, ДИ [1,19; 4,84] $p=0,03$). Носительство генотипа *AA* гена *VDR BsmI c.IVS7G>A* увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раз у лиц бурятской национальности ($P=5,45$, ДИ [1,42; 20,9] $p=0,03$). Анализ полиморфизма гена *LCT -13910 C>T* установил, что у русских женщин при носительстве гомозиготного генотипа *TT* риск развития ОП повышается в 5,2 раза ($OP=5,25$, ДИ [1,09; 25,2] $p=0,02$), в то время как гомозиготный генотип *CC* играет протективную роль. Анализ полиморфизма гена *COL1A1 - 2046 G->T* у исследуемых не показал достоверных результатов.

Проведённый регрессионный анализ установил, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа *TT* гена лактазы *-13910 T>C* $\beta=0,253$ $p=0,026$.

Изучение полиморфизма исследуемых нами генов ведётся на протяжении уже многих лет по всему миру. Среди полиморфизмов гена рецептора витамина D одним из наиболее изучаемых является *BsmI 283 A>G* (rs1544410). В ряде исследований была выявлена связь неблагоприятного генотипа *GG* с развитием постменопаузального ОП [4, 8, 9]. Согласно другим исследованиям была установлена связь гомозиготного рецессивного генотипа *GG* полиморфизма rs1544410 со снижением показателей МПКТ [5]. С.В. Юренева и соавторы в своей работе выявили повышение риска развития перелома дистальной трети лучевой кости при носительстве генотипа *GG* полиморфизма rs1544410 (*VDR*) [10]. Во всех этих исследованиях аллель *G* обозначался как рецессивный аллель. В то время как ученые из Таиланда определили аллель *A* как рецессивный, однако достоверной связи именно этого полиморфизма гена рецептора витамина D 283 *G>A* (*BsmI*) с развитием ОП среди тайландок выявлено не было [6]. В результате метаанализа, проведенного китайскими учеными среди ханьской популяции китайцев, так же не было выявлено ассоциации гена *VDR 283 G>A* с развитием постменопаузального ОП [7]. Согласно другому метаанализу, выполненному Lijuan Fu и соавторами, полиморфизм *BsmI rs1544410* играет роль среди кавказцев, в то время как у азиатов данной ассоциации так же не было выявлено [11]. Нами установлено, что присутствие гомозиготного генотипа *AA* увеличивает риск развития ОП 5,4 раза среди женщин бурятской национальности; у русских женщин была выявлена ассоциация с развитием ОП и носительством гетерозиготного генотипа *GA*. Полученные нами результаты опровергают данные других исследований.

Относительно полиморфизма гена *LCT 13910 C>T* и его роли в развитии ОП в источниках литературы ограниченное количество данных. В основном изучаемый ген исследуется в сфере лактазной недостаточности. Установлено, что носители гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма гена *LCT 13910 C>T* не способны к усвоению лактозы, что косвенно может предрасполагать к развитию ОП за счет снижения насыщения костной ткани кальцием [12]. Учёные из г. Харькова изучали взаимосвязь структуры костной ткани у лиц молодого возраста с первичным остеоартрозом и полиморфизмом *LCT 13910 C>T*. Среди респондентов выявлялись случаи остеопении и ОП, в ходе исследования было установлено преобладание гомозиготного генотипа *CC* у пациентов с диагностированным ОП [13]. Stefanie Erp Boschmann и соавторы выявили персистенцию гена лактазы у носителей аллеля *T* среди евро-бразильцев и меннонитов из Южной Бразилии [14]. Ученые из Белоруссии в своём исследовании установили преобладание генотипа *CC* и аллеля *C* у пациентов с тяжёлым ОП [15]. Согласно нашим данным была выявлена ассоциация между носительством генотипа *TT* и развитием ОП, в то время как генотип *CC* играл защитную роль.

Генетический полиморфизм гена коллагена *COL1A1 2046 G>T* также играет большую роль в развитии ОП. Наиболее изученными полиморфизмами являются *Sp1 +1245G>T* (rs1800012) и *-1997G>T* (rs1107946) *COL1A1* [16, 17, 18]. Ученые из Казахстана выявили ассоциацию гомозиготного генотипа *TT* *Sp1 +1245G>T* с развитием ОП среди казахских женщин [17]. David Rojano-Mejía и соавторы обнаружили более высокие показатели

минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у мексиканских женщин в постменопаузе при носительстве генотипа GG гена коллагена COL1A1 Sp1 +1245G>T [19]. По результатам изучения генетического полиморфизма гена коллагена COL1A1 Sp1 +1245G>T среди польских женщин не было установлено взаимосвязи с МПКТ и остеопоротическими переломами [20]. Согласно другому исследованию, ассоциации в развитии ОП и полиморфизма гена коллагена COL1A1 2046 G->T выявлено не было [15]. В нашем исследовании так же не было выявлено ассоциации исследуемого полиморфизма COL1A1 2046 G->T с развитием ОП.

Выводы:

1. Носительство *генотипа GA* гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. *Носительство генотипа AA* гена гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раза у лиц бурятской национальности.
2. Носительство *гомозиготного генотипа TT* гена LCT 13910 C>T связано с развитием ОП среди женщин русской национальности, *присутствие гомозиготного рецессивного генотипа CC* носит протективный характер.
3. Регрессионным анализом установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы LCT 13910 C>T.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов:

Верхотурова С.В. 70% – сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование.

Горбунов В.В. 11 % – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Царенок С.Ю. 8% – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Аксенова Т.А. 6% – техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Ильямакова Н.А. 5% – техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации: остеопороз. Российская ассоциация эндокринологов. Общественная организация "Российская ассоциация по остеопорозу". Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2021. Ссылка активна на 14.06.2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2.
2. Kanis J. A., Norton N., Harvey N. C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E. V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Archives of osteoporosis. 2021. 16(1). 82. DOI:10.1007/s11657-020-00871-9.
3. Добровольская О.В., Топорцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложнённого остеопороза: стоимость лечения в течение первого года перелома. Современная ревматология. 2016. 10(3). 29-34. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
4. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Научные

ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. 12(261). 12-21.

5. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochemical Genetics*. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
6. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. *Biomedical reports*. 2018. 9(4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
7. Yu M., Chen G.Q., Yu F. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. 32(12). 599-606. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.10.002.
8. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. *Вестник национальной академии наук Белоруссии*. 2019. 16(2). 192-201.
9. Marozik P.M., Tamulaitiene M., Rudenka E., Alekna V., Mosse I., Rudenka A., Samokhovec V., Kobets K. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. Юренева С.В., Донников А.Е., Бордакова Е.В., Якушевская О.В., Сметник А.А., Трофимов Д.Ю. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2015. 1. 3-6.
11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Connections*. 2020. 9(9). 882-889. DOI: 10.1530/EC-20-0296.
12. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., Saito Y.A. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019. 53(6). 227-231. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065.
13. Терешкин К.И., Терешкина Е.И. Структурно-функциональное состояние костной ткани у лиц молодого возраста с остеоартрозом в зависимости от уровня плазматического апелина и полиморфизма гена лактазы. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017. 3(1).3-7.
14. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L., Messias-Reason I.J. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Medical Principles and Practice*. 2016. 25(1). 18-20. DOI: 10.1159/000440807.
15. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., Ramanau H., Strazdienė V., Samokhovec V., Ameliyanovich M., Byshnev N., Gonchar A., Kundas L., Zhur K. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas)*. 2013. 49(4). 177-84. PMID: 23985982.
16. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekolgia Polska*. 2015. 86(12). 907-14. DOI: 10.17772/gp/60550.
17. Aitkulova A., Akilzhanova A., Abilova Z., Zhumatova Z., Akilzhanova G., Zholdybayeva E. Collagen Type I alpha1 (COL1A1) Gene Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Kazakh Women. *Central Asian Journal of Global Health*. 2014. 12(3). 144. DOI: 10.5195/cajgh.2014.144.

18. Wu J., Yu M., Zhou Y. Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017. 20(7). 903-910. DOI: 10.1111/1756-185X.13052.
19. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez RM., Espinosa LC., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *Age (Dordr)*. 2013. 35(2). 471-8. DOI: 10.1007/s11357-011-9363-9.
20. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Med Sci*. 2016. 12(2). 288-94. DOI: 10.5114/aoms.2016.59253.

References:

1. Clinical guidelines: osteoporosis. Russian Association of Endocrinologists. Public organization "Russian Association for Osteoporosis". Association of Rheumatologists of Russia. Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia. Association of Gynecologists and Endocrinologists of Russia. All-Russian public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". 2021 [cited 2021 June 14]. Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2. in Russian.
2. Kanis J. A., Norton N., Harvey N. C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E. V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Archives of osteoporosis*. 2021. 16(1). 82. DOI:10.1007/s11657-020-00871-9.
3. Dobrovol'skaya O.V., Toportsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: the cost of treatment during the first year of fracture. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016. 10(3). 29-34. in Russian. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
4. Maylyan E.A. Associations of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2017. 12(261). 12-21. in Russian.
5. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochemical Genetics*. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
6. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. *Biomedical reports*. 2018. 9(4). 350-356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
7. Yu M., Chen G.Q., Yu F. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. 32(12). 599-606. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.10.002.
8. Rudenko E.V., Rudenko E.V., Samokhovets O.Yu., Kobets E.V., Marozik P.M. Association of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene with bone mineral density in menopausal women. *Vestnik natsional'noy akademii nauk Belorussii*. 2019. 16(2). 192-201. in Russian.
9. Marozik P.M., Tamulaitiene M., Rudenka E., Alekna V., Mosse I., Rudenka A., Samokhovec V., Kobets K. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. Yureneva S.V., Donnikov A.E., Bordakova E.V., Yakushevskaya O.V., Smetnik A.A., Trofimov D.Yu. Clinical and prognostic significance of molecular genetic factors in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2015. 1. 3-6. in Russian.
11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Connections*. 2020. 9(9). 882-889. DOI: 10.1530/EC-20-0296.

12. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., Saito Y.A. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019. 53(6). 227-231. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065.
13. Tereshkin K.I., Tereshkina E.I. Structural and functional state of bone tissue in young people with osteoarthritis depending on the level of plasma apelin and lactase gene polymorphism. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i formatsiya*. 2017. 3(1).3-7. in Russian.
14. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L., Messias-Reason I.J. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Medical Principles and Practice*. 2016. 25(1). 18-20. DOI: 10.1159/000440807.
15. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., Ramanau H., Strazdienė V., Samokhovec V., Ameliyanovich M., Byshnev N., Gonchar A., Kundas L., Zhur K. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas)*. 2013. 49(4). 177-84. PMID: 23985982.
16. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ułan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekologia Polska*. 2015. 86(12). 907-14. DOI: 10.17772/gp/60550.
17. Aitkulova A., Akilzhanova A., Abilova Z., Zhumatova Z., Akilzhanova G., Zholdybayeva E. Collagen Type I alpha1 (COL1A1) Gene Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Kazakh Women. *Central Asian Journal of Global Health*. 2014. 12(3). 144. DOI: 10.5195/cajgh.2014.144.
18. Wu J., Yu M., Zhou Y. Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017. 20(7). 903-910. DOI: 10.1111/1756-185X.13052.
19. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez RM., Espinosa LC., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *Age (Dordr)*. 2013. 35(2). 471-8. DOI: 10.1007/s11357-011-9363-9.
20. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Med Sci*. 2016. 12(2). 288-94. DOI: 10.5114/aoms.2016.59253.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_36

УДК 616.61–036.11:616.12–008.46

¹ Глизер С.Л., ¹ Штегман О.А., ¹ Петрова М.М., ² Шульмин А.В.**ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь

Цель исследования. Изучить функцию почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), а также факторы, ассоциированные с развитием острого почечного повреждения (ОПП) в период госпитализации.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 пациентов, госпитализированных с ОДСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от развития ОПП. 1 группа составила 79 человек, у которых не отмечалось развития ОПП и 2 группа составила 21 человек, у которых развилось ОПП. Критерием установления диагноза ОПП было увеличение креатинина на 25% от исходного значения в течение 48-72 часа с момента госпитализации.

Результаты. Установлено, что пациенты, у которых развилось ОПП в первые сутки, имели большие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, повышение тропонина, лейкоцитурию, им чаще осуществлялась инотропная поддержка в первые сутки госпитализации.

Заключение. Среди пациентов, госпитализируемых с ОДСН, развитие ОПП связано с большей воспалительной активностью, большим повреждением миокарда, а также более частым использованием инотропной поддержки в первые сутки госпитализации.

Ключевые слова. Острое повреждение почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, воспаление, повреждение миокарда

¹ Glizer S.L., ¹ Shtegman O.A., ¹ Petrova M.M., ² Shulmin A.V.**PREDICTORS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE**¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky 1, P. Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022² Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Republic of Belarus

Aims. To study renal function in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF) and factors associated with the development of acute kidney injury (AKI) during hospitalization.

Materials and methods. The study included 100 patients hospitalized with ADHF, who were divided into 2 groups depending on the development of AKI. Group 1 consisted of 79 people who did not develop AKI and group 2 consisted of 21 people who developed AKI. The criterion for the diagnosis of AKI was an increase in creatinine by 25% within 48-72 hours from the moment of hospitalization.

Results. It was found that patients who developed AKI on the first day had high rates of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein, increased troponin, leukocyturia, they more often received inotropic support on the first day of hospitalization.

Conclusion. In patients hospitalized with ADHF, the development of AKI is associated with greater inflammatory activity, greater myocardial damage, and more frequent use of inotropic support in the first day of hospitalization.

Key words. Acute kidney injury, acute decompensated heart failure, inflammation, myocardial damage.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой проблемой для здравоохранения во всем мире. Несмотря на современные методы лечения и диагностики,

количество пациентов с ХСН продолжает стремительно увеличиваться и на сегодняшний день регистрируется 64,3 миллиона человек, страдающих данным заболеванием [1]. Кроме того, ХСН является основной причиной смерти при сердечно-сосудистой патологии [2]. Выживаемость таких пациентов крайне мала и составляет 8,4 года для пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) и 3,8 года для пациентов с ХСН III–IV ФК [3]. Значительно ухудшает прогноз пациентов с ХСН нарушение функции почек [4]. Острое ухудшение функции почек у пациентов с ОДСН является проявлением кардиоренального синдрома первого типа. В патогенезе кардиоренального синдрома первого типа участвует воспалительный ответ, нарушение функции эндотелия, нейрогуморальная активация, окислительный стресс, нарушения со стороны гемодинамики и другие процессы [5]. На сегодняшний день остро стоит проблема с ранней диагностикой повреждения почек у пациентов с ОДСН, именно поэтому поиски маркеров повреждения почек у пациентов с ОДСН активно продолжаются и отражены в современных исследованиях [6], однако «идеальный» маркер и способы профилактики развития ОПП при ОДСН до сих пор не обнаружены.

Цель исследования. изучить функцию почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), а также факторы, ассоциированные с развитием острого почечного повреждения (ОПП) в период госпитализации.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 пациентов, госпитализированных с ОДСН в отделение кардиологии. Диагноз ОДСН выставлялся в соответствии с диагностическими критериями и современной классификацией, изложенной в федеральных клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности 2018 г. Данное исследование проводилось согласно Хельсинской декларации (1964, пересмотр 2013) и одобрено локальным этическим комитетом при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Ясенецкого (№88/2019, 27.02.2019 г.). Мужчины составляли 46%, а женщины – 54% от общего количества пациентов. Всем пациентам в первые сутки госпитализации определялись следующие показатели: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, липидный профиль, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, калий, натрий, глюкоза, СРБ, общий белок, общий билирубин, тропонин Т, КФК-МВ, фибриноген. Далее у пациентов в течение 48-72 часов с момента госпитализации определялся уровень креатинина, повышение которого на 25% и более от исходного определяло диагноз ОПП. Таким образом, были выделены две группы пациентов: без ОПП (n=79) и с ОПП (n=21).

Статистический анализ был проведен с использованием программы IBM «SPSS Statistics Version 21.0» Оценка статистической значимости различий качественных учетных признаков осуществлялась расчетом хи-квадрата Пирсона, в случае значений ожидаемого явления менее 5 использовался точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных признаков выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентили: Me [P₂₅; P₇₅]. При множественных сравнениях независимых групп применялся критерий Краскела–Уоллиса, для связанных групп - критерий Фридмана. Статистически значимыми считали результаты при значении $p < 0,05$. Парное сравнение независимых групп осуществляли по критерию Манна–Уитни, сравнение зависимых групп расчётом критерия Уилкоксона. Методом логистической регрессии проведено пошаговое исключение прогностических факторов с определением набора предикторов, позволивших достичь наилучшего сочетания по оценке квадрата Наделькеркса (приближения значения R², показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной), чувствительности и специфичности модели, характеристик, числа и значимости предикторов по критерию Вальда.

Результаты исследования. Возраст пациентов составил 71 (64; 81) год, при этом в группе, где ОПП не развилось, он был незначимо меньше (71 (63; 80) год), чем в группе пациентов с ОПП (78 (67,5; 85) лет; $p=0,069$), несмотря на отсутствие статистической

значимости, мы предполагаем, что возраст может являться одним из предикторов развития ОПП. При поступлении у пациентов обеих групп не наблюдалось статистически значимых различий по уровню креатинина (табл. 1). В обеих группах наблюдался практически одинаковый уровень креатинина, в группе пациентов без ОПП он соответствовал уровню 112,7 (94,3; 144,4) мкмоль/л, а в группе без ОПП – 100 (88,85; 148,6) мкмоль/л, ($p=0,645$), что демонстрирует, что функция почек при поступлении не оказывала влияния на частоту развития ОПП у пациентов с ОДСН.

Таблица 1

Лабораторные показатели развернутого и биохимического анализов крови пациентов в зависимости от развития ОПП

Параметр	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$.	4,41(4,04; 4,86)	4,13 (3,78; 4,77)	0,259
Hb, г/л	127 (115; 137)	117 (107; 135,5)	0,182
Hmt, %	39,7 (36,3; 43,3)	36,7 (33,9; 42,74)	0,197
СОЭ, мм/час	15(6; 27)	26 (13; 40,5)	0,018
СРБ, г/л	7,18 (2,67; 14,24)	16,76 (9,49; 26,36)	0,003
Фибриноген, г/л	2,99 (2,64; 3,66)	2,82(2,16; 3,94)	0,711
Тропонин, нг/мл	0,01 (0; 0,02)	0,02 (0,01; 0,05)	0,011
КФК-МВ, Ед/л	14,3 (11,3; 19)	16 (12,45; 24,55)	0,255
Глюкоза венозная, ммоль/л	7,03 (6; 9,59)	7,5 (6,44; 8,6)	0,669
Общий билирубин, мкмоль/л	17,7 (12,22; 31,9)	26,89 (15,05; 35,3)	0,333
Общий белок, г/л	64,5 (61,1; 69,82)	67 (62,99; 72; 35)	0,320
ОХС, ммоль/л	3,27 (2,87; 3,92)	3,57 (2,49; 4,16)	0,761
ХСЛПНП, ммоль/л	1,9 (1,41; 2,57)	2,14 (1,47; 3,04)	0,355
ХСЛПВП, ммоль/л	0,85 (0,71; 1,12)	0,83 (0,53; 1,26)	0,378
ТГ, ммоль/л	0,99 (0,87; 1,28)	1,1 (0,76; 1,35)	0,608
Креатинин, мкмоль/л	112,7 (94,3; 144,4)	100 (88,85; 148,6)	0,645
Мочевина, ммоль/л	7,84 (16,5; 11,6)	8,99 (5,52; 13,7)	0,993
Мочевая кислота, мкмоль/л	501,1 (398,3; 642,3)	621,2 (401,7; 708,3)	0,248
K, ммоль/л	4,1 (3,68; 4,5)	4,19 (3,9; 4,6)	0,456
Na, ммоль/л	139,1 (135,6; 142,8)	138,7 (133,6; 141,3)	0,537

Через 48-72 часа у пациентов обеих групп уже наблюдались выраженные различия по уровню креатинина. В группе пациентов без ОПП уровень креатинина составил 113,8 (90,8; 140,6) мкмоль/л, а в группе пациентов с ОПП уровень креатинина достиг 169,9 (133,35; 268,35) мкмоль/л, ($p<0,001$). При исследовании лабораторных показателей (таблица 1) в развернутом и биохимическом анализе крови было выявлено, что у пациентов без ОПП уровень СОЭ был значительно ниже, что соответствовало 15 (6; 27) мм/час в отличие от пациентов с ОПП, СОЭ достигла 26 (13; 40,5) мм/час ($p=0,018$). Подтверждают теорию участия воспаления в развитии ОПП и более высокий уровень СРБ в группе пациентов с ОПП. Выявлено, что в группе пациентов без ОПП более, чем в два раза уровень СРБ был ниже, чем в группе пациентов с ОПП (7,18 (2,67; 14,24) г/л против 16,76 (9,49; 26,36) г/л ($p=0,003$)).

При анализе кардиоспецифических маркеров в первые сутки при поступлении уровень тропонина у пациентов без ОПП был в два раза ниже и составлял 0,01 (0; 0,02) нг/мл, тогда как в группе пациентов с ОПП соответствовал 0,02 (0,01; 0,05) нг/мл, ($p=0,011$). В тоже время при определении КФК-МВ не было выявлено статистически значимых различий при сравнении показателей обеих групп, что может быть объяснено его более низкой чувствительностью в сравнении с тропонином. При анализе других многочисленных показателей не было обнаружено связи с риском развития ОПП в ближайшем будущем. При поступлении у пациентов не наблюдалось электролитных нарушений, выраженной гипергликемии, однако в обеих группах у пациентов была обнаружена гиперурикемия.

При исследовании общего анализа мочи выявлено, что в группе пациентов с ОПП в 40% случаев присутствовала лейкоцитурия, тогда как у пациентов без ОПП это явление было отмечено лишь в 13,9% случаев ($p=0,008$). Так же мы оценивали уровень протеинурии у госпитализированных пациентов и плотность мочи, где в обеих группах наблюдалось одинаковое количество белка в моче 0,1 (0;0,2), ($p=0,855$) и низкая плотность мочи 1007 (1001; 1012) и 1007 (1004; 1009), ($p=0,530$), что, вероятно, обусловлено использованием петлевых диуретиков (табл.2).

Таблица 2

Показатели анализа мочи у больных, в зависимости от развития ОПП

Параметр	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
Количество эритроцитов в осадке превышает норму, n (%)	13 (16,5)	3 (15)	0,874
Количество лейкоцитов в осадке превышает норму, n (%)	11 (13,9)	8 (40)	0,008
Плотность мочи, Ме	1007 (1001; 1012)	1007 (1004; 1009)	0,530
Белок в моче, г/л, Ме	0,1 (0; 0,2)	0,1 (0; 0,2)	0,855

Кроме того, нами был проведён анализ лечения больных с ОДСН. Отмечено, что у пациентов, которым выполнялась инотропная поддержка в первые сутки госпитализации, чаще наблюдалось развитие ОПП. Так, пациенты без ОПП нуждались во введении инотропных препаратов в 1,9% случаев ($n=1$), а пациенты, у которых развилось ОПП, в 19% ($n=5$), ($p=0,008$). Развитие гипотензии является одной из причин гипоперфузии и может быть причиной для развития ОПП. Показанием для применения инотропной поддержки была нестабильная гемодинамика при уровне систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст. При анализе связей использования других лекарственных препаратов с развитием ОПП была также обнаружена достоверная связь применения симвастатина с отсутствием возникновения ОПП ($p=0,021$), тогда как применение аторвастатина и розувастатина так же не оказывало влияния на развитие ОПП, как и применение наиболее часто используемых препаратов в лечении ОДСН (табл. 3). Среди 30% пациентов ($n=30$), получавших симвастатин в первые сутки госпитализации, 11% пациентов ($n=11$) получали симвастатин в дозе 20 мг, где ОПП было зафиксировано у 2% пациентов ($n=2$) ($p=0,808$), тогда как у 19% пациентов ($n=19$), получавших симвастатин в дозе 40 мг, не было зафиксировано ни одного случая развития ОПП ($p=0,035$). Выявленная связь нуждается в дополнительном подтверждении.

Таблица 3

Характеристика медикаментозной терапии в стационаре у пациентов, госпитализированных с ОДСН, в зависимости от развития ОПП

Препараты	Пациенты без ОПП (n=79)	Пациенты с ОПП (n=21)	P
Фуросемид, n (%)	79 (100)	21 (100)	0,999
Эналаприл, n (%)	69 (87,3)	16 (76,2)	0,203
Бисопролол, n (%)	49 (62,0)	10 (47,6)	0,232
Метопролол, n (%)	26 (32,9)	12 (57,1)	0,042
Верошпирон, n (%)	77 (97,5)	21 (100)	0,461
Аторвастатин, n (%)	40 (50,6)	15 (71,4)	0,089
Симвастатин, n (%)	28 (35,4)	2 (9,5)	0,021
Розувастатин, n (%)	8 (10,1)	2 (9,5)	0,935

В результате анализа лабораторных показателей статистическим методом логистической регрессии мы смогли выделить следующие предикторы развития ОПП у пациентов с ОДСН: ускорение СОЭ, повышение тропонина и СРБ, лейкоцитурию, факт оказания инотропной поддержки в первые сутки госпитализации. Для наиболее точного прогнозирования ОПП у пациентов с ОДСН мы выполнили множественную логистическую

регрессию. Кроме того, в анализ были включены следующие показатели: возраст, пол, ИМТ, которые косвенно так же могли способствовать возникновению ОПП. Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. В ходе проведения анализа оценка прекращена на итерации номер 5, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001 (табл. 4). Уравнение логистической регрессии на данном шаге оптимизации модели было статистически значимо $p < 0,01$. Критерий Нэйджелкерка незначительно отличается с 1 по 5 шаг, на 4,9%, и составил 0,308. Наилучшие значения уровней значимости и сочетания набора предикторов были выделены на 5 шаге построения модели логистической регрессии для ОПП.

Таблица 4

Фрагмент из уравнения логистической регрессии

Шаг	Предикторы	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
5а	Возраст	0,055	0,029	3,505	0,061	1,057	0,997	1,119
	СОЭ, мм/час	0,042	0,020	4,366	0,037	1,043	1,003	1,085
	Лейкоциты в моче	1,745	0,651	7,189	0,007	5,726	1,599	20,507
	Инотропная поддержка	2,900	1,252	5,364	0,021	18,171	1,562	211,428
	Константа	-6,996	2,376	8,666	0,003	0,001		

В результате данного анализа к наиболее значимым предикторам для предсказания ОПП можно отнести возраст, уровень СОЭ, лейкоцитурию и факт оказания инотропной поддержки. Сочетание этих факторов позволит определить ОПП с чувствительностью 94,8% и специфичностью 30%.

Обсуждение результатов. Проявление системного воспалительного ответа в ответ на остро возникшее состояние занимает одну из важных позиций среди гипотез о патогенезе кардиоренального синдрома 1 типа и течения ХСН в целом. Проблема диагностики ОПП состоит в том, что ОПП у пациентов обнаруживается только тогда, когда есть явные проявления нарушенной функции почек: нарастает уровень креатинина. Это проявление наступает спустя несколько дней от момента возникновения самого факта повреждения почек. Можно ориентироваться на снижение диуреза, но в условиях применения мочегонных этот показатель становится низко специфичным. Существует множество маркеров, повышение которых ассоциированных с риском развития ОПП, к наиболее известным относятся NAG, NGAL, KIM-1, IL-6, IL-18 и др. [7], однако их определение является дорогостоящим и требует хорошего оснащения лаборатории, что не всегда доступно в клинической практике. СРБ является маркером острого воспалительного процесса, а его повышение ассоциировано с ухудшением прогноза сердечно-сосудистых событий [8, 9]. СОЭ представляет собой неспецифический показатель воспалительного процесса, но, тем не менее, он продемонстрировал свою значимость в оценке прогноза летального исхода у пациентов с ХСН [10].

Тропонин, зарекомендовавший себя как маркер для диагностики острого инфаркта миокарда [11], определялся у пациентов с ХСН и ОДСН и был ассоциирован с увеличением риска смерти без развития ОИМ [12], что нашло отражение и в результатах нашего исследования. Наличие лейкоцитурии может быть обусловлено хроническим воспалительным процессом мочевыводящих путей или отражать системный воспалительный процесс. По данным литературы, ОПП у пациентов, госпитализированных по поводу острого пиелонефрита, чаще развивалось при более низкой скорости клубочковой фильтрации [13].

Выявленная отрицательная корреляционная связь между применением симвастатина в дозе 40 мг и развитием ОПП требует теоретического объяснения. Известно, что статины снижают риск смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также обладают противовоспалительным и нефропротективными свойствами [14]. В крупнейших исследованиях, таких как «SHARP» и «4S», применение симвастатина было ассоциировано со

снижением риска общей и сердечно-сосудистой смерти [15,16]. Далее нами были обнаружены исследования, где при применении симвастатина снижался риск смерти и ОПП, вызванного сепсисом [17]. Возможно, симвастатин в дозе 40 мг обладает нефропротекторным эффектом, но это следует подтвердить в специально организованном исследовании.

Подводя итог, можно констатировать, что на сегодняшний день нет идеального маркера, указывающего на развивающееся ОПП в реальном масштабе времени, именно поэтому целесообразно использование многомаркерной стратегии, которая позволит прогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОДСН.

Заключение. Среди пациентов, госпитализирующихся с ОДСН, развитие ОПП связано с большей воспалительной активностью, большим повреждением миокарда, а также более частым использованием инотропной поддержки в первые сутки госпитализации

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Глизер С.Л. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи)

Штегман О.А. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование).

Петрова М.М. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шульмин А.В. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки

Список литературы.

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Aug. 22(8). 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858
2. Зарудский А.А., Шелякина Е.В., Шкилева И.Ю., Перуцкая Е.А., Перуцкий Д.Н. Эпидемиология хронической систолической сердечной недостаточности на современном этапе. Здоровье и образование в XXI веке. 2017. 19(12). 167–171.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.Н., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Маличкова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021. 61(4). 4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 //
4. Orso F., Fabbri G., Maggioni P. Epidemiology of heart failure. Handbook of experimental pharmacology. 2017. 243. 15-33.
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2019. 9 (1). 5–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
6. Lee T.H., Fan P.C., Chen J.J., Wu V.C., Lee C.C., Yen C., Kuo G., Hsu H., Tian Y.C., Chang C.H. A validation study comparing existing prediction models of acute kidney injury in patients with acute heart failure. Scientific reports. 2021 May 27. 11(1). 11213. DOI: 10.1038/s41598-021-90756-9
7. Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ф., Фомин В.В. Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности. Consilium Medicum. 2021. 23(1). 15-19. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729
8. Кириченко А.А., Полякова О.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания. Поликлиника. 2020. 6. 50–53.

9. Ong S. B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G. E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & therapeutics*. 2018. 186. 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
10. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В. Прогностическое значение маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности. *Российский медицинский журнал*. 2009. 6. 27-32.
11. Чаулин А. М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020. 11(3). 75-84. DOI: 10.17816/clinpract34284.
12. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015. 55(1). 70–76. DOI: 10.18565/cardio.2015.1.70-76
13. Graversen H.V., Norgaard M., Nitsch D., Christiansen C.F. Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study. *PLoS One*. 2021 Mar. 16(3). e0247687. DOI: 10.1371/journal.pone.0247687
14. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K., Pencina M.J., Rizzo M., Rysz J., Abdollahi M., Nicholls S.J., Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacological research*. 2013. 72. 35–44. DOI:10.1016/j.phrs.2013.03.007
15. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., Wanner C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi L.S., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy Z.A., Feldt-Rasmussen B., Krairittichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., Zeeuw D., Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus K., Grimm R., Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M., Knott C., Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun. 377 (9784). 2181–2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
16. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet*. 1994 Nov. 344.1383–1389.
17. Yasuda H., Yuen P.S., Hu X., Zhou H., Star R.A. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney international*. 2006 May. 69(9). 1535-42.

References:

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. .Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug. 22(8). 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858
2. Zarudskij A.A., Sheljakina E.V., Shkileva I.J., Peruckaja E.A., Peruckij D.N. Epidemiology of systolic heart failure of systolic heart failure in our days. *Health and Education Millennium*. 2017.19 (12). 167-171. in Russian. [http:// dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-167-171/](http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-167-171/)
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.N., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malichkova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021. 61(4). 4–14. in Russian.
4. Orso F., Fabbri G., Maggioni P. Epidemiology of heart failure. *Handbook of experimental*

- pharmacology. 2017. 243. 15-33.
5. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019. 9(1). 5-22. in Russian. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
 6. Lee T. H., Fan P. C., Chen J. J., Wu V.C., Lee C.C., Yen C., Kuo G., Hsu H., Tian Y.C., Chang C.H. A validation study comparing existing prediction models of acute kidney injury in patients with acute heart failure. Scientific reports. 2021 May 27. 11(1). 11213. DOI: 10.1038/s41598-021-90756-9
 7. Schelkanovtseva E.S., Mironova O.U., Fomin V.V. Biomarkers of acute kidney disease. Potential application in practice. Consilium Medicum. 2021. 23(1). 15-19. in Russian. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200729
 8. Kirichenko A.A., Polyakova O.A. C-reactive protein and cardiovascular diseases. Poliklinika. 020. 6. 50–53. In Russian.
 9. Ong S.B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacology & therapeutics. 2018. 186. 73-87. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
 10. Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Shlyakhto E.V., Dorofeikov V.V. Prognostic value of markers of severity of chronic heart failure. Russian medical journal. 2009. 6. 27-32. In Russian.
 11. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. Journal of Clinical Practice. 2020.11(3). 75–84. In Russian. DOI: 10.17816/clinpract34284
 12. Koshkina D.E., A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, Narusov O.Yu., Tereshchenko S.N. The role of markers of organ damage in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2015.55(1). 70–76. in Russian. DOI: 10.18565/cardio.2015.1.70-76
 13. Graversen H.V., Norgaard M., Nitsch D., Christiansen C.F. Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study. PLoS One. 2021 Mar. 16(3). e0247687. DOI: 10.1371/journal.pone.0247687
 14. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K., Pencina M.J., Rizzo M., Rysz J., Abdollahi M., Nicholls S.J., Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacological research. 2013. 72. 35–44. DOI:10.1016/j.phrs.2013.03.007
 15. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., Wanner C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi L.S., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy Z.A., Feldt-Rasmussen B., Krairitichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., Zeeuw D., Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus K., Grimm R., Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M., Knott C., Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011 Jun. 377 (9784). 2181–2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
 16. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet. 1994 Nov. 344.1383–1389.
 17. Yasuda H., Yuen P.S., Hu X., Zhou H., Star R.A. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. Kidney international. 2006 May. 69(9). 1535-42.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_44

УДК 616.36-002

Заморщикова О.М.¹, Слепцова С.С.¹, Слепцов С.С.², Охлопков В.С.¹**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ HDV-ИНФЕКЦИИ 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 клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV-инфекции среди населения Якутии.**Материалы и методы исследования:** проведен анализ 120 историй болезни пациентов с хроническим гепатитом D, проходивших стационарное лечение с 2020 по 2021 гг. Анализируемые разделены на 2 группы: с формированием цирроза печени (n=76), которая разделена по тяжести течения (3 класса по Child-Pugh) и без цирроза печени (n=44). Оценивались эпидемиологические факторы, стаж инфицирования и формирования осложнений, клинические и лабораторные маркеры тяжести течения. Обработка данных проведена с использованием статистических критериев с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0**Результаты:** выявлено, что гепатиту D более подвержены лица коренной национальности, при этом HDV-цирроз формируется в среднем за 15 лет с момента инфицирования. Из 120 пациентов у 37% хроническая инфекция HDV была без тяжелого фиброза, у 63% больных заболевание диагностировано в стадии цирроза печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 18% пациентов. Достоверно значимые изменения в виде анемии (44,1; $p<0,000$), тромбоцитопении (38,5; $p<0,000$), гипоальбуминемии (69,5; $p<0,000$), снижении протромбинового индекса (72,6; $p<0,000$), повышение активности АСТ (24,0; $p<0,000$), билирубинемии (50,3; $p<0,000$) наблюдались в продвинутой стадии фиброза печени. Микст-репликация HBV/HDV достоверно чаще наблюдалась (11,6; $p<0,007$) у больных в стадии цирроза печени и ГЦК. Общая летальность составила 6,6%. Удельный вес умерших с циррозом печени составил 7,3%, с подтвержденной гепатоцеллюлярной карциномой - 19%.**Заключение:** Республика Саха (Якутия) – регион с высоким уровнем распространенности HDV-инфекции, особенно среди трудоспособного населения, что требует усиления мероприятий по профилактике развития цирроза и рака печени. Проведенный анализ подтвердил важность дальнейшего поиска предикторов формирования фиброза, в том числе генетических маркеров тяжелого течения у лиц с HDV-инфекцией.**Ключевые слова:** вирус гепатита D, хронический гепатит, эпидемиология, факторы риска, эндемичность, Якутия, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.Zamorschikova O.M.¹, Sleptsova S.S.¹, Sleptsov S.S.², Okhlopov V.S.¹**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS WITH HDV-INFECTION IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**¹ *Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 677000, Yakutsk, 27 Oyunskogo Str.*² *Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, 677000, Yakutsk, 6/3 Yaroslavsky Str.***The aim of the research:** to study the clinical and laboratory features of the formation of liver cirrhosis in HDV infection among the population of Yakutia.**Materials and methods of the study:** An analysis was made of 120 case histories of patients with chronic hepatitis D who underwent inpatient treatment from 2020 to 2021. The analyzed patients were divided into 2 groups: with the formation of liver cirrhosis (n=76), which was divided according to the severity of the course (3 classes according to Child-Pugh) and without liver cirrhosis (n=44). Epidemiological factors, the duration of infection and the formation of complications, clinical and laboratory markers of the severity of

the course were assessed. Data processing was carried out using statistical criteria using the IBM SPSS Statistics 26.0 software package.

Results: It was found that people of indigenous nationality are more susceptible to hepatitis D, while HDV-cirrhosis is formed on average 15 years from the moment of infection. Of 120 patients, 37% had chronic HDV infection without severe fibrosis, and 63% of patients were diagnosed with liver cirrhosis, including hepatocellular carcinoma in 18% of patients. Reliably significant changes in the form of anemia (44,1; $p<0,000$), thrombocytopenia (38,5; $p<0,000$), hypoalbuminemia (69,5; $p<0,000$), a decrease in the prothrombin index (72,6; $p<0,000$), increased activity of AST (24,0; $p<0,000$), bilirubinemia (50,3; $p<0,000$) were observed in the advanced stage of liver fibrosis. Mixed replication of HBV/HDV was observed significantly more often (11,6; $p<0,007$) in patients with liver cirrhosis and HCC. The overall mortality was 6.6%. The proportion of deaths with liver cirrhosis was 7.3%, with confirmed hepatocellular carcinoma - 19%.

Conclusion: The Republic of Sakha (Yakutia) is a region with a high prevalence of HDV infection, especially among the working population, which requires strengthening measures to prevent the development of cirrhosis and liver cancer. The performed analysis confirmed the importance of further search for predictors of fibrosis formation, including genetic markers of severe course in persons with HDV infection.

Key words: hepatitis D virus, chronic hepatitis, epidemiology, risk factors, endemicity, Yakutia, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Гепатит D – это заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D, протекающее в острой или хронической форме, относится к группе парентеральных вирусных гепатитов [1, 2]. Особенностью вируса гепатита D является его способность к репликации в организме человека в присутствии вируса гепатита В [3,4]. Особенностью характера течения хронического гепатита D (ХГД) является быстрое развитие исхода в виде цирроза и рака печени [1, 2, 4].

Республика Саха (Якутия) относится к числу регионов с высоким уровнем распространенности парентеральных вирусных гепатитов [5, 6]. Из 14 975 пациентов, состоящих на учете в Федеральном регистре, на долю хронического гепатита D приходится 1176 пациентов, при этом HDV-инфекция встречается у 40,8% лиц с циррозом печени (ЦП) и у 38,5 % с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

По официальным данным заболеваемость первичным раком в Республике Саха (Якутия) ежегодно превышает средние показатели заболеваемости по стране, и за 2021 год составила 18,8 на 100 тыс. населения, что на 14,6% выше, чем в 2020 году.

По отчетным сведениям Министерства здравоохранения РС (Я), смертность от исходов хронических вирусных гепатитов В, С, D остается на высоком уровне. В 2021 году умерло 119 человек, из них от цирроза печени – 70 (58,8%), от гепатоцеллюлярного рака печени – 36 (30.2%) человек. Среди всех умерших в 2021 году доля лиц с HDV составила 18,48%, при этом доля умерших от гепатита D по основной причине смерти цирроз печени составила 63,6%, а гепатоцеллюлярный рак – 22,7%.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV- инфекции среди населения Якутии.

Материалы и методы: Изучены истории болезни 120 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении для лечения больных вирусными гепатитами ГБУ Республики Саха (Якутия) ЯРКБ в период с сентября 2020 по декабрь 2021 годы. Были изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст, национальность, место проживания), форма заболевания печени (цирроз, рак). Проведены общеклинические, серологические и молекулярно-биологические методы исследования вирусов гепатита В и D.

Диагностика и оценка стадии цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Pugh и шкале выживаемости MELD. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и фиброэластометрии печени. Диагностика и стадия ГЦК осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Обработка данных проведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. При анализе результатов использованы методы описательной статистики (средние и

ошибки средних значений выборки). Коэффициент корреляции между номинальными значениями (цирроз печени) и числовыми показателями лабораторных данных оценивали при помощи критерия Крускала-Уоллиса, критерии оценки значимости различий репликативной активности в зависимости от стадии болезни оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследований. Из отобранных 120 пациентов ($n=120$), доля мужчин и женщин была одинакова и составила по 50%, в возрасте от 24 до 73 лет. Средний возраст больных составил $46,8 \pm 10,2$ лет. При этом лица до 30 лет составили 2,5%, до 40 лет – 28,3%, до 50 лет – 33,3%, до 60 – 25%, старше 60 лет – 10,9%, что говорит о преобладании больных молодого трудоспособного возраста.

Было выявлено, что гепатиту дельта более подвержены лица коренной национальности – 85%, доля некоренных жителей составила 15%. Также по территориальной принадлежности преобладали пациенты, проживающие в сельской местности (56,6%), доля городских составила 43,3%.

При изучении эпидемиологического анамнеза установлено, что у 55,8% пациентов имелся факт оперативного вмешательства, об инвазивных диагностических вмешательствах упоминало 68,3% больных. Возможность инфицирования HDV-инфекцией через переливание крови была у 30,8% больных, внутрисемейный контакт имелся у 30%. Перенесли острый гепатит в анамнезе 40% опрошенных, из них острым вирусным гепатитом дельта страдали 11 человек, в том числе в виде суперинфекции – 5 пациентов.

При распределении больных по нозологическим формам, из 120 пациентов у 37% хроническая инфекция HDV была без тяжелого фиброза, у 63% больных заболевание диагностировано в стадии цирроза печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 18% пациентов (рис. 1).

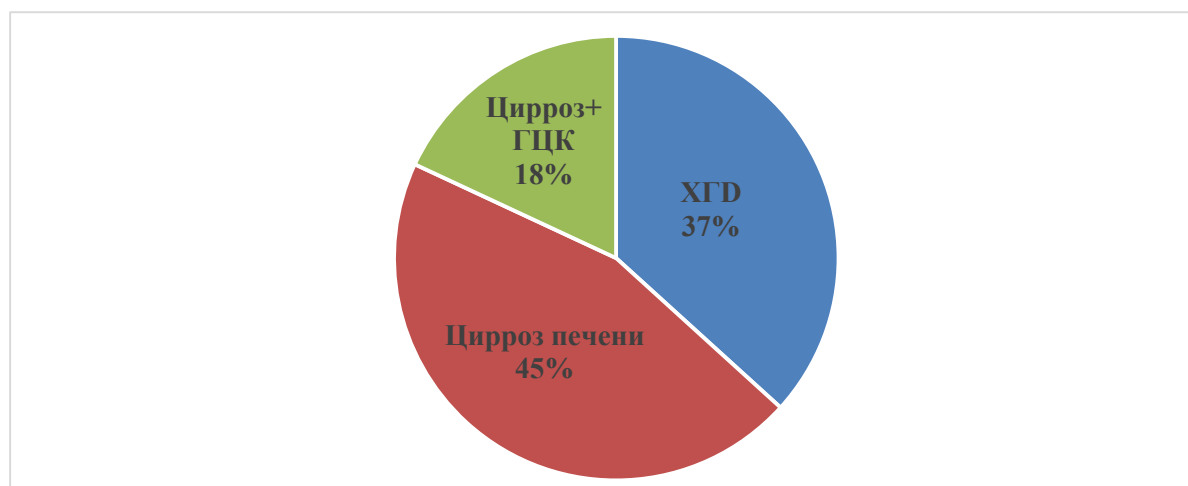


Рис. 1. Распределение пациентов с HDV-инфекцией по нозологическим формам ($n=120$)

На основании данных серологических, молекулярно-биологических исследований и согласно классификации Child-Pugh, пациенты с циррозом печени ($n=76$) распределены на 3 группы: больные с циррозом печени класса А ($n=25$), класса В ($n=29$), класса С ($n=22$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от тяжести, стажа инфицирования и репликативной активности HDV, $M \pm SD$ ($n=76$)

ЦП по Child-Pugh	MELD (средний балл)	Общий стаж инфицирования, лет	Время перехода с момента выявления ХГД в ЦП, лет	Частота высокой репликации РНК HDV (абс.ч./%)
Класс А	8,28	$16,2 \pm 9,7$	$7,1 \pm 7,8$	18/72%
Класс В	13,17	$14,0 \pm 8,4$	$4,2 \pm 5,8$	23/79%
Класс С	19,72	$16,1 \pm 11,9$	$3,2 \pm 4,8$	15/68%

Средний балл по шкале выживаемости MELD возрастал от 8,28 баллов при классе А до 19,72 баллов при классе С по Child-Pugh. Общий стаж инфицирования пациентов в среднем составил около 14-16 лет, переход от выявления HDV-гепатита до формирования цирроза печени равен в среднем 4,87 годам.

По клиническим симптомам, практически с одинаковой частотой и выраженностью у всех групп наблюдались астеновегетативный синдром в 100%, кожные проявления в виде телеангиоэктазий в 86%, в 67% встречался диспепсический, в 74% спленомегалия. Желтуха наблюдалась в 38%, геморрагии в 22% и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода зарегистрированы у 13% пациентов.

В таблице 2 представлены результаты исследования периферической крови при ХГД (n=120) у лиц с циррозом и без цирроза печени, где выявлено значимое нарастание анемии (44,1; $p<0,000$) и тромбоцитопении (38,5; $p<0,000$) в зависимости от тяжести цирроза печени. Также имеется тенденция к нарушению белково-синтетической функции печени в зависимости от степени тяжести цирроза печени, в виде значительного снижения альбумина (69,5; $p<0,000$) и протромбинового индекса (72,6; $p<0,000$). Выраженный цитоллиз клеток наблюдается у пациентов в стадии цирроза печени, при этом исследование уровней сывороточных аминотрансфераз выявило 3-кратное повышение активности АЛТ (18,6; $p<0,000$) при начальных проявлениях цирроза, также 3-кратное повышение активности АСТ (24,0; $p<0,000$) и нарастание уровня общего билирубина (50,3; $p<0,000$), уровня сывороточного креатинина (15,4; $p<0,001$) выявлено при тяжелой степени цирроза печени. Значение среднего уровня альфа-фетопротейна (АФП) (14,5; $p<0,000$) прямо пропорционально степени тяжести цирроза печени, и является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания.

Таблица 2

Результаты исследования периферической крови при ХГД и HDV-циррозе печени в зависимости от класса Child-Pugh, M $\pm$ SD (n=120)

Показатели	ХГД n=44 (ср.знач $\pm$ ст.откл)	HDV-цирроз			Козф. Крускала- Уоллиса	p
		Класс А n=25	Класс В n=29	Класс С n=22		
Гемоглобин, г/л	130 $\pm$ 15	133,6 $\pm$ 17,6	112,7 $\pm$ 22	96,4 $\pm$ 15,4	44,1	0,000*
Тромбоциты 10 ⁹ /л	185,1 $\pm$ 48,9	126,4 $\pm$ 58,3	109,3 $\pm$ 46,6	96,1 $\pm$ 56,1	38,5	0,000*
АЛТ, Ед/л	43,4 $\pm$ 67,2	104,0 $\pm$ 63,3	64,8 $\pm$ 50,2	76,6 $\pm$ 76,8	18,6	0,000*
АСТ, Ед/л	41,3 $\pm$ 48,5	84 $\pm$ 57,5	91,3 $\pm$ 67,3	128 $\pm$ 158	24	0,000*
Общий билирубин, ммоль/л	15 $\pm$ 8,4	20,6 $\pm$ 15,4	37,5 $\pm$ 25	118,6 $\pm$ 149	50,3	0,000*
Альбумин, г/л	38,7 $\pm$ 5,8	37,3 $\pm$ 4,4	28,3 $\pm$ 4	24,1 $\pm$ 5,1	69,5	0,000*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	102,6 $\pm$ 56,2	149,5 $\pm$ 68	153,8 $\pm$ 43	167,9 $\pm$ 51	38,9	0,000*
γ -глутамилтранспептидаза Ед/л	65,2 $\pm$ 53	150,2 $\pm$ 97	138,9 $\pm$ 157	90,5 $\pm$ 73,5	17,1	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	75,2 $\pm$ 16,6	80,2 $\pm$ 9,9	74,1 $\pm$ 20	134,7 $\pm$ 133	15,4	0,001*
α -фетопроteinнг/мл	9,6 $\pm$ 11,8	54,9 $\pm$ 135,3	91,6 $\pm$ 190	163 $\pm$ 236,2	14,5	0,002*
ПТИ, %	86,7 $\pm$ 11,7	69,3 $\pm$ 10	55,3 $\pm$ 12,3	52,4 $\pm$ 10,6	76,2	0,000*

*- статистически значимая корреляция $p<0,05$

При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=120), моно-репликация HDV выявлена у 49 больных, микст-репликация HDV у 60 человек, у 11 исследуемых репликации не наблюдалось. В таблице 3 показано, что репликативная активность отличается в зависимости от стадии болезни, у больных без признаков цирроза печени достоверно чаще наблюдается моно-репликация (61,3%), чем микст – репликация (31,8%), а при наличии осложнений в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) больше наблюдалась микст-репликация (11,6; $p<0,007$).

Таблица 3

Репликативная активность РНК HDV и ДНК HBV у больных с ХГД и ГЦК (n=120)

Нозология	Без репликации		Репликативная активность				χ^2	p
			монорепликация HDV		Микст-репликация HDV и HBV			
	абс	%	абс	%	абс	%		
ХГД (n=44)	3	14,2	27	61,3	14	31,8	11,6	0,007*
Цирроз печени (n=55)	4	7,3	16	29,0	35	63,6		
ГЦК (n=21)	4	19,0	6	28,6	11	52,4		
Всего	11	9,2	49	40,8	60	50,0		

При сравнении показателей периферической крови в зависимости от репликативной активности HDV, значимая взаимосвязь выявлена по уровню сывороточного калия ($p < 0,036$), по остальным показателям взаимосвязи достоверно не выявлено.

Общая летальность составила 6,6% (n=120), причиной смерти стала нарастающая хроническая печеночная недостаточность в 6 случаях, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в 2 случаях. Летальность пациентов с циррозом печени составила 7,3%, с подтвержденной гепатоцеллюлярной карциномой составила 19%.

Выводы: Хронический вирусный гепатит D выявляется чаще у якутов, трудоспособного возраста, при этом HDV-цирроз формируется в среднем за 15 лет с момента инфицирования.

У лиц с HDV-инфекцией в стадии цирроза и гепатоцеллюлярного рака печени, чаще регистрируются декомпенсированные формы течения заболевания.

Прогностически неблагоприятным маркером формирования фиброза печени является репликация вирусов HBV и HDV. Для лучшего понимания клинко-лабораторной предрасположенности следует проводить более углубленное изучение формирования фиброза печени HDV-инфекции с использованием методик молекулярно-генетического тестирования.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов: работа подготовлена при финансовой поддержке РФФИ. Грант № 20-315-90046.

Вклад авторов:

1. Заморщикова О.М. – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).
2. Слепцова С.С. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).
3. Слепцов С.С. – 20% (написание текста статьи, научное редактирование).
4. Охлопков В.С. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования).

Список литературы:

1. Абдурахманов Д.Т., Есметбетов К.И., Никулкина Е.Н., Розина Т.П., Танашук Е.Л., Бурневич Э.З., Карпов В.В., Филатова А.Л., Ибрагимов Э.К., Северов М.В. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2019. 1. С. 26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34
2. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. [и др.] Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 368 с.
3. Исаева О.В., Кюрегян К.К. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019.2. С. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.

4. Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V. et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. BMC Infect Dis 22, 452 (2022). DOI:10.1186/s12879-022-07444-w
5. Семенов С.И. Писарева М.М., Фадеев А.В., [и др.] Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия). Журнал инфектологии. 2020. 2. С. 112-113.
6. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М., 2017. 208 с.

References:

1. Abdurahmanov D.T., Esmembetov K.I., Nikulkina E.N., Rozina T.P., Tanashchuk E.L., Burnevich E.H.Z., Karpov V.V., Filatova A.L., Ibragimov E.H.K., Severov M.V. Khronicheskij gepatit del'ta: sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivy lecheniya. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2019. 1. S. 26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34
2. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O. [i dr.] Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEHOTAR-Media. 2018. 368 s.
3. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K. Virusnyj gepatit del'ta: nedoocenennaya ugroza. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2019. 2. S. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
4. Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V. et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. BMC Infect Dis 22, 452 (2022). DOI:10.1186/s12879-022-07444-w
5. Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., [i dr.] Struktura virusa gepatita del'ta v Respublike Sakha (Yakutiya). Zhurnal infektologii. 2020. 2. S. 112-113.
6. Slepцова S.S. Parenteral'nye virusnye gepatity i ikh iskhody v Respublike Sakha (Yakutiya). M., 2017. 208 s.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_50

УДК: 616-001.5:616-005.6:616-079:575.174.015.3

Мироманов А.М., Глущенко И.А., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G) У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

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

Цель исследования: изучить распределение аллелей и генотипов протромботических генов (FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G)) у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) при переломах костей конечностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента с переломами длинных костей нижних конечностей. I группу составили 44 пациента с неосложненным течением переломов. II группа – 30 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров. Генетические исследования осуществляли путем определения мутации FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G), используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ полиморфизма гена FII-20210(G>A), гена FV-1691(G>A), и гена FVII-10976(G>A) у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей и развитием ВТЭО не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов. Устанавливая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена FGB-455(G>A), гена MTHFR-677(C>T) и гена PAI-1-675(5G>4G), нами отмечены значимые различия с группой ВТЭО, тогда как между группой контроля и группой клинического сравнения статистической значимости не выявлено. Расчет отношения шансов (OR) показал положительную ассоциацию носительства мутантного аллеля и генотипа полиморфизма гена FGB-455(G>A) и гена MTHFR-677(C>T), и, напротив, носительство дикого аллеля и гомозиготного генотипа гена PAI-1-675(5G>4G) с развитием ВТЭО ($p < 0,05$). Определяя частоту распределения генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена MTRR-66(A>G), нами зафиксировано статистически значимое различие только с группой клинического сравнения, что может указывать на протективное значение аллеля -66A- и генотипа -66A/A в развитии ВТЭО. Определение OR между группами показало положительную ассоциацию носительства аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена MTRR с развитием венозного тромбоза у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей положительная ассоциация с развитием ВТЭО выявлена при носительстве аллеля -455A-, генотипа -455A/A гена FGB, аллеля -677T-, генотипа -677T/T гена MTHFR, аллеля -675 5G-, генотипа -675 5G/5G гена PAI-1 и аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена MTRR.

Ключевые слова: переломы, венозные тромбоэмболические осложнения, полиморфизм, тромбофилия, протромботические гены

Miromanov A.M., Glushchenko I.A., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.

GENE POLYMORPHISM F2-20210G>A, F5-1691G>A, F7-10976G>A, FGB-455G>A, MTHFR-677C>T, MTRR-66A>G, PAI-1-675 5G>4G IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN FRACTURES OF LIMB BONES

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

Objective: to assess the distribution of alleles and genotypes of prothrombotic genes ((FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G))

in patients with venous thromboembolic complications (VTEC) with fractures of limb bones in the Transbaikal Region.

Materials and methods. 74 patients with fractures of the long bones of the lower extremities were examined. Group I consisted of 44 patients with uncomplicated fractures. Group II - 30 patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. The control group consisted of 100 practically healthy donors. Genetic studies were carried out by determining the mutation FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) using primer sets "Litekh" - "SNP" (Russia). Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Analysis of the polymorphism of the FII-20210(G>A) gene, the FV-1691(G>A) gene, and the FVII-10976(G>A) gene in patients with uncomplicated long bone fractures and the development of VTEC did not reveal statistically significant differences in both alleles and genotype distribution frequencies. Establishing the frequency of carriage of alleles and genotypes of the polymorphism of the FGB-455(G>A) gene, the MTHFR-677(C>T) gene and the PAI-1-675(5G>4G) gene, we noted significant differences with the VTEC group, while there was no statistical significance between the control group and the clinical comparison group. Calculation of OR showed a positive association between the carriage of the mutant allele and the genotype of the polymorphism of the FGB-455(G>A) gene and the MTHFR-677(C>T) gene, and, on the contrary, the carriage of the wild allele and the homozygous genotype of the PAI-1-675(5G>4G) gene with the development of VTEC ($p < 0.05$). Determining the frequency of distribution of genotypes and allelic variants of the MTRR-66(A>G) gene polymorphism, we recorded a statistically significant difference only with the clinical comparison group, which may indicate the protective value of the -66A- allele and -66A/A genotype in the development of VTEC. The determination of OR between the groups showed a positive association of carriage of the -66G- allele and the -66G/G genotype of the MTRR gene with the development of venous thrombosis in patients with fractures of the long bones of the lower extremities ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with fractures of the long bones of the lower extremities, a positive association with the development of VTEC was found in the carriage of the -455A- allele, -455A/A genotype of the FGB gene, -677T- allele, -677T/T genotype of the MTHFR gene, -675 5G- allele, genotype -675 5G/5G of the PAI-1 gene and the -66G- allele and -66G/G genotype of the MTRR gene.

Keywords: fractures, venous thromboembolic complications, polymorphism, thrombophilia, prothrombotic genes.

Увеличение числа пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в настоящее время и особенности течения травматической болезни при данных повреждениях способствует росту венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) даже при проведении профилактических мероприятий [1, 2].

Венозная тромбоэмболия, обычно влекущая за собой тромбоз глубоких вен, легочную эмболию или и то, и другое, представляет собой сложное и многофакторное заболевание, при котором ряд предполагаемых состояний взаимодействуют и, в конечном итоге, способствуют повышению индивидуального риска до определенной степени, что в конечном итоге приводит к развитию венозных окклюзионных нарушений. Почти у 25% населения мира в тот или иной период жизни возникают ВТЭО. Венозный тромбоз в Российской Федерации ежегодно регистрируется у четверти миллиона человек, причем в половине случаев из них развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Как правило, венозный тромбоз протекает бессимптомно, и очень часто у таких пациентов выявляется та или иная генетическая форма склонности к тромбообразованию [3, 4].

Тромбофилию (распространенность варьирует от 8 до 96,3% в популяции) обычно определяют как склонность к развитию венозной тромбоэмболии на основе состояния гиперкоагуляции, связанного с наследственными или приобретенными нарушениями свертывания крови или фибринолиза. Тромбофилические состояния условно классифицируют как наследственные (или генетически детерминированные) и приобретенные. К первым относятся дефицит естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин, протеин С, протеин S, повышенные значения факторов свертывания крови (особенно фактора VIII), а также протромботические полиморфизмы в генах, кодирующих фактор V (например, фактор V Лейдена) и протромбин. Последние состояния в основном связаны с синдромом антифосфолипидных антител, злокачественными новообразованиями,

приобретенным повышением факторов свертывания или приобретенным снижением естественных ингибиторов или гипергомоцистеинемией. Углубленное знание всех потенциальных факторов риска, а также четкое понимание их роли в патофизиологии венозного тромбоза необходимы для более быстрой и эффективной диагностики этого состояния, а также для более эффективной профилактики пациентов с высокими рисками и лечения пациентов с манифестным заболеванием [3, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов протромботических генов (*FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) у больных с развитием ВТЭО при переломах костей конечностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы. На базе отделения травматологии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы проведено комплексное клиническое обследование 74 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в рамках научно-исследовательской работы РК 022(03) № 01201152870. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2011 - поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Первую группу составили 44 пациента в возрасте 34 [28,75; 42] лет с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторая группа – 30 больных (34 [28; 44] лет) с развитием ВТЭО в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных у 100 практически здоровых доноров аналогичной возрастной группы (34 [29; 42] лет).

В работе с переломами использовалась общепринятая классификация (табл. 1). Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического обследования и был подтвержден инструментальными методами исследования (рентгенография, ультразвуковое ангиосканирование). Лечение проводили согласно утвержденным клиническим рекомендациям.

Таблица 1

Распределение больных по характеру и локализации переломов
(Мюллер М.Е. и соавт., 1996), (%)

Тип перелома Группа	IO2, MT2,NT1	IO3, MT2,NT1	IO4, MT3,NT1	32 A2	33 C2	41 C2	42 A2	42 C1	Итого
I (n=44)	18,2	22,7	4,55	4,55	2,3	6,8	22,7	18,2	100
II (n=30)	20	23,3	3,3	6,7	3,3	6,7	16,7	20	100

Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Из групп исключались пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, а также лица женского пола в период менструального цикла.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови поступивших больных. Для исследования выбрана точечная мутация *FII* в позиции 20210(G>A), *FV* в позиции 1691(G>A), *FVII* в позиции 10976(G>A), *FGB* в позиции 455 (G>A), *MTHFR* в позиции 677(C>T), *MTRR* в позиции 66(G>A) и точечная мутация *PAI-1* в позиции 675(5G>4G). Амплификацию фрагмента изучаемых генов проводили в термоцикле (модель «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США).

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]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая значимость OR (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ) [7].

Результаты исследования и их обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю, которое выявлено для всех исследуемых генов, в результате чего использована общая (тест χ^2 , $df=2$) или аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ($\chi=[0, 1, 2]$, $df=1$).

Таблица 2

Частота аллельных вариантов генов *FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)* среди резидентов Забайкальского края

Аллель	Группа контроля (n=100)	Группа I (n=44)	Группа II (n=30)	OR [95% CI] I и II группы
-20210G- гена <i>FII</i>	0,99	0,977	0,983	1,37 [0,12-15,48]
-20210A- гена <i>FII</i>	0,01	0,023	0,017	0,73 [0,06-8,22]
-1691G- гена <i>FV</i>	0,995	0,989	0,967	0,33 [0,03-3,76]
-1691A- гена <i>FV</i>	0,005	0,011	0,033	3,0 [0,27-33,85]
-10976G- гена <i>FVII</i>	0,91	0,92	0,833	0,43 [0,15-1,21]
-10976A- гена <i>FVII</i>	0,09	0,08	0,167	2,31 [0,83-6,47]
-455G- гена <i>FGB</i>	0,795	0,852	0,667*/**	0,35 [0,16-0,77]
-455A- гена <i>FGB</i>	0,205	0,148	0,333*/**	2,88 [1,3-6,4]
-677C- гена <i>MTHFR</i>	0,665	0,727	0,517*/**	0,4 [0,2-0,8]
-677T- гена <i>MTHFR</i>	0,335	0,273	0,483*/**	2,49 [1,25-4,97]
-66A- гена <i>MTRR</i>	0,495	0,727*	0,433**	0,29 [0,14-0,57]
-66G- гена <i>MTRR</i>	0,505	0,273*	0,567**	3,49 [1,74-6,98]
-675 5G- гена <i>PAI-1</i>	0,355	0,409	0,617*/**	2,32 [1,19-4,55]
-675 4G- гена <i>PAI-1</i>	0,645	0,591	0,383*/**	0,43 [0,22-0,84]

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой неосложнённого течения переломов.

Таблица 3

Распределение генотипов генов *FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)* среди резидентов Забайкальского края

Генотип	Группа контроля (n=100)	Группа I (n=44)	Группа II (n=30)	OR [95% CI] I и II группы
-20210G/G гена <i>FII</i>	0,98	0,955	0,967	1,38 [0,12-15,95]
-20210G/A гена <i>FII</i>	0,02	0,045	0,033	0,72 [0,06-8,36]
-20210A/A гена <i>FII</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]
-1691G/G гена <i>FV</i>	0,99	0,977	0,933	0,33 [0,03-3,76]
-1691G/A гена <i>FV</i>	0,01	0,023	0,067	3,07 [0,27-35,49]
-1691A/A гена <i>FV</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]
-10976G/G гена <i>FVII</i>	0,82	0,841	0,667	0,38 [0,12-1,15]
-10976G/A гена <i>FVII</i>	0,18	0,159	0,333	2,64 [0,87-8,01]
-10976A/A гена <i>FVII</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]

-455G/G гена <i>FGB</i>	0,66	0,705	0,567*/**	0,55 [0,21-1,45]
-455G/A гена <i>FGB</i>	0,27	0,295	0,200*/**	0,6 [0,2-1,8]
-455A/A гена <i>FGB</i>	0,07	-	0,233*/**	28,4 [1,55-519,4]
-677C/C гена <i>MTHFR</i>	0,44	0,455	0,267*/**	0,44 [0,16-1,19]
-677C/T гена <i>MTHFR</i>	0,45	0,545	0,500*/**	0,83 [0,33-2,11]
-677T/T гена <i>MTHFR</i>	0,11	-	0,233*/**	28,4 [1,55-519,4]
-66A/A гена <i>MTRR</i>	0,26	0,568*	0,3**	0,33 [0,12-0,87]
-66A/G гена <i>MTRR</i>	0,47	0,318*	0,267**	0,78 [0,28-2,18]
-66G/G гена <i>MTRR</i>	0,27	0,114*	0,433**	5,96 [1,84-19,38]
-675 5G/5G гена <i>PAI-1</i>	0,07	0,022	0,467*/**	37,6 [4,57-309,9]
-675 5G/4G гена <i>PAI-1</i>	0,57	0,773	0,300*/**	0,13 [0,04-0,36]
-675 4G/4G гена <i>PAI-1</i>	0,36	0,205	0,233*/**	1,18 [0,39-3,62]

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** - статистическая значимость различий с группой неосложнённого течения переломов.

Анализ полиморфизма гена *FII-20210(G>A)*, гена *FV-1691(G>A)* и гена *FVII-10976(G>A)* у пациентов с неосложнённым течением переломов длинных костей и развитием ВТЭО не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов. Отмечалось превалирование носительства нормальных гомозигот, тогда как мутантных гомозигот не выявлено (табл. 2, 3).

В исследованиях зарубежных авторов показано, что мутация *FII-20210(G>A)* (протромбин) и *FVL* (фактор V Лейден) являются наиболее распространенными генетическими факторами риска венозной тромбоэмболии среди популяции белой расы. Частота мутаций их минорных аллелей составляет около 5% и 2-3%, соответственно и приводит к 5-10-кратному увеличению риска. Риск ВТЭ у носителей *FII-20210(G>A)* ниже, с примерно 30-кратным увеличением риска у гомозигот и 3-4-кратным увеличением риска у гетерозиготных носителей мутации [8, 9]. Тромботический риск *FVL* объясняется дефектом антикоагулянтного пути PC (protein C, белок C), который включен в понятие резистентности к APC (activated protein C, активированный белок C). Катализируемая APC протеолитическая инактивация FVa (активированный FV) нарушена у носителей *FVL*, поскольку в продукте мутантного гена *FVL* отсутствует сайт расщепления APC в тяжелой цепи FVa, что ведет к увеличению скорости образования тромбина [8, 10]. Повышенное образование тромбина также способствует состоянию гиперкоагуляции, связанному с *FII-20210(G>A)*. Эта мутация, расположенная в 3'-нетранслируемой области гена, приводит к увеличению уровня FII в плазме примерно на 30%, что скорее всего вызвано повышенной эффективностью процессинга мРНК FII. Также увеличение образования тромбина при *FII-20210(G>A)* носительстве происходит за счет повышенного уровня в плазме маркера образования тромбина - F1+2 (фрагмент активации протромбина 1+2) и ТАТ (тромбин-антитромбиновый комплекс). F1+2 является маркером образования тромбина, так как он высвобождается из FII при образовании тромбина. Уровни ТАТ указывают на повышенную скорость инактивации тромбина его эндогенным ингибитором АТ (антитромбин) [8].

Частота мутации минорного аллеля *-10976A-* гена *FVII* встречается в европейской популяции у 10–20% жителей. Установлено, что трансформации в гене *FVII* чаще всего имеют протективный эффект в отношении ВТЭО. Модификация биохимических свойств VII фактора происходит в результате замены гуанина на аденин в позиции 10976, что приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин и способствует уменьшению тромбообразования. Показано, что носительство генотипа *-10976G/G* гена *FVII* способствует более высокой активности фермента FVII, тогда как при выявлении генотипа *-10976A/A* гена *FVII* регистрируется уменьшение активности его фермента на 72% [11].

Устанавливая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена *FGB-455(G>A)*, гена *MTHFR-677(C>T)* и гена *PAI-1-675(5G>4G)*, нами отмечены значимые различия с группой ВТЭО, тогда как между группой контроля и группой клинического сравнения статистической значимости не выявлено. Расчет OR показал положительную

ассоциацию носительства мутантного аллеля и генотипа полиморфизма гена *FGB-455(G>A)* и гена *MTHFR-677(C>T)*, и, напротив, носительство дикого аллеля и гомозиготного генотипа гена *PAI-1-675(5G>4G)* с развитием ВТЭО ($p<0,05$) (табл. 2, 3).

Частота мутации минорного аллеля *-455A-* гена *FGB* встречается в европейской популяции у 20% резидентов. Носительство генотипа *-455G/A* и генотипа *-455A/A* гена *FGB* связывают с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда за счет более высокой концентрации фибриногена в крови. Высокий уровень плазменного фибриногена способствует развитию гиперкоагуляции, что значительно повышает риск тромбоза. Также отмечено, что носительство аллеля *-455A-* гена *FGB* является риском развития аневризмы брюшного отдела аорты [12, 13].

Доказано, что носительство генотипа *-677T/T* полиморфизма гена *MTHFR* способствует снижению активности фермента фолатного метаболизма метилентетрагидрофолатредуктазы и повышению концентрации гомоцистеина в крови, что ведет к повреждению эндотелия сосудистой стенки и тромбозу. Однако существует и противоположная точка зрения, в частности, это отсутствие риска развития ТЭЛА в некоторых популяциях [13]. Частота гомозиготной мутации *-677T/T* гена *MTHFR* встречается в европейской популяции у 15% жителей [3].

Yousef A.A. et al. (2021) при изучении носительства полиморфизма гена *PAI-1-675(5G>4G)* у детей в Египетской популяции, показали сходные результаты. *PAI-1* представляет собой белок острой фазы, регулируемый воспалительными цитокинами, хемокинами, факторами роста, гормонами и бактериальными эндотоксинами и имеет множественные молекулярные взаимодействия. *PAI-1* находится в ключевом сайте в пути фибринолиза, и его сверхэкспрессия нарушает клиренс фибрина, тем самым способствуя микротромбозу [14].

Определяя частоту распределения генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)*, нами зафиксировано статистически значимое различие только с группой клинического сравнения, что может указывать на протективное значение аллеля *-66A-* и генотипа *-66A/A* в развитии ВТЭО (табл. 2, 3). Определение OR между группами показало положительную ассоциацию носительства аллеля *-66G-* и генотипа *-66G/G* гена *MTRR* с развитием венозного тромбоза у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ($p<0,05$), (табл. 2, 3).

Ген метионинсинтазредуктазы (*MTRR*) в первую очередь участвует в восстановительной регенерации аламина *cob (I)* (витамин B12). *Cob (I) alamin* является кофактором, который поддерживает активацию фермента метионинсинтазы (*MTR*) метионинсинтазы, связывая метаболизм фолиевой кислоты и метионина. Метильные группы фолиевой кислоты используются для метилирования клеток и ДНК, влияя на эпигенетическое наследование. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *MTRR* нарушают активность *MTR*, что способствует увеличению концентрации гомоцистеина. Установлено, что наличие мутантного варианта (*-66A>G*) связано со значительно более низким, до 4 раз, уровнем кобаламина и фолиевой кислоты в плазме у пациентов с трансплантатом сердца. Последующее снижение доступности S-аденозилметионина приводит к гипометилированию ДНК. Низкий уровень фолиевой кислоты ограничивает метаболизм одного углерода и метаболизм гомоцистеина, поскольку витамин B12 взаимодействует с фолиевой кислотой в этом пути. Частота носительства в популяции генотипа *-66G/G* гена *MTRR* отмечается в 15-25%, генотипа *-66A/G* в 40-50% [15, 16].

Таким образом, изучение полиморфизма генов протромботических молекул при переломах является важным как с теоретической, так и с практической точки зрения, однако, к сожалению, на сегодня нет единого мнения по решению вопроса о назначении тестирования на тромбофилии [17, 18]. Мы придерживаемся мнения о необходимости проведения данных тестов, особенно у молодых пациентов для более быстрой и качественной эффективной диагностики этого состояния, а также более эффективной профилактики пациентов с повышенным риском и лечения с манифестным заболеванием.

Заключение. У пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей положительная ассоциация с развитием ВТЭО выявлена при носительстве аллеля -455A-, генотипа -455A/A гена *FGB*, аллеля -677T-, генотипа -677T/T гена *MTHFR*, аллеля -675 5G-, генотипа -675 5G/5G гена *PAI-1* и аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена *MTRR*. Носительство аллеля -66A- и генотипа -66A/A гена *MTRR* может указывать на протективное значение в развитии ВТЭО.

Финансирование работы в рамках государственного задания по выполнению научно-исследовательской работы РК 022(03) № 01201152870.

Конфликт интересов не заявляется.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Мироманов А.М. - 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Мироманова Н.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Неъматзода О., Курбанов С.Х., Махмудов Д.Ш. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей. Вестник Авиценны. 2021. 23(1). 95-106. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106.
2. Федоров В.Г., Кузин И.В., Шапранов О.Н. Частота и характер тромбозмболических осложнений у пациентов с переломами костей нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования. 2020. 4. 110. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30000> (дата обращения: 01.09.2022). doi: 10.17513/spno.30000.
3. Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Вавин Г.В., Шишлянникова Н.Ю. Венозные тромбозмболические осложнения: случай из практики. Венозные тромбозмболические осложнения: случай из практики. Клиническая офтальмология. 2019. 19(4). 246–250. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250.
4. Мясенко Е.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбозмболии легочной артерии с учетом пола больных. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. 4(6). 27-35.
5. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. Methods Mol. Biol. 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.
6. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. J Empir Res Hum Res Ethics. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
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. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4
8. Rühl H., Berens C., Winterhagen F.I., Reda S., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. Increased Activated Protein C Response Rates Reduce the Thrombotic Risk of Factor V Leiden Carriers But Not of Prothrombin 20210G>A Carriers. Circ Res. 2019. 125(5). 523-534. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315037.
9. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. Thromb Haemost. 2015. 114. 885–889. doi: 10.1160/TH15-02-0141.

10. Rühl H., Winterhagen F.I., Berens C., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. In vivo thrombin generation and subsequent APC formation are increased in factor V Leiden carriers. *Blood*. 2018. 131. 1489–1492. doi: 10.1182/blood-2017-12-823831.
11. Диагностика и лечение редких нарушений свертывания крови: наследственный дефицит факторов свёртывания крови II, VII, X: клинические рекомендации: под редакцией В.Г. Савченко. Москва: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. 2018. 25 с.
12. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest*. 2011. 71(3). 198-201. doi: 10.1159/000317522.
13. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Горбатовский Я.А., Никифоров В.В., Дадыка И.В. –455А Аллель гена FGB в дифференциальной диагностике острого инфекционного эндокардита и сепсиса. *Клин. мед.* 2018. 96(4). 321-327. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-321-327.
14. Yousef A.A., Mohamed F.Y., Boraey N.F., Akeel N.E., Soliman A.A., Waked N.M. et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism and Susceptibility to SLE in Egyptian Children and Adolescents: A Multicenter Study. *J Inflamm Res*. 2021. 14. 265-266. doi: 10.2147/JIR.S302580.
15. Wang P., Li S., Wang M., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies. *Journal of Cancer*. 2017. 8(2). 266-277. doi: 10.7150/jca.17379.
16. Крылов М.Ю., Грднева Г.И., Муравьев Ю.В. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2021. 15(3). 15–19. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19.
17. Iltar U. More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(4). 571. doi: 10.1007/s11239-018-1734-y.
18. Ulas T. Comment on “Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism?”. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(3). 403. doi: 10.1007/s11239-018-1722-2.

References:

1. Nematzoda O., Kurbanov S.Kh., Makhmudov D.Sh. Epidemiology, risk factors, diagnostics and prevention of deep venous thrombosis in fractures of long bones of the lower extremities. *Avicenna Bulletin*. 2021. 23(1). 95-106. in Russian. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106.
2. Fedorov V.G., Kuzin I.V., Shapranov O.N. Frequency and character of thromboembolic complications of patients with lower limb bone fractures. *Modern problems of science and education*. 2020. 4. 110. in Russian. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30000> (date of the application: 01.09.2022). doi: 10.17513/spno.30000.
3. Shelkovnikova T.V., Takhchidi Ch.P., Vavin G.V., Shishlyannikova N.Yu. Venous thromboembolic events: case history. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019. 19(4). 246–250. in Russian. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250.
4. Myalenka E.V., Churilov L.P., Yablonskii P.K. Minina E. N., Cheretaev I. V. 6. Assessment of the frequency of registration of major hereditary forms of thrombophilia in pulmonary embolism according to gender of patients. *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2016. 4(6). 27-35. in Russian.
5. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol*. 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.

6. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. 25(3). 31–6. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
8. Rühl H., Berens C., Winterhagen F.I., Reda S., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. Increased Activated Protein C Response Rates Reduce the Thrombotic Risk of Factor V Leiden Carriers But Not of Prothrombin 20210G>A Carriers. *Circ Res*. 2019. 125(5). 523-534. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315037.
9. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015. 114. 885–889. doi: 10.1160/TH15-02-0141.
10. Rühl H., Winterhagen F.I., Berens C., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. In vivo thrombin generation and subsequent APC formation are increased in factor V Leiden carriers. *Blood*. 2018. 131. 1489–1492. doi: 10.1182/blood-2017-12-823831.
11. Diagnosis and treatment of rare blood coagulation disorders: hereditary deficiency of blood coagulation factors II, VII, X: clinical guidelines: edited by V.G. Savchenko. Moscow: National Medical Research Center for Hematology. 2018. 25 p. (In Russ.).
12. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest*. 2011. 71(3). 198-201. doi: 10.1159/000317522.
13. Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Smirnova A.Sh., Gorbatsvskii Y.A., Nikiforov V.V., Dadyka I.V. -455A allele of FGB gene in differential diagnostics of acute infective endocarditis and sepsis. *Klin. med*. 2018. 96 (4). 321-327. (In Russ.). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-321-327.
14. Yousef A.A., Mohamed F.Y., Boraey N.F., Akeel N.E., Soliman A.A., Waked N.M. et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism and Susceptibility to SLE in Egyptian Children and Adolescents: A Multicenter Study. *J Inflamm Res*. 2021. 14. 265-266. doi: 10.2147/JIR.S302580.
15. Wang P., Li S., Wang M., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies. *Journal of Cancer*. 2017. 8(2). 266-277. doi: 10.7150/jca.17379.
16. Krylov M.Yu., Gridneva G.I., Muravyev Yu.V. Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021. 15(3). 15-19. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19.
17. Iltar U. More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(4). 571. doi: 10.1007/s11239-018-1734-y.
18. Ulas T. Comment on “Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism?”. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(3). 403. doi: 10.1007/s11239-018-1722-2.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_59

УДК 616-006.36: 616 -039.71

Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А.

МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ПОДДЕРЖАНИЕ НОРМОТЕРМИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58.

Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», 677005, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Стадухина, 81/1

Цель исследования. Изучение динамики центральной температуры (ЦТ) тела и частоты кардиальных осложнений у больных с абдоминальной онкологической патологией в зависимости от методов интраоперационного согревания при лапароскопических и лапаротомических операциях.

Материал и методы исследования. Исследована динамика ЦТ тела у 99 больных с абдоминальной онкологической патологией при лапароскопических и лапаротомических операциях при различных методах интраоперационного согревания. Пациенты разделены на группы: 1 группа (n=51) – контрольная, с использованием пассивных методов согревания; 2 группа (n=48) – основная, с применением воздушно-конвекционного метода обогрева и обогрева инфузионных сред. В 1-й группе лапаротомии выполнены у 20 (39,2%), лапароскопии у 31 (60,8%) больного, во 2-й группе – у 17 (35,4%) и 31 (64,6%) больного соответственно. Сердечно-сосудистая система оценена путем измерения частоты сердечных сокращений, артериального давления, регистрации ЭКГ, расчета индекса Лее, ультразвукового исследования сердца и определения уровня тропонина.

Результаты. Выявлено, что в группах независимо от вида хирургического доступа характерен одинаковый температурный профиль. В 1-й группе при лапаротомиях отмечается снижение ЦТ тела на протяжении всей операции, достигая значений $35,7 \pm 0,20^\circ\text{C}$ к концу операции ($p < 0,05$ по сравнению с исходными). У больных 2-й группы отмечено снижение ЦТ тела до $35,9 \pm 0,11^\circ\text{C}$ только на 30 мин операции ($p > 0,05$). Не выявлено отличий динамики ЦТ тела при лапароскопических или лапаротомических операциях. Кардиальные осложнения в ближайшие послеоперационные часы отмечены у 19,6% больных 1 группы – брадикардия (13,7%), пароксизмальная тахикардия (1,9%), ангинозный приступ (3,9%) и 6,2% больных 2 группы – брадикардия (4,2%) и пароксизмальная тахикардия (2,1%).

Заключение. Активное интраоперационное согревание позволяет поддерживать стабильный температурный профиль и снижает количество кардиальных осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных.

Ключевые слова: центральная температура тела, непреднамеренная интраоперационная гипотермия, абдоминальная онкологическая патология, активные методы согревания, нормотермия, кардиальные осложнения.

Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A.

MONITORING OF CENTRAL TEMPERATURE AND MAINTENANCE OF NORMOTHERMY IN THE PREVENTION OF CARDIAC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ABDOMINAL ONCOLOGICAL PATHOLOGY

*M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinsky str,
Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russia 677027*

*Yakut Republican Oncological Dispensary, 81/1 Staduhina str, Republic of Sakha (Yakutia),
Russia, 677027*

The aim of research. To study the dynamics of the central body temperature (CBT) and the frequency of cardiac complications in patients with abdominal oncological pathology, depending on the methods of intraoperative warming during laparoscopic and laparotomic operations.

Materials and methods. The results of a prospective study of the dynamics of body CBT in 99 patients with abdominal oncological pathology, depending on the methods of intraoperative warming during laparoscopic

and laparotomic operations, are presented. The patients were divided into two groups: group 1 ($n=51$) – the control group, in which passive methods of warming were used; group 2 ($n=48$) – the study group, in which the air-convection method of heating and heating of infusion media were used. In group 1, laparotomy was performed in 20 (39.2%), laparoscopy in 31 (60.8%) patients, in group 2 – in 17 (35.4%) and 31 (64.6%) patients, respectively. The cardiovascular system was assessed by measuring heart rate, blood pressure, ECG recording, ultrasound examination of the heart and determination of troponin levels.

Results. It was revealed that in both groups, regardless of the type of surgical approach, the same temperature profile is characteristic. In group 1 patients with laparoscopic operations, there is a tendency to decrease the body CBT throughout the operation, reaching values of 35.7 ± 0.20 °C by the end of the operation ($p < 0.05$ compared to the original). In group 2 patients, a slight decrease in body CBT to 35.9 ± 0.11 °C was detected only for 30 minutes of surgery ($p > 0.05$). Comparative analysis of the dynamics of body CBT in the study groups did not reveal the advantages of laparoscopic or laparotomic operations. Cardiac complications in the next postoperative hours were revealed in 19.6% of group 1 patients – bradycardia (13.7%), paroxysmal tachycardia (1.9%) and anginal attack (3.9%) and 6.2% of group 2 patients – bradycardia (4.2%) and paroxysmal tachycardia (2.1%).

Conclusion. Active intraoperative warming allows maintaining a stable temperature profile and reduces the number of cardiac complications in the postoperative period in cancer patients.

Key words: central body temperature, unintentional intraoperative hypothermia, abdominal oncological pathology, active methods of warming, normothermia, cardiac complications.

В настоящее время снижение центральной температуры (ЦТ) тела ниже 36°C во время оперативного вмешательства определяется как непреднамеренная интраоперационная гипотермия (НИГ) и наблюдается у 25-90% хирургических больных [1, 2]. НИГ отмечают как при длительных травматичных абдоминальных операциях, так и во время малоинвазивных эндоскопических вмешательств [3, 4]. Причиной НИГ являются непосредственное воздействие неблагоприятных факторов хирургического лечения, повышающих потери тепла организмом (температура операционного зала, неподвижное положение больного, открытие полостей тела и их орошение растворами, кровопотеря), исходное состояние больного, тяжесть основной и сопутствующей патологии, а также влияние анестезиологического пособия на механизмы терморегуляции [2-4]. При эндоскопических операциях дополнительно инициирует развитие гипотермии инсультация неувлажненного, комнатной температуры углекислого газа. Так, по данным Н.У. Chen и соавторов, НИГ наблюдалась у 29% пациентов, перенесших абдоминальные лапароскопические операции [4]. S. Sari, S.M. Aksoy и A. But указывают эндоскопический метод операции как самостоятельный фактор риска НИГ [5]. При этом к ключевым факторам риска развития НИГ при эндоскопических операциях вышеуказанные исследователи относят продолжительность операции более 2 часов.

НИГ может сопровождаться неблагоприятными эффектами во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Установлено, что даже незначительное снижение ЦТ тела во время операции может приводить к нарушениям ритма сердца и ишемии миокарда, сдвигам свертывающей системы крови, увеличению объема кровопотери, удлинению сроков заживления послеоперационных ран и возникновению гнойно-септических осложнений [6, 7]. Не вызывает сомнения, что количество нежелательных последствий НИГ будет зависеть от профиля хирургического больного, а также нарастать при коморбидных состояниях. С этих позиций к пациентам высокого риска следует отнести онкологических больных, для которых характерен дефицит веса, интоксикация из-за предшествующей химиотерапии и часто встречаются сопутствующие хронические патологии, в том числе и сердечно-сосудистые заболевания [8-10]. По данным С.С. Герасимова и соавторов, сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдается у 78,2% онкобольных [11]. Гипотермия сопровождается артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, а также повышает частоту ишемии миокарда в 3 раза [12].

Контроль и управление температурным режимом больного во время операции способны предупредить ряд нежелательных нарушений функций организма и снизить риск развития осложнений у хирургических больных. В настоящее время с целью предотвращения НИГ используется широкий спектр методов и устройств обогрева пациента:

пассивное согревание с помощью хлопчатобумажных одеял или композитных материалов; нагрев и увлажнение газов, подаваемых в дыхательные пути; инфузия подогретых растворов; активное принудительное нагнетание подогретого воздуха [2, 3]. Однако, интраоперационный мониторинг температуры тела пациента еще не стал обычной рутинной практикой в анестезиологии, как контроль гемодинамики и дыхания. Многоцентровое ретроспективное исследование Федерации анестезиологов и реаниматологов России показало, что более 70% больных после операций поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в состоянии гипотермии. Это свидетельствовало об отсутствии должного контроля температуры пациента во время операции и игнорировании методов согревания [1].

Анализ представленных в литературе исследований, изучающих частоту развития НИГ и ее роли как негативного фактора, влияющего на результаты лечения хирургических пациентов, показывает, что гипотермия часто изучается в общей группе пациентов, без выделения отдельных нозологических подгрупп. Сегодня у онкологических больных недостаточно изучен температурный профиль при использовании различных методов интраоперационного согревания, не представлены данные о ЦТ в зависимости от методов хирургического доступа и влияние НИГ на развитие кардиальных осложнений в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах. Учитывая вышеизложенное, мониторинг температуры тела и оценка влияния гипотермии на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с абдоминальной онкологической патологией является актуальным, а профилактика кардиальных осложнений, основанная на поддержании нормотермии тела пациента во время операции представляется перспективным и требует изучения.

Цель исследования – изучение динамики ЦТ тела и частоты кардиальных осложнений у больных с абдоминальной онкологической патологией в зависимости от методов интраоперационного согревания при лапароскопических и лапаротомных операциях.

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ лечения 101 пациента, оперированных в условиях общего обезболивания по поводу онкологической патологии органов брюшной полости на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер» и находившихся в послеоперационном периоде в условиях ОРИТ.

В зависимости от примененных методов согревания во время операции пациенты были разделены на две группы: 1 группа (n = 51) – контрольная, в которой использованы пассивные методы согревания; 2 группа (n = 48) – основная, с применением методов активного согревания.

В 1-й группе больных лапаротомные операции выполнены у 20 (39,2%), лапароскопические – у 31 (60,8%) больного. Во 2-й группе лапаротомные и лапароскопические операции выполнены соответственно у 17 (35,4%) и 31 (64,6%) больного.

В качестве пассивных методов согревания в 1-й группе больных применялись дополнительное укутывание конечностей и грудной клетки пациента хлопчатобумажными простынями. Для активного согревания пациентов 2-й группы использованы воздушно-конвекционная обогревательная система «Bair Hugger 750» (3M™, США) и система подогрева инфузионных растворов «BW 685 S», (Biegler GmbH, ФРГ). Пациент после укладки на операционный стол укрывался одеялом для хирургического доступа «Bair Hugger». Инсуффляция воздуха выполнялась в режиме «medium», что соответствует температуре подаваемого воздуха 38° С. Подогрев инфузионного раствора после установки периферического венозного катетера осуществлялся путем подключения в инфузионную линию специального удлинителя, проходящего через теплообменную поверхность при значении терморегулятора обогревателя 39,5° С.

Группы исследования идентичны по половым, возрастным, антропометрическим и клиническим характеристикам (табл. 1), по объему и характеру выполненных операций (табл. 2).

Всем больным во время операции проводился контроль гемодинамики (частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), электрокардиограммы (ЭКГ)) и дыхания (SpO_2 и капнография). Интраоперационный мониторинг ЦТ тела пациентов выполнен монитором «Infinita Delta» (Dräger Medical GmbH, Германия) с помощью эзофагального температурного датчика с регистрацией данных на следующих этапах: после укладки больного на операционный стол (исходная ЦТ), во время операции каждые 15 минут, завершение операции (ушивание кожи), после экстубации трахеи (или перед переводом в палату). Состояние сердечно-сосудистой системы, наряду с регистрацией ЧСС, АД и ЭКГ, оценивалось путем расчета риска кардиальных осложнений (индекс Lee), у больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) предоперационный план обследования включал эхокардиографию. В случаях жалоб больных в послеоперационном периоде на ангинозные боли определяли уровень тропонина в крови и выполняли эхокардиографию. Все больные с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы в предоперационном периоде были консультированы врачом-кардиологом. В исследовании учитывались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы с момента поступления больного в ОРИТ и в течение 12 часов после ее окончания.

Данное исследование является проспективным клиническим исследованием. 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.

Критериями включения в исследование явились: согласие пациентов на участие в исследовании, плановые операции по поводу абдоминальной онкологической патологии, длительность операции более 120 минут. Критерии исключения: отказ пациентов от участия в исследовании; экстренные операции; длительность операции менее 120 мин, наличие тяжелой сопутствующей некардиальной патологии и заболеваний сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных – статистический пакет SPSS (Statistical Package for the Social Science). При анализе результатов нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Для представления количественных переменных определяли медиану и квартили (Me [Q1 ; Q3]). Для парного сравнения исследуемых групп на этапах исследования использовали Т-критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группы исследования были идентичны по возрасту и полу, ИМТ, основному диагнозу и сопутствующим заболеваниям сердечно-сосудистой системы, а также по виду и длительности выполненных операций, степени анестезиологического риска по классификации ASA (American Society of Anesthesiologist) и индексу риска кардиальных осложнений (индекс Lee) (табл. 1).

В обеих группах большинство больных были отнесены по классификации анестезиологического риска ASA к III классу (больные с системной патологией и нарушениями функций): 96,1% больных 1-й группы и 95,8% больных 2-й группы. Среди сопутствующей сердечно-сосудистой патологии преобладали артериальная гипертензия и ХСН. При этом у ряда больных отмечались два и более сопутствующих заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования

Показатель	1 группа (n=51)	2 группа (n=48)	p
Возраст больных, лет (Me [Q1;Q3])	60 [53; 59]	62 [52; 69]	p=0,667
Пол, абс.ч. (%): мужчин женщин	20 (39,2) 31 (60,8)	16 (33,3) 32 (66,7)	p=0,548
ИМТ, кг/м ² (Me [Q1;Q3])	26,1 [22; 29]	26,8 [21; 32]	p=0,864
Операционный риск, ASA абс.ч. (%): - класс III - класс IV	49 (96,1%) 2 (3,9%)	46 (95,8%) 2 (4,2%)	p=0,959
Вид операций абс.ч. (%): - лапаротомия - лапароскопия	20 (39,2) 31 (60,8)	17 (35,4) 31 (64,6)	p=0,124
Длительность операции, мин (Me [Q1;Q3])	250 [180; 285]	248 [190; 294]	p=0,512
Индекс Lee, балл (Me [Q1;Q3])	2 [2; 3]	2 [2; 3]	p=0,474
Сопутствующий диагноз, абс.ч. (%)*: - артериальная гипертензия - хроническая сердечная недостаточность - ИБС - аритмии	78 36 (46,1) 22 (28,2) 12 (15,4) 8 (10,3)	89 38 (42,7) 28 (31,5) 10 (11,2) 13 (14,6)	p=0,350 p=0,752 p=0,116 p=0,764

Примечание: * у некоторых больных отмечалось 2 и более сопутствующих заболеваний.

Преобладающей онкологической патологией явились злокачественные новообразования толстой и прямой кишки, которые диагностированы у 80,4% больных 1-й группы и 77,1% больных 2-й в группы (p=0,692). При данной локализации опухоли в большинстве случаев отмечены II (T₂) и III (T₃) стадии роста опухолевого процесса, при которых выполнены радикальные операции. Паллиативные операции были выполнены при новообразованиях толстой кишки, удельный вес которых составил 14%: у больных 1-й группы – 7,8% и больных 2-й группы – 6,2% (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика онкологической патологии и объем выполненных операций в группах исследования

Показатель	1 группа (n=51)	2 группа (n=48)	p
Локализация, стадии злокачественного новообразования и выполненные операции			
Желудок, абс. ч. (%)	6 (11,8)	6 (12,5)	p=0,916
T ₁ , абс. ч. (%)	1 (2,0)	1 (2,1)	p=0,977
T ₂ , абс. ч. (%)	2 (3,9)	1 (2,1)	p=0,604
T ₃ , абс. ч. (%)	3 (5,9)	4 (8,3)	p=0,642
T ₄ , абс. ч. (%)	0	0	
Гастрэктомия	2 (4,0)	3 (6,2)	p=0,605
Гастрэктомия с резекцией поджелудочной железы	1 (1,9)	1 (2,1)	p=0,977
Резекция желудка	3 (5,9)	2 (4,2)	p=0,705
Тонкая кишка, абс. ч. (%)	1 (1,9)	2 (4,2)	p=0,532
T ₁ , абс. ч. (%)	0	1 (2,1)	p=0,312
T ₂ , абс. ч. (%)	1 (1,9)	1 (2,1)	p=0,977
T ₃ , абс. ч. (%)	0	0	
T ₄ , абс. ч. (%)	0	0	
Резекция тонкой кишки	1 (1,9)	2 (4,2)	p=0,532

Толстая и прямая кишка, абс. ч. (%)	41 (80,4)	37 (77,1)	p=0,692
T ₁ , абс. ч. (%)	3 (5,9)	2 (4,2)	p=0,705
T ₂ , абс. ч. (%)	13 (25,5)	14 (29,2)	p=0,530
T ₃ , абс. ч. (%)	23 (45,1)	20 (41,7)	p=0,896
T ₄ , абс. ч. (%)	2 (3,9)	1 (2,1)	p=0,604
Гемиколэктомия	13 (25,5)	11 (23,0)	p=0,959
Резекция сигмовидной кишки	11 (21,6)	9 (18,7)	p=0,933
Резекция прямой кишки	7 (13,7)	8 (16,7)	p=0,503
Экстирпация прямой кишки	6 (11,8)	6 (12,5)	p=0,916
Паллиативные операции с выведением колостомы	4 (7,8)	3 (6,2)	p=0,764
Печень, абс. ч. (%)	3 (5,9)	3 (6,2)	p=0,946
- T ₁	2 (3,9)	3 (6,2)	p=0,605
- T ₂	1 (2,0)	0	p=0,342
- T ₃	0	0	
- T ₄	0	0	
Резекция печени	3 (5,8)	3 (6,2)	p=0,946

Анализ результатов исследования показал, что для каждой группы больных, независимо от вида хирургического доступа (лапаротомия или лапароскопия), характерен одинаковый температурный профиль.

При лапароскопических операциях у больных 1-й группы отмечается тенденция к снижению ЦТ тела на протяжении всей операции, достигая значений $35,7 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ к концу операции, что статистически значимо ниже исходных значений ($p < 0,05$). При этом на этапе экстубации или перевода больного в ОРИТ отмечается повышение ЦТ до исходных. У больных 2-й группы, несмотря на применение воздушно-конвекционного обогрева и согревания инфузионных растворов, через 30 мин с начала операции также наблюдалось незначительное, до $35,9 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$, снижение ЦТ тела ($p > 0,05$). На последующих этапах, на 60 и 120-й минуте операции, в отличие от больных 1-й группы, ЦТ у пациентов 2-й группы нормализовалась и к концу операции не отличалась от исходных значений (рис. 1).

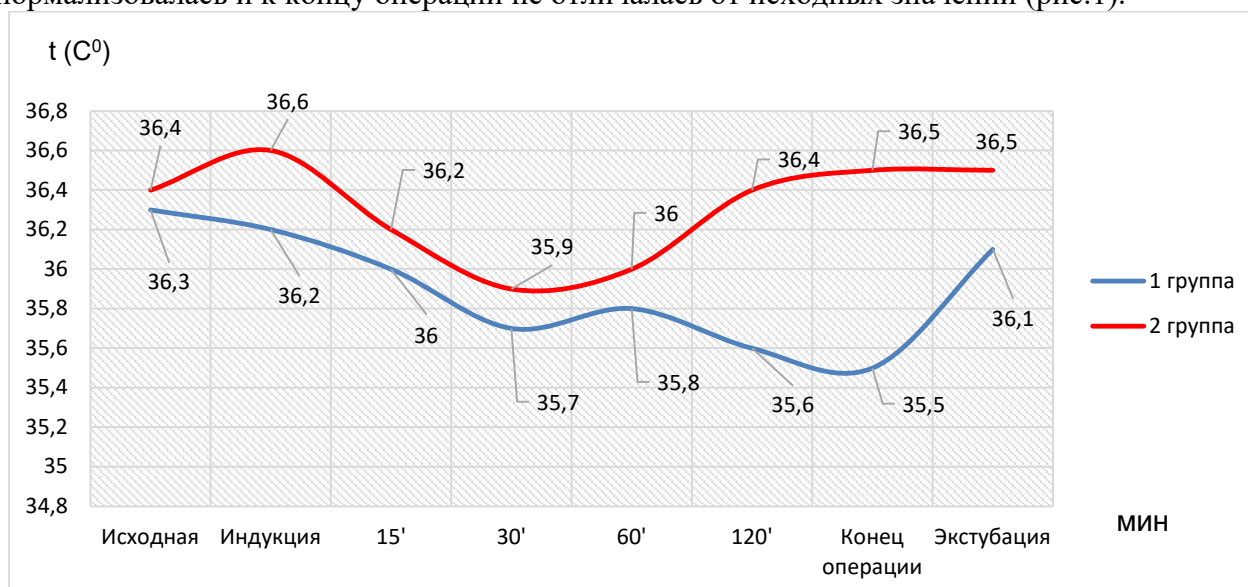


Рис. 1. Интраоперационная динамика ЦТ тела групп исследования при лапароскопических операциях

Подобная динамика ЦТ тела наблюдается для больных 1-й и 2-й групп при лапаротомических операциях. Также отмечается постепенное снижение ЦТ тела на 30 минуте операции до $35,7 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, по сравнению с исходными значениями) у пациентов 1-й группы и статистически незначимая гипотермия ($35,8 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$) у больных 2-й группы (рис. 2).

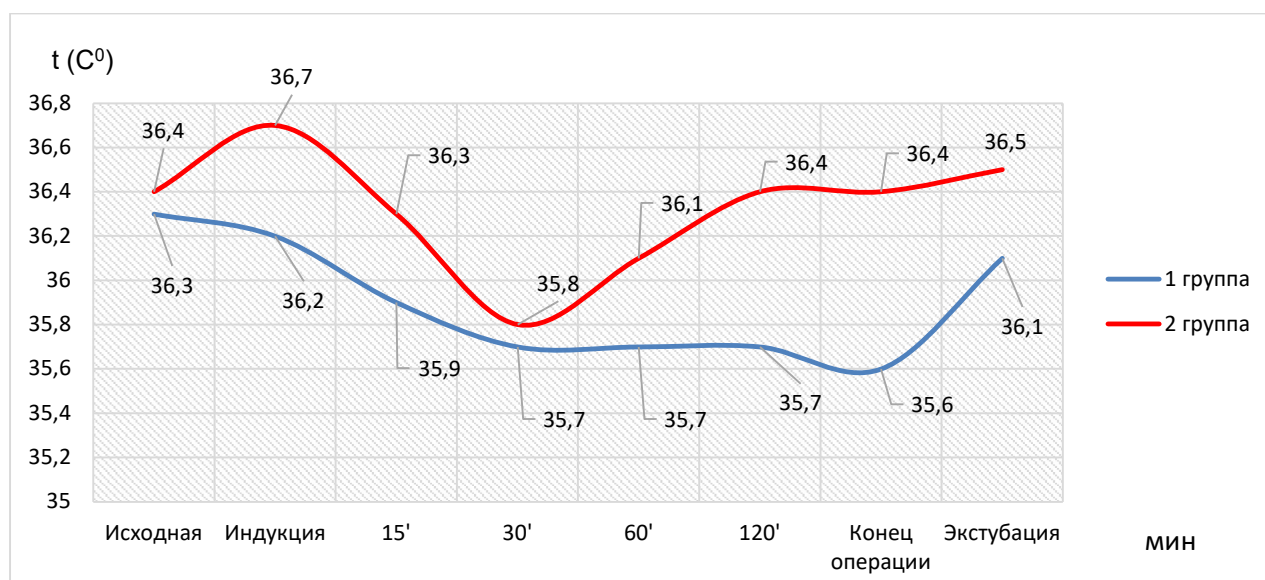


Рис. 2. Интраоперационная динамика ЦТ тела при лапаротомических операциях

На этапе экстубации и перевода в палату интенсивной терапии ЦТ тела пациентов обеих групп достигала исходных цифр.

Представленные значения ЦТ свидетельствуют о развитии НИГ легкой степени. При этом наиболее быстрое снижение значений ЦТ фиксируются в первые 30 минут операции у больных обеих групп, т.е. даже в случаях использования активных методов согревания. Подобная картина доказывает непосредственную роль в развитии гипотермии анестезиологического пособия, способствующего нарушению терморегуляции. Если у здорового человека в состоянии бодрствования поддержание температуры тела осуществляется путем поведенческой и вегетативной регуляций при достижении пороговой температуры, то в состоянии наркоза отсутствуют поведенческие реакции и реализуются только вегетативный механизм защиты организма и внешнее управление терморегуляцией. Главными действующими механизмами гипотермии во время общей анестезии являются вазодилатация при одновременном подавлении вазоконстрикции, возникающая в ответ на действие многих препаратов, входящих в состав премедикации (опиоидные анальгетики, бензодиазепины), индукции (пропофол) или препаратов для поддержания наркоза (севофлуран, изофлуран, десфлуран). При этом выделяют три фазы гипотермии во время общей анестезии: начальное быстрое снижение, медленное линейное снижение и фаза плато [3]. Поэтому, на наш взгляд, снижение ЦТ в первые 30 минут операции следует считать ожидаемым и вместе с тем требующим внимания.

В нашем исследовании сравнительный анализ динамики ЦТ тела при пассивном и активном согревании пациентов не выявил преимуществ лапароскопических или лапаротомических операций. Значения ЦТ тела пациентов 1-й и 2-й групп на этапах исследования не имели достоверных отличий. Между тем, ряд исследований указывает о развитии гипотермии при малоинвазивных операциях с использованием видеозендоскопического оборудования [4, 5]. Действительно, инсуфляция углекислого газа снижает температуру брюшной полости и, следовательно, может быть фактором риска периоперационной гипотермии.

Анализ частоты развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы показал преимущества применения методов активного согревания больных (рис. 3).

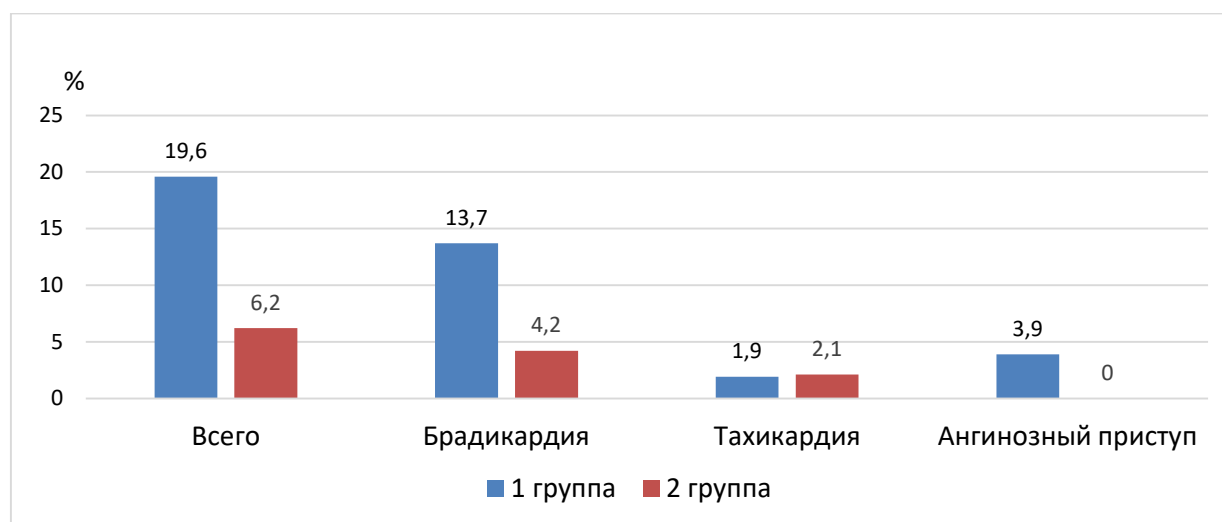


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты кардиальных осложнений в группах исследования (%).

В ближайшие часы после операции кардиальные осложнения отмечены у 10 (19,6%) больных 1-й группы и 3 (6,2%) больных 2-й группы. В 1-й группе нарушения ритма выявлены у 8 больных: брадикардия – у 7 (13,7%) больных и пароксизмальная тахикардия – у 1 (1,9%) больного. Аритмии не сопровождались нарушениями гемодинамики, показатели АД у больных оставались в пределах допустимых значений. Медикаментозные коррекции при брадикардии не проводились, приступ пароксизмальной тахикардии у больного купирован внутривенной микроструйной инфузией амиодарона (150 мг).

Ангинозные боли были отмечены у 2 (3,9%) больных 1-й группы. В этих случаях для исключения острого коронарного синдрома больным выполнены лабораторные (определение тропонинов I и T) и инструментальные (электрокардиография и эхокардиография) исследования, которые исключили у них острое повреждение миокарда. Учитывая, что у данных больных на этапе дооперационного обследования была диагностирована сопутствующая ИБС, а у одного из них отмечена ишемия на ЭКГ, эти эпизоды ангинозных болей были расценены нами как приступы стенокардии.

Во 2-й группе, из кардиальных осложнений у 2 (4,2%) больных отмечена брадикардия, у 1 (2,1%) больного – эпизод пароксизмальной тахикардии. Медикаментозное лечение в этих случаях не проводилось, эпизоды нарушения ритма имели кратковременный характер. Заметим, что все указанные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах были отмечены в первые 8 часов после поступления больных в палату ОРИТ. Во всех этих случаях был исключен болевой синдром, уровень боли у больных не превышал 4 балла по визуально-аналоговой шкале боли. Заметим, что указанные осложнения в обеих группах больных отмечались у больных, имевших сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ХСН и аритмии). Проведенное исследование указывает на необходимость дальнейших исследований у больных с абдоминальной онкологической патологией для уточнения взаимосвязи послеоперационных кардиальных осложнений с эпизодами гипотермии во время операции.

Выводы. В представленном исследовании выявлено, что у больных с абдоминальной онкологической патологией во время оперативного вмешательства отмечается снижение ЦТ тела, которое можно расценить как гипотермию легкой степени. При этом, если у больных 1-й группы (пассивное согревание) тенденция к снижению температуры тела сохраняется на протяжении всей операции, нормализуясь только на этапе экстубации или перевода больного в ОРИТ, то у больных 2-й группы (активное согревание) незначительное снижение температуры наблюдается только на 30-й минуте операции и далее возвращается к исходным значениям.

Не выявлено статистически значимого отличия интраоперационного температурного профиля больных в зависимости от метода хирургического доступа – лапароскопического и лапаротомического операций.

Кардиальные осложнения в ближайшие послеоперационные часы отмечены у 19,2% больных 1 группы и 6,1% больных 2 группы.

Необходимость контроля ЦТ и поддержания нормотермии во время операции не вызывают сомнения. Активное интраоперационное согревание обеспечивает стабильный температурный профиль больного и позволяет уменьшить количество кардиальных осложнений в послеоперационном периоде.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки и выполнено в рамках научно-исследовательской работы аспиранта 2-го года обучения кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей медицинского института СВФУ Нусугурова С.Д. (научный руководитель: зав кафедрой, д.м.н., доцент Потапов А.Ф.).

Сведения о вкладе авторов

Нусугуров С.Д. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Потапов А.Ф. – 40 (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста).

Иванова А.А. – 20% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста).

Список литературы:

1. Маковеев С.А., Хуссейн А., Перембетов Н.В., Хлопушин А.В., Еремеев А.В., Проценко Д.Н., Целых Н.В., Шаповалов К.Г., Емельянов Р.С., Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Щеголев А.В., Потапов А.Ф., Матвеев А.С., Киров М.Ю. Частота, структура и исходы гипотермии у взрослых пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии: многоцентровое ретроспективное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2019. 4. 31-37. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904131.
2. Rauch S., Miller C., Brauer A., Wallner B., Bock M., Paal P. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 19. 8(16). 8749. DOI: 10.3390/ijerph18168749.
3. Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia, Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology: Jul–Sep 2017 - Volume 33 - Issue 3 - p 306-316 DOI: 10.4103/joacp.JOACP_334_16
4. Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z., Zou H., Yang R., Zhu Y.X. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study. PLoS One. 2021 Sep 23;16(9):e0257816. DOI: 10.1371/journal.pone.0257816. PMID: 34555101; PMCID: PMC8460038.
5. Sari S., Aksoy S.M., But A. The incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anesthesia and an examination of risk factors. Int J Clin Pract. 2021 Jun;75(6):e14103. DOI: 10.1111/ijcp.14103. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33616248.
6. Sabbag I.P., Hohmann F.B., Assunção M.S.C., Freitas Chaves R.C., Correa T.D., Menezes P.F.L., Neto A.S., Malbouisson L.M., Lobo S.M.A., Amendola C.P., Aguilar-Nascimento J.E., Silva J.M. Jr; BRASIS Study Group. Postoperative hypothermia following non-cardiac high-risk surgery: A prospective study of temporal patterns and risk factors. PLoS One. 2021. Nov 15. 16(11). e0259789. DOI: 10.1371/journal.pone.0259789.

7. Bu N., Zhao E., Gao Y., Zhao S., Bo W., Kong Z., Wang Q., Gao W. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(6). e14392. DOI: 10.1097/MD.00000000000014392.
8. Morozumi K., Mitsuzuka K., Takai Y., Katsumata Y., Kuromoto A., Hoshi S., Numahata K., Arai Y. Intraoperative hypothermia is a significant prognostic predictor of radical cystectomy especially for stage II muscle-invasive bladder cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Jan. 98(2). e13962. DOI: 10.1097/MD.00000000000013962.
9. Каприн А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е., Болотина Л.В., Шкляева А.В., Полуэктова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019. 8(2). 139-147. DOI: 10.17116/oncolog20198021139.
10. Кабаков Д. Г., Базаров Д. В., Выжигина М. А., Аксельрод Б. А., Морозова А. А., Кавочкин А. А., Белов Ю. В. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. 15(5). 87-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-87-94.
11. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский онкологический журнал*. 2018. 23 (3–6). 120–128. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128.
12. Ruetzler K., Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:687-697. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0. PMID: 30459033.

References:

1. Makoveev S.A., Hussejn A., Perembetov N.V., Hlopushin A.V., Ereemeev A.V., Prochenko D.N., Celyh N.V., Shapovalov K.G., Emel'janov R.S., Bajalieva A.Zh., Zabolotskih I.B., Shhegolev A.V., Potapov A.F., Matveev A.S., Kirov M.Ju. The frequency, structure and outcomes of hypothermia in adult patients upon admission to the intensive care unit: a multicenter retrospective study. *Anesthesiology and resuscitation*. 2019. №. 4. 31-37. in Russian. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904131_
2. Rauch S., Miller C., Brauer A., Wallner B., Bock M., Paal P. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 19. 8(16). 8749. DOI: 10.3390/ijerph18168749.
3. Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia, *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*: Jul–Sep 2017 - Volume 33 - Issue 3 - p 306-316 DOI: 10.4103/joacp.JOACP_334_16
4. Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z., Zou H., Yang R., Zhu Y.X. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Sep 23;16(9):e0257816. DOI: 10.1371/journal.pone.0257816. PMID: 34555101; PMCID: PMC8460038.
5. Sari S., Aksoy S.M., But A. The incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anesthesia and an examination of risk factors. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14103. DOI: 10.1111/ijcp.14103. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33616248.
6. Sabbag I.P., Hohmann F.B., Assunção M.S.C., Freitas Chaves R.C., Correa T.D., Menezes P.F.L., Neto A.S., Malbouisson L.M., Lobo S.M.A., Amendola C.P., Aguilar-Nascimento J.E., Silva J.M. Jr; BRASIS Study Group. Postoperative hypothermia following non-cardiac high-risk surgery: A prospective study of temporal patterns and risk factors. *PLoS One*. 2021 Nov 15. 16(11). e0259789. DOI: 10.1371/journal.pone.0259789.
7. Bu N., Zhao E., Gao Y., Zhao S., Bo W., Kong Z., Wang Q., Gao W. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(6). e14392. DOI: 10.1097/MD.00000000000014392.
8. Morozumi K., Mitsuzuka K., Takai Y., Katsumata Y., Kuromoto A., Hoshi S., Numahata K., Arai Y. Intraoperative hypothermia is a significant prognostic predictor of radical cystectomy

- especially for stage II muscle-invasive bladder cancer. *Medicine* (Baltimore). 2019 Jan. 98.(2). e13962. DOI: 10.1097/MD.00000000000013962.
9. Kaprin A.D., Mackeplishvili S.T., Potievskaja V.I., Popovkina O.E., Bolotina L.V., Shkljaeva A.V., Polujektova M.V. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. in Russian. 2019. 8(2). 139-147. DOI: 10.17116/oncolog20198021139.
 10. Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A., Aksel'rod B.A., Morozova A.A., Kavochkin A. A., Belov Ju. V. Risk factors of simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology. *Bulletin of Anesthesiology and resuscitation*. 2018. 15(5). 87-94. in Russian. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-87-94.
 11. Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. Modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. *Russian Journal of Oncology*. 2018. 23 (3–6). 120-128. in Russian. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128.
 12. Ruetzler K., Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:687-697. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0. PMID: 30459033.

doi : 10.52485/19986173_2022_3_70

УДК 616-001.33-547.99

Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Ростовцев С.О.

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФОКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЕЛЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДИНАМИКУ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЗРЫВНОЙ РАНЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Лесопарковая 4, 195043, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценка динамики содержания про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови экспериментальных животных с взрывной раной бедра после раннего локального введения гиалуроновой кислоты (ГК).

Материалы и методы. Исследование проведено на 106 крысах-самцах линии Вистар, разделенных по 32 животных в группы: основную, сравнения, контрольную. Под наркозом наносили взрывную рану бедра. Через 3 ч после повреждения всем крысам проводили первичную хирургическую обработку раны, стандартное лечение, локально вводили гиалуроновую кислоту (основная группа), 0,9% раствор натрия хлорида (группа сравнения), без локального лечения (контрольная). Оценивали динамику проявлений и сроки заживления раны, концентрацию миоглобина и калия в плазме крови, а также воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10) на 3, 7, 14 и 28 сут после повреждения. Интактную группу составляли животные без повреждений ($n=10$). Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 в среде программы Statistica 10.0.

Результаты. Перифокальное введение ГК через 3 ч после взрывного повреждения в период первых 3-7 сут способствовало уменьшению концентрации миоглобина на 22,1-23,8% ($p<0,05$) и калия на 26,8% ($p<0,05$) в плазме крови, снижению уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β на 25,9 % ($p<0,05$), IL-6 – на 22,5 % ($p<0,05$), TNF- α – на 29,1 % ($p<0,05$) в сравнении с группой сравнения. В период 14-28 сут уровень провоспалительных цитокинов снижался, достигая значений интактных животных. Уровень IL-10 умеренно повышался (в 2,1-3,1 раза, $p<0,05$) в сравнении с интактными животными, преимущественно в период 14-28 сут после повреждения. Полное закрытие раневого дефекта после локального применения ГК наступало на 4-5 сут раньше, чем у животных из группы сравнения.

Заключение. Перифокальное введение ГК через 3 часа после взрывного повреждения мягких тканей бедра уменьшает выраженность посттравматического рабдомиолиза, снижает индуцированный травмой уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) в фазу воспаления, повышает концентрацию противовоспалительных цитокинов (IL-10) в фазу регенерации и образования грануляционной ткани, сокращает сроки заживления на 19% ($p<0,05$).

Ключевые слова. Взрывная рана, гиалуроновая кислота, мягкие ткани, рабдомиолиз, системный воспалительный ответ, цитокины.

Shperling I.A., Shulepov A.V., Shperling N.V., Rostovtsev S.O.

THE EFFECT OF PERIFOCAL INTRODUCTION OF HYALURONIC ACID GEL ON THE DYNAMICS OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PLASMA OF BLOOD IN RATS IN AN EXPERIMENTAL EXPLOSIVE WOUND

State Scientific Research Test Institute of the military medicine of the Russian Federation defense Ministry, 4 Lesoparkovaya Str., 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

The aim of the research. Evaluation of the dynamics of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma of experimental animals with an explosive wound of thigh after early local injection of hyaluronic acid (HA).

Materials and methods. The study was carried out on 106 male Wistar rats, divided into 32 animals into groups: main, comparison, control. Under anesthesia, an explosive wound was inflicted on the thigh. 3 hours after the injury, all rats underwent primary surgical treatment of the wound, standard treatment, local injection of hyaluronic acid (main group), 0.9% sodium chloride solution (comparison group), without local treatment (control). The dynamics of manifestations and the timing of wound healing, the concentration of

myoglobin and potassium in blood plasma, as well as inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10) were assessed on days 3, 7, 14, and 28 after injury. The intact group consisted of animals without injuries (n=10). The obtained data were processed using the Microsoft Excel 2013 application package in the Statistica 10.0 software environment.

Results. Perifocal administration of HA 3 hours after the explosive wound during the first 3-7 days contributed to a decrease in the concentration of myoglobin by 22.1-23.8% ($p<0.05$) and potassium by 26.8% ($p<0.05$) in blood plasma, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines: IL-1 β by 25.9% ($p<0.05$), IL-6 - by 22.5% ($p<0.05$), TNF- α - by 29.1 % ($p<0.05$) in comparison with the comparison group. In the period of 14-28 days, the level of pro-inflammatory cytokines decreased, reaching the values of intact animals. The level of IL-10 moderately increased (by 2.1-3.1 times, $p<0.05$) in comparison with intact animals, mainly in the period 14-28 days after injury. Complete closure of the wound defect after local application of HA occurred 4-5 days earlier than in animals from the comparison group.

Conclusion. Perifocal administration of HA 3 hours after an explosive injury to the soft tissues of the thigh reduces the severity of post-traumatic rhabdomyolysis, reduces the trauma-induced level of circulating pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6) in the inflammation phase, increases the concentration of anti-inflammatory cytokines (IL-10) in the phase of regeneration and formation of granulation tissue, reduces the healing time by 19% ($p<0.05$).

Keywords. Explosive wound, hyaluronic acid, soft tissues, rhabdomyolysis, systemic inflammatory response syndrome, cytokines.

Взрывная травма (МКБ-10: Y36.2, Y36.8) представляет собой тяжелую травму военного и мирного времени, которая возникает в результате воздействия на ткани различных факторов взрыва (взрывной волны, высокой температуры, вторичных ранящих элементов снаряда и др.) [1]. Высокая энергия взрывного воздействия и недостаточная прочность покровных тканей приводит к нарушению их целостности с формированием взрывной раны, которая характеризуется множественными разрывами фасции, нервов, сухожилий и мышц с участками кровоизлияний [2]. Любое повреждение тканей, в том числе и взрывная травма, сопровождается высвобождением хемокинов с развитием каскада локальных и системных молекулярных, клеточных, биохимических и гистоморфологических процессов [3]. Химические медиаторы воспаления способствуют усилению отека тканей, спазму сосудов и развитию тромбоза, что вызывает развитие стойких микроциркуляторных расстройств [4]. Присоединение бактериальной инфекции усугубляет течение раневого процесса с преобладанием воспалительной его фазы [5]. В ответ на повреждение эндогенные сигналы опасности (алармины) стимулируют синтез лейкоцитами провоспалительных цитокинов, а их выделение в кровь сопровождается развитием системной воспалительной реакции (SIRS) [6, 7]. Этот процесс может поддерживаться поступлением цитокинов из первичного очага повреждения, а при развитии SIRS и генерализации процесса – из органов, удаленных от первичного очага.

Уменьшение деструкции тканей и выраженности локального воспалительного ответа является одним из перспективных подходов восстановительного лечения механических повреждений [8]. В последние годы, для лечения различных травм стали часто использовать гидрогели гиалуроновой кислоты, которые обладают протективными и регенеративными свойствами [9]. Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой несulfатированный гликозаминогликан, который составляет гидрофильную основу внеклеточного матрикса и способен в зависимости от молекулярной массы проявлять различные иммунные свойства. Так, по данным А.С. Petrey, С.А. Motte (2014) высокомолекулярная ГК тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов, уменьшает деструкцию тканей и выраженность воспалительной реакции, способствует регенерации [10]. Предполагается, что локальное применение ГК при таких обширных механических повреждениях, как взрывная рана, может уменьшить выраженность деструкции тканей, снизить уровень воспалительной реакции, предупредить генерализации воспалительного процесса.

Цель исследования – оценить динамику содержания про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови животных с взрывной раной мягких тканей бедра после локального перифокального введения геля гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 106 беспородных крысах-самцах линии Вистар массой 320 ± 20 г и возрастом 3,5-4,0 мес., полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Исследование одобрено локальным Комитетом по этике ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 13 от 22.06.2020 г.). Исследования проводились с соблюдением требований приказа № 267 МЗ РФ, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

Все животные проходили 14-дневный карантин со свободным доступом к пище, воде. Перед исследованием все крысы были разделены на 4 группы: основную ($n=32$), группу сравнения ($n=32$), контрольную ($n=32$) и интактную ($n=10$). После предварительной наркотизации (смесь золетила и ксилазина по 10 мг/кг массы животного каждого препарата) крысам основной, группы сравнения и контрольной групп наносили взрывную рану бедра с использованием терочных петард, начиненных пиротехнической смесью по методике, описанной в предыдущих исследованиях [11]. Критерием включения в исследуемые группы служило наличие на наружной поверхности средней трети бедра животных взрывной раны мягких тканей: рана кожи и подкожно-жировой клетчатки размерами в среднем $3,0 \pm 0,5$ см и площадью – $6,9 \pm 0,3$ см², рана мышцы со средними размерами $1,2 \pm 0,2$ см, площадью – $1,1 \pm 0,2$ см², глубиной кожно-мышечной раны – $1,5 \pm 0,1$ мм. В исследование не включали животных с оскольчатым переломом бедренной кости, кровопотерей более 15% объема циркулирующей крови (ОЦК). Интактная группа была представлена животными без повреждений.

Через 3 ч после нанесения травмы всем животным проводили первичную хирургическую обработку, включающую в себя удаление нежизнеспособных тканей и инородных тел, однократно внутримышечно в здоровую конечность вводили антибактериальный препарат (гентамицина сульфат из расчета 3 мг/кг массы крысы). Затем животным основной группы перифокально в толщу мышц веерным способом вводили 1,75% раствор гиалуроновой кислоты в объеме 2,0 мл/кг, который готовили путем разбавления препарата Гиалифт 3,5 (Испания) водой для инъекций в соотношении 1:1; группы сравнения – локально вводили 0,9% раствор натрия хлорида в аналогичном объеме; животным контрольной группы локального лечения не проводили. Препарат Гиалифт 3,5 содержит нештитуемую нестабилизированную гиалуроновую кислоту, имеющую преимущественно высокую молекулярную массу. Сроки введения ГК и 0,9% раствора натрия хлорида обусловлены сроками оказания медицинской помощи пострадавшим с травмами. Далее на рану накладывали марлевую повязку и фиксировали её тканевым лейкопластырем. В течение последующих 7 сут ежедневно проводили перевязки с мазью «Левомеколь» и однократным введением антибиотика в суточной дозе 3 мг/кг массы крысы.

Динамическое наблюдение и оценку изучаемых показателей проводили через 3, 7, 14 и 28 сут после травмы, что соответствовало фазам течения раневого процесса: фазе воспаления (3-7 сут), фазе регенерации, образования и созревания грануляционной ткани (7-14 сут), фазе реорганизации рубца и эпителизации (14-28 сут). В ходе исследования проводили оценку внешнего вида раны, характера отделяемого из нее. Площадь раны рассчитывали по J. I. Kundin [11]:

$$S = L \times W \times 0,875, \quad (1)$$

где S (см²) – площадь раневого дефекта; L (см), W (см) – два перпендикулярных максимальных размеры раны.

Для оценки выраженности рабдомиолиза исследовали концентрацию миоглобина и калия в плазме крови. Содержание миоглобина (нг/мл) измеряли методом твердофазного ИФА с применением двух типов моноклональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, США), концентрацию

калия (ммоль/л) – турбодиметрическим методом с использованием набора Калий-Ольвекс (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия).

Выраженность системного воспалительного ответа на фазах раневого процесса оценивали по динамике изменений содержания в плазме периферической крови про- (фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и противовоспалительных (интерлейкин-10 (IL-10) цитокинов. Профиль циркулирующих цитокинов оценивали методом мультиплексного иммунного анализа на установке Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories, США) с наборами реагентов Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Assay [13].

Для определения биохимических показателей и уровня цитокинов периферической крови животных выводили из эксперимента путем декапитации (по 8 животных из группы на каждый срок наблюдения).

Данные, полученные в эксперименте, вносились в карты для статистической обработки материала. Анализ полученной информации проводился на персональном компьютере Intel® Core™ i3-4160. Цифровая информация формировалась по группам, с данными которых проводился математико-статистический анализ. С учетом поставленных задач использовались методы, применяемые в среде программы Statistica 10.0 для Windows. Определение типа распределения данных проводили по критерию Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями [Q₂₅; Q₇₅]. Для определения статистической значимости различий между двумя независимыми выборками применяли критерий Манна-Уитни. Различие между выборками считали статистически значимыми, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение.

Динамика заживления взрывной раны. В начальную фазу (3-7 сут) из взрывной раны наблюдалось гнойное отделяемое, сначала обильное, а к 7 сут – в умеренном количестве. Площадь раны в эти сроки не имела существенных различий с её исходными значениями. Начиная с 14 сут (фаза регенерации), площадь раны уменьшилась на 44,6% ($p < 0,05$) относительно исходных значений, из раны сохранялось незначительное фибринозное отделяемое. К исходу периода наблюдения (28 сут), в активную фазу рубцевания, площадь раны составляла 1,2 [0,8; 1,6] см², при $p < 0,05$, на её поверхности располагался небольшой плотный струп. Полное заживление взрывной раны регистрировалось на 30-32 сут после травмы. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида не вносило существенных изменений в динамику и сроки заживления раны. Перифокальное введение гиалуроновой кислоты способствовало уменьшению площади раны уже к исходу фазы воспаления (7 сут) на 26,2% ($p < 0,05$) по сравнению с начальной её площадью, из раны наблюдалось преимущественно серозно-гнойное или фибринозное отделяемое. В фазу регенерации продолжилось уменьшение площади раны. Так, на 14 сут рана уменьшилась на 66,2% ($p < 0,05$) от своей первоначальной площади, её покрывал плотный струп. Полное заживление раны с образованием рубца в группе животных, которым локально вводили гиалуроновую кислоту, отмечалось на 24-26 сут после травмы (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей заживления экспериментальной взрывной раны мягких тканей бедра у крыс, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группы исследования	Сроки наблюдения сут	n	Показатели		
			Площадь раны, см ²	Характер отделяемого	Сроки заживления раны, сут
Контрольная (без локального лечения) n=32	Исходно	32	6,5 [5,7; 7,6]	–	31 [30; 33]
	3	32	5,9 [5,5; 6,8]	Гнойное отделяемое	
	7	24	5,6 [5,1; 6,3]	Гнойное отделяемое	
	14	16	3,6*, *** [3,3; 4,2]	Фибринозное отделяемое	
	28	8	1,2*, *** [0,8; 1,6]	Струп	

Сравнения (0,9% раствор натрия хлорида) n=32	Исходно	32	6,4 [6,0; 7,3]	–	30 [29; 32]
	3	32	6,2 [5,9; 7,0]	Гнойное отделяемое	
	7	24	5,7 [5,3; 6,5]	Гнойное отделяемое	
	14	16	3,7*, *** [3,3; 4,4]	Фибринозное отделяемое	
	28	8	1,0*, *** [0,7; 1,5]	Струп	
Основная (гель гиалуроновой кислоты) n=32	Исходно	32	6,5 [6,0; 7,2]	–	25 [24; 27]
	3	32	6,1 [5,3; 7,1]	Серозно-гнойное отделяемое	
	7	24	4,8* [4,5; 5,6]	Фибринозное отделяемое	
	14	16	2,2*, **, *** [1,9; 2,8]	Струп	
	28	8	–	Рубец	

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с животными интактной группы, $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий по сравнению с животными группы сравнения, $p < 0,05$; *** – статистическая значимость различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$; Me [Q₂₅; Q₇₅] – медиана [нижний и верхний квартили]; n – количество животных в группе; различие представленных в таблице значений n в группах, на разных сроках исследования связано с выводением животных из эксперимента на предыдущих этапах исследования.

Содержание в плазме крови продуктов рабдомиолиза (миоглобин, калий) в плазме крови. Максимальное значение миоглобина в плазме крови после нанесения взрывной раны регистрировалось в фазу воспаления (3-7 сут), его уровень был в 2,4-2,6 раз ($p < 0,05$) выше показателя у интактных животных. В фазу формирования грануляционной ткани (14 сут) содержание сывороточного миоглобина снижалось, оставаясь повышенным на 62,8% ($p < 0,05$) относительно интактных крыс. К исходу периода наблюдения (28 сут), к началу формирования рубца в месте повреждения уровень миоглобина соответствовал значениям у животных интактной группы. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида не вносило существенных изменений в динамику сывороточного миоглобина во все фазы раневого процесса.

Перифокальные внутримышечные инъекции геля гиалуроновой кислоты приводили к снижению содержания миоглобина в плазме крови на 22,1-23,8% ($p < 0,05$) относительно животных, получавших 0,9% раствор натрия хлорида, преимущественно в фазу воспаления (3-7 сут). В дальнейшем, в фазу регенерации и фазу формирования рубца (14-28 сут) концентрация миоглобина в плазме крови не имела существенных различий с его показаниями у интактных животных.

Сходная динамика наблюдалась в содержании в крови калия. Незначительное повышение калия в плазме крови на 26,8% ($p < 0,05$) наблюдалось в ранние сроки воспалительной фазы раневого процесса (3 сут). В дальнейшем, вплоть до 28 сут, уровень калия не отличался от его значений у интактных животных. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида не оказывало влияние на показатели сывороточного калия по сравнению с животными без локального лечения (контрольная группа). Быстрое восстановление калия обусловлено важностью данного электролита для поддержания гомеостаза и участием нескольких систем регуляции его содержания в крови.

Перифокальное внутримышечное введение геля гиалуроновой кислоты (основная группа) приводило к снижению концентрации калия в плазме крови до значений у интактных животных уже к началу периода наблюдения (3 сут). В дальнейшем показатели калия в этой группе на всем протяжении периода наблюдения оставались в пределах значений интактных крыс (рис. 1).

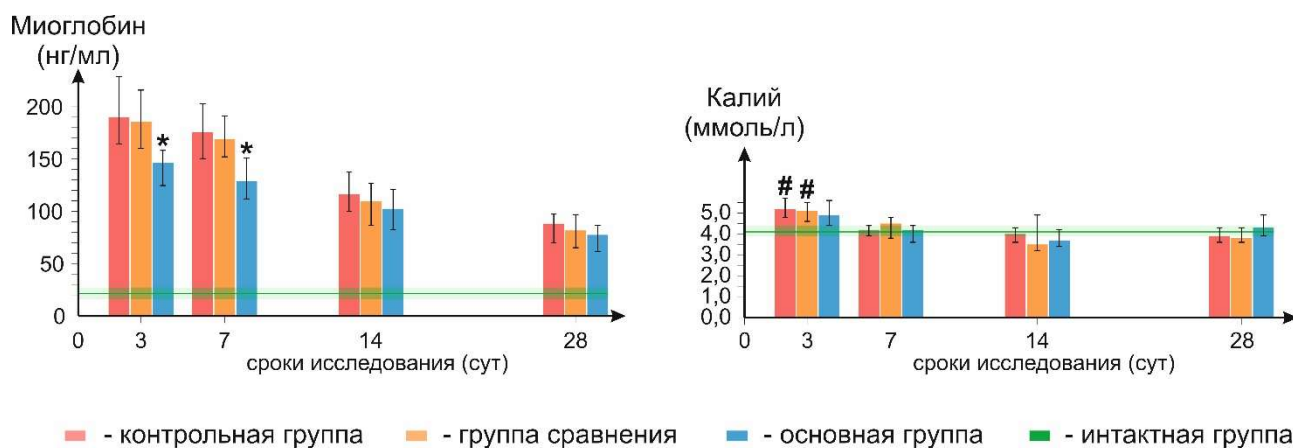


Рис. 1. Динамика содержания миоглобина (нг/мл) и калия (ммоль/л) в плазме крови у крыс с экспериментальной взрывной раной мягких тканей бедра, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Примечание: * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) относительно группы сравнения; # – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) относительно интактной группы.

Уровень цитокинов в плазме крови. При взрывной травме наблюдалось изменение баланса циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 2). В фазу воспаления (3-7 сут) регистрировался выраженный подъем уровня исследуемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) в циркуляторном русле травмированных животных, причем наиболее значительный прирост провоспалительных медиаторов характерен для IL-1 β . Так, содержание в плазме периферической крови этого цитокина в 3,1-3,5 раза ($p < 0,05$) превышало значения у интактных животных. Кроме того, регистрировалось повышение в плазме крови IL-6, который в фазу воспаления был повышен в 1,8-2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению со значением у интактных животных. Пиковые значения уровня TNF- α в эти сроки были менее выраженными, чем содержание IL-1 β , однако в 2,6-2,8 раз ($p < 0,05$) превышали показатель у крыс интактной группы.

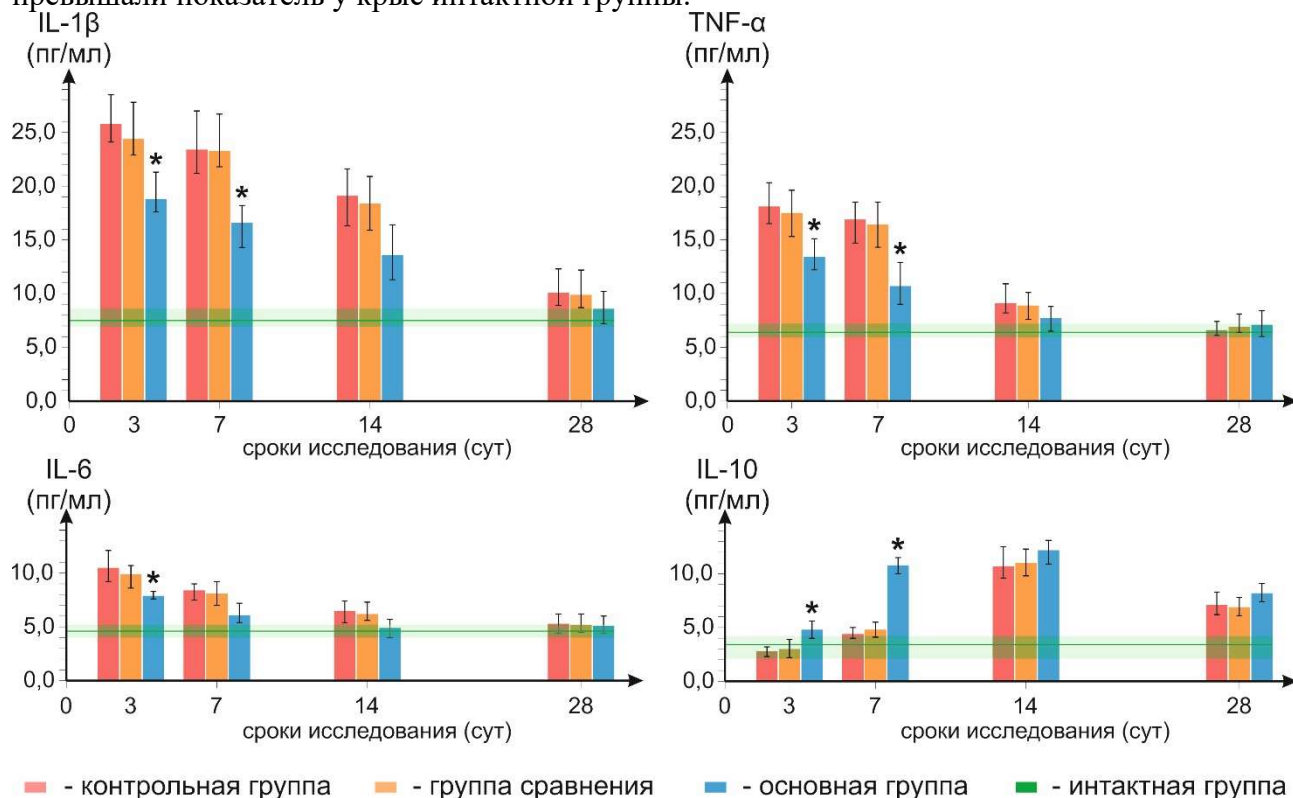


Рис. 2. Динамика концентрации цитокинов в плазме крови у крыс с экспериментальной взрывной раной мягких тканей бедра, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Примечание: * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) относительно группы сравнения.

В фазу регенерации (14 сут) уровень изучаемых провоспалительных медиаторов снижался, преимущественно за счет TNF- α и IL-6. Мониторинг уровня TNF- α показал снижение его содержания в плазме крови животных на 46,2-59,7 % ($p<0,05$) относительно предыдущего срока наблюдения (3-7 сут). Пиковые значения IL-6 в эти сроки также были на 22,6-38,1 % ($p<0,05$) меньше значений, которые наблюдались в более ранние сроки.

Тенденция к уменьшению уровня противовоспалительных цитокинов продолжилась и в фазу организации рубца и эпителизации (28 сут). Уровень IL-1 β был снижен на 47,1 % ($p<0,05$) по сравнению с его уровнем в предыдущий срок наблюдения (14 сут), оставаясь высоким (на 34,7 %, при $p<0,05$) относительно крыс интактной группы. В отличие от IL-1 β , содержание TNF- α и IL-6 в плазме крови к концу периода наблюдения не имело достоверных различий с их уровнем у интактных животных.

Локальное внутримышечное введение 0,9% раствора натрия хлорида не вносило значимых изменений в динамику провоспалительных цитокинов в различные фазы раневого процесса.

Перифокальное обкалывание мышц гелем гиалуроновой кислоты сопровождалось менее значимым приростом уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови через 3-7 сут после нанесения повреждения. Так, уровень сывороточного IL-1 β в воспалительную фазу раневого процесса был снижен в среднем на 25,9 % ($p<0,05$), TNF- α – на 29,1 % ($p<0,05$), а IL-6 – на 22,5 % ($p<0,05$) относительно животных группы сравнения (0,9% раствор натрия хлорида). Несмотря на положительное протективное влияние гиалуроновой кислоты на местный окolorаневой воспалительный процесс области повреждения, содержание циркулирующих цитокинов в крови превышало их значение у интактных животных. Мониторинг содержания изучаемых провоспалительных медиаторов в плазме крови показал, что их уровень в фазу воспаления оставался достаточно высоким, превышая значения у интактных крыс (для IL-1 β в 2,2-2,5 раз, при $p<0,05$; для TNF- α в 1,7-2,1 раз, при $p<0,05$; для IL-6 на 71,7%, при $p<0,05$).

В фазе регенерации и образования грануляционной ткани уровень провоспалительной цитокинемии на фоне раннего применения гиалуроновой кислоты снижался. Так, средние значения IL-1 β после введения гиалуроновой кислоты незначительно уменьшались, сохраняя свой высокий уровень (на 81,3 %, при $p<0,05$) относительно интактных животных. Изменения коснулись и TNF- α , и IL-6, уровень которых снизился в эти сроки до уровня интактных животных.

В фазу образования рубца отмечалось уменьшение уровня изучаемых цитокинов в плазме крови до значений у животных интактной группы. Наиболее значительным было снижение уровня IL-1 β (на 36,8 %, при $p<0,05$) относительно предыдущего срока (фазы образования грануляций).

В отличие от профиля исследуемых циркулирующих провоспалительных цитокинов содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в фазу воспаления (3-7 сут) у животных контрольной группы (без локального лечения) существенно не повышалось, оставаясь на уровне диапазона значений интактных животных. Повышенные уровни IL-10 в плазме крови регистрировались у животных этой группы не ранее фазы регенерации (14 сут), в 3,1 раза ($p<0,05$) превышая значения нетравмированных животных. В фазу образования рубца (28 сут) содержание циркулирующего IL-10 незначительно снижалось, оставаясь в 2,1 раза ($p<0,05$) выше значений интактных животных. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида не вносило значимых изменений в динамику IL-10.

Раннее перифокальное введение в область повреждения геля гиалуроновой кислоты характеризовалось повышением уровня IL-10 (в 2,4-3,6 раз, при $p<0,05$) уже к исходу фазы воспаления (7 сут) относительно нетравмируемых животных и сохранялось до конца периода наблюдения (28 сут). Локальное применение гиалуроновой кислоты увеличивает концентрацию в плазме крови противовоспалительного IL-10 в фазу воспаления в 1,6-2,3 раза ($p<0,05$) по сравнению с его уровнем у животных группы контроля (0,9% раствор натрия хлорида).

Таким образом, взрывная рана мягких тканей конечности экспериментальных животных приводит к образованию дефекта кожи, скелетных мышц, повреждению сосудов, нервов. В результате разрушения скелетных мышц в системный кровоток поступают продукты клеточного распада (миоглобин, ионы калия), концентрация которых в плазме крови увеличивается [12]. Локальное повреждение сосудов способствует адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия с последующей их активацией и выбросом из альфа-гранул различных цитокинов, хемокинов и факторов роста [14]. Выделение тромбоцитами медиаторов воспаления (гистамин, калликренин, кинины и т.д.) повышает проницаемость сосудистой стенки и увеличивает транскапиллярную фильтрацию плазмы с развитием отека тканей в области повреждения. Образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) в просвете сосудов приводит к их взаимной активации, локальному выделению цитокинов и привлечению в очаг повреждения нейтрофилов и моноцитов (макрофагов) [15]. Вокруг некротических тканей формируется лейкоцитарный воспалительный вал, отграничивающий область повреждения от здоровой ткани. Присоединение бактериальной флоры способствует нагноению раны с наличием серозного, гнойного или гнилостного отделяемого из нее. В результате возникает воспаление, которое как типовой патологический процесс может проявляться как местными, так и общими реакциями.

Наблюдаемое в ранние сроки после нанесения взрывной раны повышение концентрации циркулирующих цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-6) с преимущественным увеличением уровня IL-1 β свидетельствует о выраженности воспалительной реакции и обусловлено выходом в периферическую кровь провоспалительных сигнальных молекул и формированием системного воспалительного ответа [7, 12]. Отражением выраженной ответной неспецифической реакции организма на травматическое повреждение мягких тканей служит повышение содержания TNF- α в крови, которое коррелирует с повышением уровня циркулирующего IL-6. Помимо провоспалительных цитокинов обязательными участниками воспалительного процесса являются противовоспалительные медиаторы (IL-10), которые за счет своего дистантного действия влияют на выраженность системной воспалительной реакции [6, 16]. Выраженный цитокиногенез может приводить к генерализации воспалительного процесса в органах и тканях, удаленных от первичного очага повреждения, с развитием полиорганной недостаточности [17]. Возможно, что именно дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов является свидетельством основных проявлений системного воспалительного ответа при взрывных повреждениях. Кроме того, прирост содержания изучаемых провоспалительных цитокинов соответствовал срокам формирования очагов некроза, нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации, что может служить показателем прогрессии воспалительного процесса при взрывной ране.

Локальное применение геля гиалуроновой кислоты способствовало уменьшению выраженности отека тканей в области раны, менее выраженному приросту миоглобина и ионов калия в плазме крови, особенно в фазу воспаления раневого процесса. Эффекты гиалуроновой кислоты в раннем посттравматическом периоде обусловлены её структурной организацией, которая обеспечивает вязкоупругие и водоудерживающие свойства, позволяющие связывать и продолжительно удерживать большое количество молекул воды [10], снижая поступление токсических продуктов рабдомиолиза в кровяное русло. Трехмерные сетки гиалуроновой кислоты способствуют увеличению вязкоупругих свойств раствора [18]. Наличие полярных и неполярных структур в составе гиалуроновой кислоты облегчает взаимодействие с различными химическими агентами и белковыми субстанциями, а ионные связи образующихся солей гиалуроновой кислоты приводят к образованию раствора с выраженными гидрофильными свойствами [10].

Локальное внутримышечное введение в область повреждения мягких тканей конечности геля гиалуроновой кислоты сопровождалось в воспалительную фазу раневого процесса менее значимым увеличением в крови уровня IL-1 β , TNF- α , IL-6 на фоне умеренного прироста содержания IL-10, которое свидетельствовало о способности высокомолекулярной гиалуроновой кислоты снижать проявления системного дисбаланса

про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшать первичные и вторичные повреждения скелетных мышц и выраженность рабдомиолиза. Гиалуроновая кислота высокой молекулярной массы действует не только как гидрофильный наполнитель внеклеточного пространства, но и способна оказывать противовоспалительное и антиангиогенное действие, что обеспечивает благоприятное течение процессов как в фазу острого воспаления, так и в фазу регенерации и формирования грануляционной ткани. Раннее применение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в фазу воспаления блокирует взаимодействие короткоцепочечной низкомолекулярной гиалуроновой кислоты с провоспалительными рецепторами клеточной поверхности, что снижает активность воспалительных клеток в ране, уменьшает в последующем фиброз и образование патологических рубцов [10]. Гиалуроновая кислота проявляет высокую аффинность связывания с CD44 в фибробластах и устойчивость к диссоциации по мере увеличения ее молекулярной массы [19]. Экзогенно введенная гиалуроновая кислота, связываясь с CD44 в эпидермальных или фибробластных клетках, приводит к генетической экспрессии, связанной с ускорением заживления ран, и, по-видимому, стимулируется сигнальной трансдукцией CD44. Снижение проявлений воспалительного ответа под влиянием высокомолекулярной гиалуроновой кислоты ассоциировано с ингибированием выработки макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) посредством подавления транскрипционных факторов NF- κ B и I- κ B через сайты связывания с молекулами межклеточной адгезии ICAM-1. Интраартикулярное введение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты значительно снижало объем выпота и повышенное содержание IL-6 при остеоартрите коленного сустава, коррелируя с клиническим улучшением [10]. При местном применении в зону повреждения периферического нерва высокомолекулярная гиалуроновая кислота проявляла способность снижать индуцированную травмирующим воздействием экспрессию провоспалительных факторов (IL-1 β , TNF- α , Tol-подобных рецепторов, матриксных металлопротеиназ) [20].

Следовательно, оценка содержания циркулирующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов свидетельствует о возможности ослабления формирования системного воспалительного ответа в условиях локального введения геля высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в область сдавления. Наиболее выраженная модификация воспалительного ответа цитокинов наблюдается в фазу воспаления раневого процесса после нанесения взрывной раны.

Результаты настоящего исследования соотносятся с существующими положениями о раневом процессе, роли биологических жидкостей (в частности, гиалуроновой кислоты) в регуляции гомеостаза на организменном и тканевом уровнях в рамках механизмов восстановления тканей после повреждения. Экстраполяция полученных данных на организм человека возможна относительно направленности развития патологических реакций при повреждении тканей и саногенетических механизмов их восстановления в условиях локального применения гиалуроновой кислоты.

Ограничения исследования определены форматом эксперимента (мелкие лабораторные животные, модель взрывной раны без перелома, проведение лечебных манипуляций в ранний период раневого процесса – через 3 ч после повреждения), что следует учитывать при воспроизведении аналогичных исследований для получения новых данных о направлениях разработки методов лечения повреждений мягких тканей.

Выводы

1. При повреждении мягких тканей бедра в результате взрывной раны у крыс в воспалительную фазу раневого процесса нарастает концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) в плазме крови, а в фазу регенерации, формирования и созревания грануляционной ткани доминирующую позицию занимает противовоспалительный цитокин IL-10.
2. Перифокальное введение ГК через 3 ч после взрывном повреждении мягких тканей бедра уменьшает выраженность посттравматического рабдомиолиза, снижает индуцированный травмой уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) в

фазу воспаления и повышает концентрацию противовоспалительных цитокинов (IL-10) в фазу регенерации и образования грануляционной ткани, сокращает сроки заживления на 19% ($p < 0,05$), что может рассматриваться как перспективный подход к тканесберегающей тактике при лечении взрывной травмы.

Информация о финансировании. Авторы заявляют, что при подготовке статьи не использовались вневедомственные источники финансирования.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

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

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

Шперлинг Н.В. – 20% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Ростовцев С.О. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, анализ литературы по теме исследования)

Список литературы:

1. Liu G.E., Tian Y., Zhao W.J., Song S.M., Li L. Annual review of Chinese Journal of Traumatology 2020. Ghin J Traumatol. 2021 24(1). 1-4. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.12.001
2. Rivedal D.D., Coon C., Sanger J.R., Hettinger P. Blast injury to the hand: assessing the injury pattern and functional outcome of the thumb. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021. 9(9). e3767. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003767
3. Смирнов И.Е., Рошаль Л.М., Кучеренко А.Г., Карасева О.В., Понина И.В. Изменения содержания костных биомаркеров и цитокинов в сыворотке крови при сочетанной травме у детей. Российский педиатрический журнал. 2017. 20(6). 371-378. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378
4. Козлов В.И., Сахаров В.Н., Гурова О.А., Сидоров В.В. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. 20(3). 46-53. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53
5. Petfield J.L., Lewandowski L.R., Stewart L., Murray C.K., Tribble D.R. IDCRP Combat-related extremity wound infection research. Mil Med. 2022. 187(2). 25-33. DOI: 10.1093/milmed/usab065
6. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. 2018. 44(3). 301-316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3
7. Xu P., Wang F., Zhou X.L., Li L., Xiong D., Yong Y.Q., Zhao Y., Jiang W.X. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunctions following crush injury: a new experimental model in rabbits. Inflammation. 2018. 41(1). 240-248. DOI: 10.1007/s10753-017-0683-5
8. Шулепов А.В., Шперлинг И.А., Юркевич Ю.В., Шперлинг Н. В., Васильев С. Б. Профиль циркулирующих цитокинов в аспекте системного воспаления при продолжительной статической компрессии мягких тканей в эксперименте. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022. 12(1). 61-68. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-61-68
9. Taskan M.M., Balci Yuce H., Karatas O., Gevrek F., Isiker Kara G., Celt M., Sirma Taskan E. Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. Biotech Histochem. 2021. 96(7). 536-545. DOI: 10.1080/10520295.2020.1832255
10. Капулер О., Галеева А., Сельская Б., Камилов Ф. Гиалуронан: свойства и биологическая роль. Врач. 2015. 2. 25-27.

11. Шперлинг И.А., Ростовцев С.О., Шулепов А.В., Коуров А.С., Баженов М.В. Особенности микроциркуляции и метаболизма в коже и мягких тканях области повреждения при экспериментальной взрывной травме. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. 24(1). 101-110. DOI: 10.17816/brmma71464
12. Wang W., Wang Yu., Yang J. Protective effects of ischemic postconditioning on skeletal muscle following crush syndrome in the rat. *Acta Cir Bras.* 2021. 36(7). e360701. DOI: 10.1590/ABC360701
13. Riteau N., Gombault A., Couillin I. Assessment of inflammasome activation by cytokine and danger signal detection. *Methods Mol Biol.* 2016. 14(17). 63-74. DOI: 10.1007/978-1-4939-3566-6_3
14. Qiu Y., Brown A.C., Myers D.R., Sakurai Y., Mannino R.G., Tran R., Ahn B., Hardy E.T., Kee M.F., Kumar S., Bao G., Barker T.H., Lam W.A. Platelet mechanosensing of substrate stiffness during clot formation mediates adhesion, spreading, and activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. 111(40). 14430-14435. DOI: 10.1073/pnas.1322917111
15. Schrottmaier W.S., Kral J.B., Zeitlinger M., Salzmann M., Jilka B., Assinger A. Platelet activation at the onset of human endotoxemia is undetectable in vivo. *Platelets.* 2016. 27(5). 479-483. DOI: 10.3109/09537104.2015.1119814
16. Cheng A., Vantucci C.E., Krishnan L., Ruehle M.A., Kotanchek T., Wood L.B., Roy K., Guldberg R.E. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021. 118(8). e2017889118. DOI: 10.1073/pnas.2017889118
17. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Патогенез и прогноз критических осложнений политравмы с позиции общепатологических процессов. *Политравма.* 2021. 1. 97-116. DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10014
18. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 2018. 10(7). 701. DOI: 10.3390/polym10070701
19. Price Z.K., Lokman N.A., Ricciardelli C. Differing roles of hyaluronan molecular weight on cancer cell behavior and chemotherapy resistance. *Cancers (Basel).* 2018. 10(12). 482. DOI: 10.3390/cancers10120482
20. Jou I-M., Wu T-T., Hsu C-C., Yang C-C., Huang J-S., Tu Y-K., Lee J-S., Su F-C., Kuo Y-L. High molecular weight form of hyaluronic acid reduces neuroinflammatory response in injured sciatic nerve via the intracellular domain of CD44. *J Biomed Mater Res.* 2021. 109. 673-680. DOI: 10.1002/jbm.b.34731

References:

1. Liu G.E., Tian Y., Zhao W.J., Song S.M., Li L. Annual review of Chinese Journal of Travmatology 2020. *Ghin J Travmatol.* 2021. 24(1). 1-4. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.12.001
2. Rivedal D.D., Coon C., Sanger J.R., Hettinger P. Blast injury to the hand: assessing the injury pattern and functional outcome of the thumb. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021. 9(9). e3767. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003767
3. Smirnov I.E., Roshal L.M., Kucherenko A.G., Karaseva O.V., Ponina I.V. Changes in The blood serum content of bone biomarkers and cytokines in children with combined trauma. *Russian pediatric journal.* 2017. 20(6). 371-378. in Russian. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378
4. Kozlov V.I., Sakharov V.N., Gurova O.A., Sidorov V.V. Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021. 20(3). 46-53. in Russian. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53
5. Petfield J.L., Lewandowski L.R., Stewart L., Murray C.K., Tribble D.R. IDCRP Combat-related extremity wound infection research. *Mil Med.* 2022. 187(2). 25-33. DOI: 10.1093/milmed/usab065
6. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018. 44(3). 301-316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3

7. Xu P., Wang F., Zhou X.L., Li L., Xiong D., Yong Y.Q., Zhao Y., Jiang W.X. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunctions following crush injury: a new experimental model in rabbits. *Inflammation*. 2018. 41(1). 240-248. DOI: 10.1007/s10753-017-0683-5
8. Shulepov A.V., Shperling I.A., Yurkevich Yu.V., Shperling N.V., Vasil'ev S.B. Profile of circulating cytokines in the aspect of systemic inflammation with a prolonged static compression of soft tissue in the experiment. *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2022. 12(1). 61-68. in Russian. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-61-68
9. Taskan M.M., Balci Yuce H., Karatas O., Gevrek F., Isiker Kara G., Celt M., Sirma Taskan E. Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. *Biotech Histochem*. 2021. 96(7). 536-545. DOI: 10.1080/10520295.2020.1832255
10. Kapuler O., Galeeva A., Selskaya B., Kamilov F. Hyaluronan: properties and biological role. *Vrach*. 2015. 2. 25-27. in Russian.
11. Shperling I.A., Rostovtsev S.O., Shulepov A.V., Kourov A.S., Bazhenov M.V. Features of microcirculation and metabolism in the derma and soft tissues of the area of damage in experimental explosive trauma. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2022. 24(1). 101-110. in Russian. DOI: 10.17816/brmma71464
12. Wang W., Wang Yu., Yang J. Protective effects of ischemic postconditioning on skeletal muscle following crush syndrome in the rat. *Acta Cir Bras*. 2021. 36(7). e360701. DOI: 10.1590/ABC360701
13. Riteau N., Gombault A., Couillin I. Assessment of inflammasome activation by cytokine and danger signal detection. *Methods Mol Biol*. 2016. 14(17). 63-74. DOI: 10.1007/978-1-4939-3566-6_3
14. Qiu Y., Brown A.C., Myers D.R., Sakurai Y., Mannino R.G., Tran R., Ahn B., Hardy E.T., Kee M.F., Kumar S., Bao G., Barker T.H., Lam W.A. Platelet mechanosensing of substrate stiffness during clot formation mediates adhesion, spreading, and activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. 111(40). 14430-14435. DOI: 10.1073/pnas.1322917111
15. Schrottmaier W.S., Kral J.B., Zeitlinger M., Salzmann M., Jilka B., Assinger A. Platelet activation at the onset of human endotoxemia is undetectable in vivo. *Platelets*. 2016. 27(5). 479-483. DOI: 10.3109/09537104.2015.1119814
16. Cheng A., Vantucci C.E., Krishnan L., Ruehle M.A., Kotanchek T., Wood L.B., Roy K., Guldberg R.E. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. 118(8). e2017889118. DOI: 10.1073/pnas.2017889118
17. Gusev E.Yu., Zotova N.V. Pathogenesis and prediction of critical complications of polytrauma from the position of common pathological processes. *Polytrauma*. 2021. 1. 97-116. in Russian. DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10014
18. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018. 10(7). 701. DOI: 10.3390/polym10070701
19. Price Z.K., Lokman N.A., Ricciardelli C. Differing roles of hyaluronan molecular weight on cancer cell behavior and chemotherapy resistance. *Cancers (Basel)*. 2018. 10(12). 482. DOI: 10.3390/cancers10120482
20. Jou I-M., Wu T-T., Hsu C-C., Yang C-C., Huang J-S., Tu Y-K., Lee J-S., Su F-C., Kuo Y-L. High molecular weight form of hyaluronic acid reduces neuroinflammatory response in injured sciatic nerve via the intracellular domain of CD44. *J Biomed Mater Res*. 2021. 109. 673-680. DOI: 10.1002/jbm.b.34731

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

doi : 10.52485/19986173_2022_3_82

УДК: 005.7:65.011:614.2

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

ИНСТРУМЕНТЫ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: КАРТИРОВАНИЕ

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

Резюме: в статье описано применение одного из инструментов бережливого производства «картирование процесса». Представлены примеры рекомендуемой последовательности действий специалиста при использовании данного инструмента.

Ключевые слова: бережливое производство, инструменты, процесс, эффективность, картирование, поток создания ценности.

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

LEAN MANAGEMENT TOOLS IN THE HEALTHCARE SYSTEM: MAPPING

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

Summary: The article describes the use of one of the lean management tools "process mapping". Examples of the recommended sequence of actions of a specialist when using this tool are presented.

Keywords: lean management, tools, process, efficiency, value stream mapping.

В 2019 году приоритетный проект «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» вошёл в состав федерального национального проекта «Здравоохранение» – «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» [1-3]. Сроки реализации проекта с 2019 по 2024 гг. «Новая Модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (НММО) – медицинская организация, ориентированная на потребности пациента, бережное отношение к временному ресурсу как основной ценности за счет оптимальной логистики реализуемых процессов, организованная с учетом принципов эргономики и соблюдения объема рабочего пространства, создающая позитивный имидж медицинского работника, организация оказания медицинской помощи в которой основана на внедрении принципов бережливого производства в целях повышения удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи, эффективного использования ресурсов системы здравоохранения. Создание и тиражирование НММО предполагает вовлечение в Проект всех регионов Российской Федерации, в составе которых более 6,5 тысяч поликлиник будут применять технологии бережливого производства. Реализация главной идеи происходит благодаря созданию образцовой логистики осуществляемых действий, сформированной с применением принципов, обеспечивающих благополучие пациента при оптимизации общей производительности системы [4].

Медицинские организации, внедряющие Новую модель организации оказания медицинской помощи, классифицируются по трем уровням: первый – базовый уровень, второй – прогрессивный, третий – лидерский уровень. Каждый уровень внедрения предполагает достижение обязательных критериев.

Минздравом России разработаны 22 критерия в 9 основных направлениях деятельности, которые должны выполнить медицинские организации для получения статуса Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Например, для того чтобы получить статус НММО первого уровня, медицинская

организация должна реализовать свою деятельность по 5-8 критериям из 22 обязательных (критерии № 1, 2, 4, 5, 7, 16, 17, 18) (Табл. 1).

Таблица 1

Критерии новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (первый (базовый) уровень)

№ п/п	Номер критерия	Содержание критерия
1	1	Количество пересечений потоков при проведении диспансеризации, профилактических медицинских осмотров с иными потоками пациентов в поликлинике
2	2	Количество пересечений потоков пациентов при предоставлении платных медицинских услуг и медицинской помощи в рамках территориальной программы государственных гарантий на соответствующий календарный год и плановый период
3	4	Количество мест в зоне (зонах) комфортного ожидания для пациентов
4	5	Организация системы навигации в медицинской организации
5	7	Организация системы информирования в медицинской организации
6	16	Обеспечение амбулаторного приема плановых пациентов врачами строго по времени и по предварительной записи
7	17	Обеспечение удаленной записи на прием в медицинские организации
8	18	Обеспечение выполнения профилактического осмотра и (или) первого этапа диспансеризации взрослого населения за минимальное количество посещений

Для достижения установленных критериев необходимо применять инструменты бережливого производства такие, как картирование потока создания ценности, стандартизация работы, защита от непреднамеренных ошибок, организация рабочего пространства, канбан, быстрая переналадка, визуализация [5].

Например, такие критерии, как № 1 и № 2 первого уровня, согласно требованиям Минздрава России, требуют обязательного картирования: картирование процесса профилактического медицинского осмотра, диспансеризации, процесса оказания платных медицинских услуг для выявления пересечений потоков пациентов у кабинетов, входящих в состав исследуемого процесса одновременно [4].

Для визуализации и анализа материального и информационного потоков, потерь и избыточных запасов в процессе создания ценности (оказания медицинской услуги) применяется такой инструмент, как картирование [6]. Картирование потока создания ценности (ПССЦ) – это составление карт с описанием всех видов действий, выполняемых в ходе создания ценности (оказания медицинской услуги).

Картирование позволяет:

- увидеть реальный поток создания ценности: 1) процесс и взаимоотношения между всеми участниками в процессе, от первой до последней операции; 2) каждую операцию и связанные с ней элементы;
- выявить все потери и задержки материального и информационного потоков, найти источники потерь;
- разработать план действий по минимизации потерь;
- устранить факторы, увеличивающие время выполнения услуги.

Применение данного инструмента дает возможность представления (демонстрации последовательности действий) процесса через построение нескольких видов карт:

1. Кросс функциональная карта процесса MIFA – карта для четкого описания действий всех участников процесса и последовательности совершения операций, позволяет отображать развилки и условие выбора того или иного сценария. Особенностью карты является то, что одновременно можно описать не только действия всех участников, но и движение документов, расходных материалов, информации, биологических материалов и пр.

2. Диаграмма спагетти – используется для улучшения рабочего пространства, обеспечивает детальное рассмотрение процесса в рабочем пространстве. Показывает направление и частоту перемещений материалов и информации.
3. Линейная карта потока создания ценности VSM – составляется для уменьшения длительности процесса и устранения шагов, не приносящих ценности клиенту и компании. Отражает поток создания ценности, время цикла каждого этапа, время ожидания между этапами, объем незавершенных операций.

Картирование потока создания ценности включает в себя два этапа: «как есть и как должно быть». Различают три состояния потока создания ценности (оказания услуги):

- 1) текущего состояния,
- 2) целевого состояния,
- 3) идеального состояния.

Картирование текущего состояния процесса – это графическое отображение каждого элемента процесса в материальных и информационных потоках от начала процесса до его окончания (как есть), со всеми потерями и проблемами. Карта составляется на начало проектов по устранению проблем и потерь, выполняется с фактическими показателями на рассматриваемую дату.

Картирование потока целевого состояния включает сопоставление возможностей МО, выявленных в ходе анализа, с необходимыми требованиями к максимальной эффективности процесса оказания услуги. На карте графически представляется процесс в будущем (как должно быть), котором должны быть устранены проблемы, выявленные в текущем потоке создания ценности. Картирование целевого потока проводят на определенную дату в будущем, составляется схема последовательного выполнения работ (операций) по процессу, которые могут быть применены в сроки реализации проекта при наличии необходимых ресурсов. Карта целевого состояния отличается от карты идеального тем, что в ней отсутствуют цели, которые невозможно достичь на данном этапе, исходя из имеющихся ресурсов.

Идеальное состояние ПСЦ – это состояние процесса, в котором материальный и информационный потоки движутся без задержек, состояние потока из которого полностью исключены все виды потерь. Идеальное состояние потока выступает как эталон, к которому необходимо стремиться.

При построении карт потока создания ценности используются стандартные обозначения, рекомендованные Минздравом России (Табл. 2) [4].

Таблица 2

Система стандартных обозначений потока создания ценности
VSM (Value Stream Mapping)

№	Термин	Обозначение	Описание
1	Операция		Используется для обозначения процесса
2	Вход/Выход		Используется для обозначения границ процесса
3	Направление материального потока		Используется для обозначения перемещения людей и предметов по потоку создания ценности
4	Запасы		Используется для обозначения простоев/ запасов/ очередей. Число "один" обозначает количество единиц (к примеру, количество человек в очереди)
5	Обмен информацией		Используется для обозначения процесса оперативного сбора данных. Рекомендуется использовать данное обозначение, чтобы показать все дополнительные операции

6	Передача из рук в руки		Используется для обозначения передачи документа на бумажном носителе из рук в руки
7	Передача через электронную систему		Используется для обозначения передачи документа/информации в специальной электронной системе/программе, по электронной почте
8	Передача по телефону		Используется для обозначения передачи информации по телефону
9	Дополнительная информация		Используется для обозначения любой текстовой дополнительной информации, имеющей существенное значение для анализа и проведения дальнейших улучшений
10	Потери/несоответствия, проблемы		Используется для обозначения выявленных проблем/нарушений/потерь в потоках и процессах. Цвет - красный. Цифрой обозначается порядковый номер проблемы

В бережливом производстве понятия стандартизация и стандарт используются в следующем смысле:

- *стандартизация* – деятельность по установлению норм и требований к изготовлению медицинских изделий или оказанию услуг, а также процесс обсуждения стандартов, их выполнения и совершенствования;
- *стандарт* – правило или образец, формирующий четкое представление о чем-либо, например, представление о том, как в МО должен проходить процесс диспансеризации.

Стандарт оформляется в виде документа (например, СОК - стандартная операционная карта). Стандарты должны соответствовать действующим нормативным документам.

Выделяют несколько этапов создания и совершенствования стандартов.

1. Диагностика проблем.
2. Выбор наиболее важной проблемы, например, процесс диспансеризации населения не соответствует заданному критерию № 1 Минздрава: отмечается более 3-х пересечений с другими потоками пациентов поликлиники.
3. Постановка цели.
4. Проведение хронометража
5. Детальное описание текущей ситуации – картирование текущего состояния, например, построения карты процесса «Диспансеризация взрослого населения в категории от 40 до 64 лет на 1 этапе (рис.1). При составлении карты необходимо указать название процесса, выстроить все стадии процесса последовательно. При сборе информации собрать образцы всех бланков, которые используются на каждом этапе. Если в процессе возможно несколько маршрутов, необходимо указать все. На карте отображается время, затраченное на каждом этапе, время ожидания, очередь – число пациентов (запасы). Фиксируется время протекания процесса (ВПП), которое складывается из времени всех этапов, времени ожидания и переходов с одного этапа на другой. На карте фиксируется минимальное и максимальное ВПП, которое указывается в секундах. Отмечаются расстояния при перемещении пациентов в МО, фиксируются потери, не создающие ценности действия, узкие места, запасы.

Карта текущего состояния процесса «Диспансеризация взрослого населения в категории от 40 до 64 лет на 1 этапе» (текущее состояние)

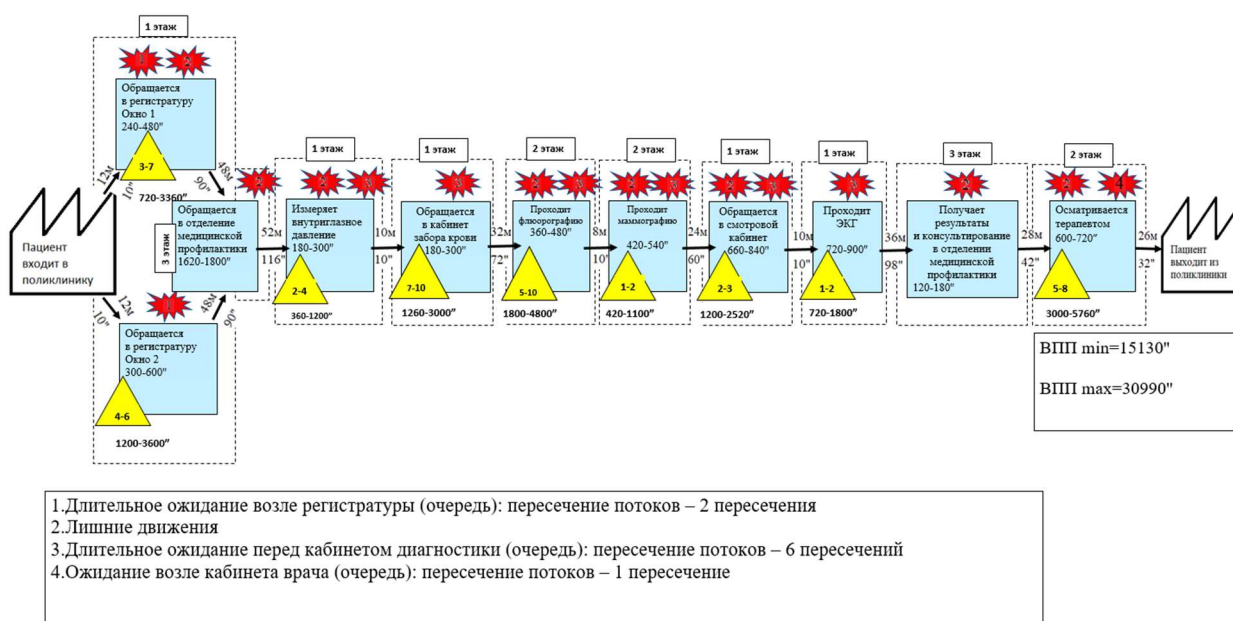


Рис. 1. Пример построения карты текущего состояния.

Карта потока создания ценности отражается и в количественной характеристике. Одним из количественных показателей является коэффициент эффективности потока создания ценности (КЭП) и рассчитывается, как отношение суммарного времени создания ценности на всех операциях процесса к суммарному времени цикла всех операций. КЭП отражает долю времени, в которой создаётся ценность для пациента во всём потоке, от его начала до конца [7]. $E = t_{сц}/T \times 100\%$, где E - коэффициент эффективности потока создания ценности, $t_{сц}$ - время создания ценности (непосредственно услуга: забор крови, ФЛГ и др.), T - время производственного цикла (сумма времени этапов, ожиданий в очередях, времени переходов между этапами, пример рис. 1. Коэффициент эффективности данного процесса: $E = 5100/15130 \times 100\% = 34\%$. Данные показатели коэффициента эффективности потока – низкие, что является предпосылкой к усовершенствованию производственного процесса.

6. Выявление проблем, анализ, разработка возможных решений этих проблем. На данном этапе целесообразно дополнительно применять такие инструменты бережливого производства, как 5 «Почему», диаграмма Парето, диаграмма Исикавы и др. В качестве проблем указывают:

- небезопасные факторы для пациентов и сотрудников;
- очереди и ожидания пациентов;
- неоптимальную логистику (лишние перемещения, запутанные маршруты);
- ошибки, несоответствия;
- большие величины колебаний и вариабельности в процессах;
- поломки (оборудование, инфраструктура);
- сбои и ошибки в информационных потоках, несогласованность действий;
- запасы;
- неравномерность загрузки персонала, перегрузка;
- узкие места (места сужения пропускной способности потока, в том числе из-за длительной операции);
- отсутствие или несоблюдение требований стандартов, регламентов, инструкций и порядков [4].

В дальнейшем проблемы анализируются, для того чтобы определить наиболее удачные и эффективные способы устранения выявленных проблем.

7. Выбор и применение наилучшего решения (картирование целевого состояния) (рис 2.). Создание карты целевого состояния – это шаг по формированию стандарта для выполнения определенной услуги. По созданному стандарту будет осуществляться определенный процесс создания ценности, например, по заданному стандарту выполняется процесс диспансеризации населения для достижения критерия № 1 НММО.

Карта целевого состояния процесса «Диспансеризация взрослого населения в категории от 40 до 64 лет на 1 этапе» (целевое состояние)

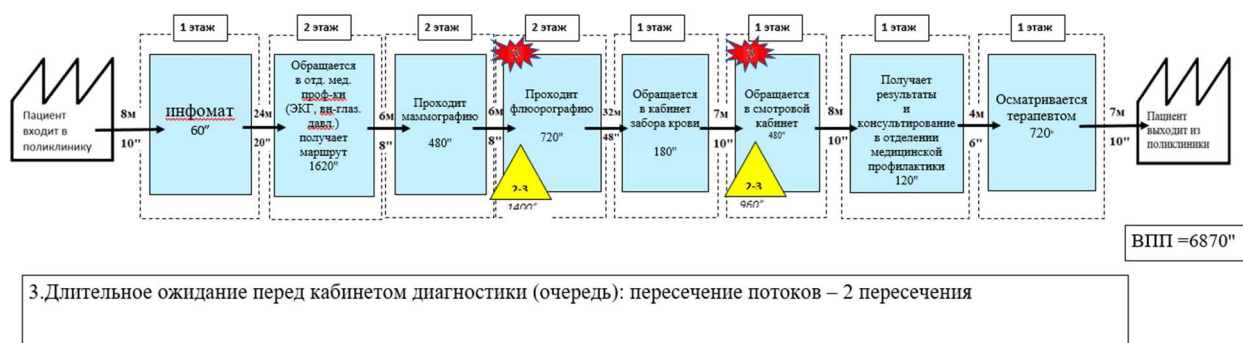


Рис. 2. Пример построения карты целевого состояния.

В карте целевого состояния (Рис. 2) хорошо прослеживается, что при получении пациентом медицинской услуги «Диспансеризация» сократилось количество этапов, устранены некоторые потери, уменьшилось количество пересечений потоков пациентов. Коэффициент эффективности потока создания ценности (целевое состояние) увеличился с 34 до 64% ($E = 4380/6870 \times 100\% = 64\%$).

8. Проверка правильности решения, апробация – внедрение улучшенного процесса, например, отвечающего заданному критерию № 1: периодическая оценка достижения целевых показателей процесса и корректировка плана мероприятий при необходимости.
9. Разработка и утверждение нового стандарта (стандартной операционной карты – СОК) и его использование.
10. Пересмотр стандартов улучшенных процессов возможен по мере необходимости, но не реже 1 раза в год [4].

Таким образом, в условиях перехода медицинских организаций на новую модель оказания первичной медико-санитарной помощи для достижения желаемого уровня НММО необходимо использование инструментов бережливого производства, в том числе картирования потока создания ценности для анализа потенциального эффекта и устранения потерь. Успешное применение VSM карт в сочетании с другими инструментами возможно при поддержке руководства МО, обучении и мотивации сотрудников, а также вовлеченности всего коллектива в бережливое производство. В Забайкальском крае подготовку специалистов, работающих в медицинских организациях первичного звена, осуществляет Центр бережливых технологий и аудита в здравоохранении на базе Читинской государственной медицинской академии во взаимодействии с Региональным центром организации первичной медико-санитарной помощи Министерства здравоохранения Забайкальского края [8]. Широкое вовлечение медицинских коллективов в процесс познания и внедрения принципов бережливых технологий в деятельность учреждений края способствует успешной реализации проекта «Здравоохранение» – «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи».

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Андреева Е.В., Романова Е.Н.

Анализ литературы по теме исследования – Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В.

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

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

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

Долевое участие каждого автора:

Андреева Е.В. – 25%

Бобрович В.В. – 25%

Евстафьева Ю.В. – 25%

Романова Е.Н. – 25%

Список литературы.

1. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 26.07.2017 г. протокол № 8). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> (Дата обращения: 30 августа 2022)
2. Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», утвержденный протоколом заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 № 3. [Интернет]. URL: <https://base.garant.ru/400334765/> (Дата обращения: 30 августа 2022)
3. Национальный проект «Здравоохранение»: выступление С.А. Краевого, зам. Министра здравоохранения Российской Федерации от 23.07.2018. [Интернет]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/53487> (Дата обращения: 30 августа 2022)
4. Методические рекомендации (2-е издание с дополнениями и уточнениями). Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (утв. Министерством здравоохранения РФ 30.07.2019 г.) [Интернет]. URL: <https://base.garant.ru/72205018/> (Дата обращения: 30 августа 2022)
5. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 56407-2015. Бережливое производство. Основные методы и инструменты (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.05.2015 г. N 448-ст). [Интернет]. URL: <https://base.garant.ru/71283816/> (Дата обращения: 30 августа 2022)
6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57524-2017. Бережливое производство. Поток создания ценности (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30.06.2017 г. N 649-ст) [Интернет]. URL: <https://base.garant.ru/71898350/> (Дата обращения: 30 августа 2022)
7. Lean base. Практика внедрения бережливого производства. Показатели эффективности потока [Интернет]. URL: <https://leanbase.ru/knowledgebase/pokazateli-ehffektivnosti-potoka/> (Дата обращения: 30 августа 2022)

References:

1. Passport of the priority project "Creation of a new model of a medical organization providing primary health care" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and Priority Projects dated 26.07.2017 Protocol No. 8). in Russian. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> / (Accessed August 30, 2022)

2. Passport of the federal project "Development of the primary health care system", approved by the minutes of the meeting of the project committee on the national project "Healthcare" dated 14.12.2018 No. 3. [Internet]. in Russian. URL: <https://base.garant.ru/400334765> / (Accessed August 30, 2022)
3. National project "Healthcare": speech by S.A. Kraevoy, Deputy. Minister of Health of the Russian Federation dated 23.07.2018. [Internet]. in Russian. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/53487> (Accessed: August 30, 2022)
4. Methodological recommendations (2nd edition with additions and clarifications). A new model of a medical organization providing primary health care (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 30.07.2019) [Internet]. in Russian. URL: <https://base.garant.ru/72205018> / (Accessed August 30, 2022)
5. The national standard of the Russian Federation GOST R 56407-2015. Lean manufacturing. Basic methods and tools (approved by the order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated 27.05.2015 N 448-st). [Internet]. in Russian. URL: <https://base.garant.ru/71283816> / (Accessed August 30, 2022)
6. The national standard of the Russian Federation GOST R 57524-2017. Lean manufacturing. The stream of value creation (approved and put into effect by the order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated 30.06.2017 N 649-st) [Internet]. in Russian. URL: <https://base.garant.ru/71898350> / (Accessed August 30, 2022)
7. Lean base. The practice of implementing lean manufacturing. Flow efficiency indicators [Internet]. in Russian. URL: <https://leanbase.ru/knowledgebase/pokazateli-ehffektivnosti-potoka> / (Accessed August 30, 2022).

doi : 10.52485/19986173_2022_3_90

УДК 612.118.2

¹ Бурдиенко Т.О., ² Цыбиков Н.Н., ² Фефелова Е.В.**ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС**¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Клинический медицинский центр г. Читы» Министерства здравоохранения
Забайкальского края; 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 6;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме: История изучения функции тромбоцитов началась сравнительно недавно, в конце XIX века. Хотя человечество с древних времен относилось к крови с почтением, приписывая ей сверхъестественные свойства. Изначально люди считали, что кровь может влиять на характер человека, например, темная кровь содержит в себе вредные вещества, и от них нужно избавляться путем кровопускания. Рациональное зерно в этой мысли есть, но способ реализации влечет серьезные побочные эффекты. Далее время шло, а интерес все усиливался. С появлением оптических приспособлений исследователи увидели, что кровь можно разделить на составляющие. Так началась история форменных элементов крови. Первыми были эритроциты, но затем от цепкого глаза исследователя не скрылись и остальные. Форменным элементам приписывались разные функции, какие-то доказывались в последующем, какие-то опровергались. Сейчас, в новейшее время, мы еще не знаем всех функций. Что же касается тромбоцитов, то их эпохи исследований можно разделить на начальный «описательный период», простирающийся примерно с 1880–1960 годов, в течение которого были подробно описаны многие классические клинические особенности нарушений тромбоцитов; последующий «механистический период», охватывающий последние 50 лет, ставший возможным, благодаря внедрению биохимических, клеточно-биологических, молекулярно-биологических и в последнее время структурно-биологических, геномных и вычислительных методов.

Ключевые слова: тромбоциты, функции тромбоцитов, история изучения тромбоцитов.

¹ Burdienko T.O., ² Tsybikov N.N., ² Fefelova E.V.**PLATELET FUNCTIONS. HISTORICAL DIGRESSION**¹ Clinical medical center Chita city, 6 Kohansky str., Chita, Russia, 672038;² Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. The history of platelet function studies has begun relatively recently, at the end of the 19th century. Although humanity has treated blood with reverence since ancient times, attributing supernatural powers to it. Initially, people believed that blood can influence person's character, for example, dark blood contains harmful substances which are need to be disposed of by bloodletting.

There is a rational grain in this thought, but the implementation method entails serious side effects. As time were passing by, the interest grew bigger. With the invention of optical devices, researchers have seen that blood can be divided into components. Thus began the history of the formed elements of blood. The first were erythrocytes, but then the rest did not hide from the tenacious eyes of researchers. Various functions were attributed to shaped elements, some of the functions were proved later, some were refuted. Now, in modern times, we still do not know all the functions. As for platelets, their eras of research can be divided into an initial "descriptive period" extending from about 1880-1960, during which many of the classic clinical features of platelet disorders were described in detail; the subsequent "mechanistic period", covering the last 50 years, made possible by the introduction of biochemical, cellular-biological, molecular-biological and, more recently, structural-biological, genomic and computational methods.

Key words: pletelets, platelet functions, history of the study of platelets.

Интерес к изучению крови и сосудам человек проявлял с давних времен. Представители различных культур и цивилизаций относились с особым почтением к крови, сердцу и сосудам, уделяли им большое внимание. В хрестоматии по истории медицины Бергера Е.Е. написано, что «Из папируса Эберса (Древний Египет ок. 1550 г. до н.э.)

известно, что начало тайн врача – знание хода сердца. Именно от сердца идут сосуды ко всем членам, ибо всякий врач, всякий жрец богини Сохмет, всякий заклинатель, касаясь головы, затылка, рук, ладони, ног, везде касается сердца: от него направлены сосуды к каждому члену» [1]. До нашей эры изучением крови и сосудов занимались такие ученые, как Гиппократ – учение о четырех важнейших жидкостях человеческого тела [1], Гален – проведением экспериментов на животных доказал, что кровь движется не только по венам, но и по артериям [1] и Гарвей – сформулировал теорию кровообращения по замкнутому циклу, до этого считалось, что кровь производится, а не перерабатывается [1]. Более научный интерес прослеживается в XVII веке, когда появляется первый микроскоп, а Антони ван Левенгук и Марчелло Мальпиги описывают самые крупные клетки крови – эритроциты [1, 2]. В середине XIX века описываются тромбоциты.

Тромбоциты – это мелкие клетки крови, источником которых являются мегакариоциты костного мозга и мегакариоциты в сосудах легких. В крови человека могут циркулировать протромбоциты – это удлиненные цилиндрические, биполярной или веретенообразной формы тромбоциты. [3]. Их впервые в 1987 г. описали M. Tong, P. Seth и D. Penington. Ими обнаружено, что среди всей популяции тромбоцитов в артериальной и венозной крови взрослых крыс содержится до 6% протромбоцитов. На фоне введения антитромбоцитарной сыворотки, сопровождавшейся тромбоцитопенией, уже через сутки содержание протромбоцитов повышалось до 18% [4]. После публикации этой работы в этом же журнале было напечатано письмо к редактору, в котором подвергались критике методы, примененные в исследовании, и ставились под сомнение полученные результаты [5].

В первом номере журнала «Бюллетень ВКНЦ АМН СССР» Л.И. Бурячковой и коллегой были обобщены первые данные по изучению функциональных особенностей протромбоцитов [6]. Но лишь спустя 10 лет были обнародованы достоверные доказательства появления протромбоцитов при образования из мегакариоцитов, которые выбрасывают длинные цитоплазматические тяжи (иногда достигающие 150 мкм), проходящие через костномозговые синусы в сосудистое русло, где становятся самостоятельными и уже там распадаются на отдельные тромбоциты [7-9]. Первоначально цитоплазма мегакариоцитов перетекает в длинные ветвящиеся отростки, которые и являются основой формирования отдельных протромбоцитов. Процесс организации отростков начинается с эрозивного полюса, в котором одна или несколько псевдоподий начинают формировать длинные тяжи. По прошествии 4–10 ч псевдоподии удлиняются, а затем постепенно уменьшается их диаметр и образуется протромбоцит. С самого начала на всем протяжении протромбоцита, без какой-либо закономерности, появляются набухания или утолщения, равные по размеру тромбоцитам. После чего длинные ветви протромбоцитов отделяются от материнской клетки, и с их концов происходит формирование тромбоцитов, а их размер уменьшается [3].

Элиминация тромбоцитов из сосудистого русла происходит с помощью макрофагов селезенки путем фагоцитоза (если они связаны с иммунными комплексами или имеют на своей поверхности IgG) или Купферовскими клетками печени и гепатоцитами (если тромбоциты содержат десалирированные белки или неполные гликаны) [10]. В XX веке начинают исследовать функции белых кровяных телец в гомеостазе и иммунитете, что помогло медицине, в диагностике и лечении различных заболеваний крови, в том числе и тромбоцитопатий. Тромбоциты синтезируют белки, используя при этом матрицы мРНК, содержащихся в них в большом количестве. Свой вклад в процесс воспаления тромбоциты вносят путем высвобождения провоспалительных цитокинов, хемокинов и липидных медиаторов [11]. Усиливают возможности нейтрофилов и эндотелия при производстве противовоспалительных липидных медиаторов с помощью выделения ферментов и субстратов, тем самым помогают перейти к процессам восстановления ткани после острой фазы воспаления [11].

XXI век поставил медицину перед новым вызовом – COVID-19. В патогенезе фатальных тромбозов при этом заболевании далеко не последнюю роль играет тканевой фактор, экспрессированный тромбоцитами.

Цель исследования: проследить исторические вехи изучения функции тромбоцитов.

Материалы и методы: при проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, и оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН.

От А. Донне до Н.Я. Чистовича. О существовании в крови, кроме эритроцитов и лейкоцитов, мелких бесцветных шариков впервые в 1840 году сообщил английский исследователь W. Addison [12]. На протяжении 15 лет немецкий исследователь G. Zimmerman (1846-1860) пытался доказать, что «шарики Аддисона» являются третьим форменным элементом крови. Но против него выступает гениальный R. Virchow, авторитет которого в те годы был безграничен. Российские ученые, в том числе и А. Шмидт, признавали существование открытых Аддисоном глобул как составной части крови. В 1842 году французский ученый Александр Донне на сессии Академии наук в Париже доложил об открытии новых форменных элементов крови.

После 50-х годов XIX века знаменитый русский физиолог Иван Михайлович Сеченов писал: «Третья морфологическая составляющая часть, кровяные пластинки, есть бесцветные, клейкие, двояковогнутые диски значительно меньше эритроцитов. В 1 мм³ их насчитывается от 180 до 250 тысяч. В выпущенной крови они быстро разрушаются. Возможно, что они служат материалом для образования фибрина» [13]. В конце XIX века и даже начале XX века множество ученых подтверждало идею о том, что кровяные пластинки растут и превращаются в конце концов в эритроциты. Но после внимательного замечания французского гематолога G. Наем, что при недостатке кровяных пластинок возникает кровоточивость, взгляды начали меняться. Параллельно с этим во второй половине XIX века русский терапевт Василий Парменович Образцов увидел гигантские клетки (сейчас их название мегакарициты) и рядом с ними большое количество кровяных пластинок в мазке костного мозга, полученного посмертно. «Нет никакого сомнения, что кровяные пластинки образуются из этих гигантских клеток», – писал В.П. Образцов [14].

Итальянский врач Джованни Биццоццо (G. Bizzozzo) публикует в 1882-1883 годах в различных журналах на немецком, итальянском и французском языках серию статей о загадочных, на тот момент, тромбоцитах. Впервые наблюдая кровяные пластинки непосредственно в кровотоке, он предположил, что они необходимы для образования тромбина. В связи с этим, по предложению М. Дикхайзена (M. Dekhuysen), в начале XX века их стали называть тромбоцитами. При этом в течение длительного времени существовало другое название тромбоцитов – бляшки Биццоццо [15].

В 1882-1884 годы русский исследователь Михаил Афанасьев публикует ряд статей о третьей морфологической субстанции крови. Он не только детально описал строение тромбоцитов и указал, что они необходимы для остановки кровотечения, но и установил, что их содержание в крови здорового человека соответствует 200-300 тыс. в 1 мкл [14].

Д. Райн (D. Wright) в 1906 году, спустя почти три десятилетия после исследований В.П. Образцова, пришел к окончательному выводу, что источником тромбоцитов являются гигантские клетки костного мозга – мегакарициты. И хотя после этого открытия еще высказывались самые удивительные предположения о происхождении и функции тромбоцитов, отрицать их существование уже не решался никто [15]. В 1906 году Lesourd и Pfgnier впервые высказали предположение, что тромбоциты доставляют специальный фермент, который вызывает ретракцию фибринового сгустка. В этом же году Н.Я. Чистович высказал предположение о том, что кровяные пластинки принимают участие в выработке защитных веществ при инфекции. Он отметил, что при каждом внедрении инфекционного начала в организм, в последнем понижается число кровяных пластинок. Период же выздоровления сопровождается повышением их количества. Автор, по-видимому, в 1906 году еще не мог предвидеть и объяснить способность тромбоцитов активно захватывать (пиноцитоз) или фиксировать на своей поверхности субмикроскопические частицы,

некоторые пирогенные бактерии, белки плазмы, в том числе компоненты свертывающей системы крови.

Изучение тромбоцитов в XX веке. В 1948 г. Ware, Fahey и Seegers открыли и впервые выделили из водного экстракта тромбоцитов бычьей крови первый и второй эндогенные тромбоцитарные факторы, а в 1953 году Johnson и Schneider обнаружили в тромбоцитах 6 фактор – активный антифибринолитический, 7 фактор открыт и описан Jurgens в 1954 году [15].

В 1958 А.М. Ерошкина, впервые измерив максимальный и минимальный диаметр тромбоцитов человека с помощью линейного окулярометра, вычислила среднюю площадь тромбоцитов [15].

В 1966 г. Эндрю Уоршоу и его коллеги [16] продемонстрировали, что тромбоциты включают ^{14}C -лейцин по мере того, как они окисляют глюкозу. Они также обнаружили, что пурамицин, ингибитор синтеза белка, который блокирует трансляцию мРНК, снижает включение ^{14}C -лейцина, обеспечивая первое предположение, что безъядерные тромбоциты синтезируют белок. Это первоначальное исследование было не только убедительным в отношении синтетического потенциала тромбоцитов, но и отличалось строго выполненными и вдумчиво интерпретированными экспериментами [17].

Через год после своего первоначального открытия группа Уоршоу провела более целенаправленное исследование, которое, по их мнению, стало первой окончательной демонстрацией того, что тромбоциты млекопитающих синтезируют белок [18]. Примерно в то же время Francois Booyse и Max Rafelson Jr. опубликовали две статьи, демонстрирующие, что тромбоциты включают аминокислоты в сократительные белки [19, 20]. Эти исследователи также пришли к выводу, что тромбоциты используют транскрипты стабильной матричной РНК (мРНК) для синтеза белка, и предположили, что стабильность мРНК, направляющая синтез белка, может определять продолжительность жизни тромбоцитов [19].

Агам и его коллеги [21] также наблюдали, что тромбоциты транскрибируют РНК, подтверждая более раннее сообщение о ДНК-зависимом синтезе РНК в тромбоцитах, который предположительно происходил в митохондриях. Кроме того, группа Агама наблюдала синтез ДНК в тромбоцитах [17], что впоследствии было подтверждено Джеральдом Сослау в 1983 г. [22]. Okuma M. и его коллеги в 1971 году сообщили, что в тромбоцитах может происходить синтез липидов, Пушкин Е. и его коллеги в 1969 году осветили синтез аминокислот, Vainer Н. и его соавторы в том же году – синтез полисахаридов. И.Ф. Сейц и И.С. Луганова, анализируя данные литературы, подтверждающие активное включение различных аминокислот и серосодержащих соединений в тромбоциты, пришли к заключению, что они способны синтезировать белки и полипептиды [21].

Сэмюелссони Вейн, изучая роль биологически активных липидов в биологии тромбоцитов, пришел в 1976 году к определению тромбоксана A_2 (TxA_2) как тромбоцитарного липида, вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, за что впоследствии получил Нобелевскую премию. Активированные тромбоциты оказывают влияние на производство проагрегантного TxA_2 и многих продуктов 12/15-липоксигеназы, у которых доказано иммунорегулирующее действие [22].

В 1958 году Шульц с соавторами впервые описал дельта гранулы. По их данным, эти гранулы представляли собой очень контрастные образования, состоящие из частичек овальной формы [21]. В 1961 году Давид Феррейра высказал мнение, что достоверность этих гранул предположительна, поскольку при исследовании им тромбоцитов как человека, так и кроликов эти структуры никогда не обнаруживались. М.А. Ростомян и К.С. Абромьян также не нашли эти гранулы при проведении исследований и заключили, что они не являются постоянными структурными компонентами тромбоцитов и могут быть производными фагоцитированных инородных частиц [23].

В 1980 году Awadhiya R.P. вместе с коллегами доказали в моделях *in vivo* и *in vitro* способность куриных тромбоцитов фагоцитировать частички угля, а Блотников И.А. и Соловьев Ю.В. – бактерии [24].

Что узнали про тромбоциты в XXI веке. В 2000 году Буханиным О.В. и соавторами обобщены данные об особом месте антимикробного белка тромбоцитов в защите организма от инфекции. В этом же году Ройт А. обосновал, что тромбоциты, подобно макрофагам и другим эффекторным клеткам, обладают поверхностными Fc γ -рецепторами, с участием которых осуществляется антителозависимое цитотоксическое действие, ассоциированное с IgE [24].

Роль тромбоцитов в опухолевом росте изучали многие. Обращает на себя внимание работа 2002 года Salgado R. с коллегами о необходимости тромбоцитарного VEGF (vascular endothelial growth factor) для ангиогенеза опухоли и работа 2003 года Manegold P.C. с соавторами о взаимодействии тромбоцитов с эндотелиальными клетками в ангиогенезе и формировании микроциркуляторного русла опухоли [24].

Тромбоциты интересны не только сами по себе, но и в рамках образования коагратов с лимфоцитами, что обеспечивает их прикрепление к субэндотелиальному матриксу в условиях потока. Над этим вопросом работали Витковский Ю.А. и Солпов А.В. в 2002-2007 годах. В результате чего стало известно, что активированные лимфоциты и тромбоциты образуют крупные клеточно-тромбоцитарные кластеры на поверхности матрикса [25]. В 2017 году Солпов А.В. вместе с коллегами публикует статью в которой описывает образование гомотипичных агрегатов с лимфоцитами и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров у практически здоровых людей. Ими выявлено, что способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры может усиливать IL-2, а INF- α практически ее устраняет и параллельно оказывает уменьшающее действие на число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. По их представлениям, эффект вышеуказанных веществ проявляется лишь случае контакта лимфоцитов с тромбоцитами [26].

После 2 лет пандемии, вызванной SARS-CoV2, стало ясно, что тромбоциты играют роль в патогенезе COVID-19 и, вероятно, повышают риск тромбоза, хотя результаты частично противоречивы, а точные механизмы остаются неясными. Тромбоциты на своей поверхности несут различные мембранные рецепторы, способные распознавать патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (PAMPs) и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), например, TLRs [27]. Координируя активность иммунных клеток, таких как нейтрофилы, которые связываются с активированными тромбоцитами через гликопротеиновый лиганд-1 Р-селектина (PSGL-1, CD162) и мигрируют в очаг воспаления, они участвуют в выведении патогенов [28]. У пациентов с COVID-19 в тромбоцитах имеется информационная РНК SARS-CoV-2 [29]. Пока достоверно неизвестно, проникает ли SARS-CoV2 в тромбоциты посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза или SARS-CoV2 проникает в клетки человека путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [30].

Кроме этого имеет место значительная активация CSF2, CSF3, IL-6 и IL-1 β в образцах, инфицированных SARS-CoV2. Известно, что эти цитокины участвуют в функции мегакариоцитов и продукции тромбоцитов [31].

Учитывая, что активированные тромбоциты высвобождают воспалительные факторы в локальной среде, возможно взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками при COVID-19, что и будет способствовать эндотелиопатии. Показано, что тромбоциты у пациентов с COVID-19 гиперактивны, характеризуются повышенной экспрессией Р-селектина и CD40 на поверхности, а факторы, высвобождающие тромбоциты, активируют микрососудистые эндотелиальные клетки, способствуя воспалительной гиперкоагуляции [32-34]. При воспалительных условиях взаимодействие тромбоцитов и эндотелия обостряет воспаление и aberrantный иммунитет и ухудшает способность эндотелиальных клеток поддерживать гомеостаз сосудов. Взаимосвязь между тромбоцитами и сосудистой сетью при COVID-19 подтверждается данными аутопсии, показывающими тромбы в макро- и микроциркуляторном русле, характеризующиеся активацией тромбоцитов

и адгезией к эндотелию, повышенной сосудистой дисфункции и тромбоза [33-35]. Недавние исследования показали, что прямое взаимодействие тромбоцитов с SARS-CoV2 увеличивает транскрипцию S100A8/A9, что в свою очередь увеличивает продукцию MRP8/14, известного как кальпротектин, обладающего иммунокорректирующим действием [36].

Заключение. История изучения тромбоцитов начинается с 1840 года, когда их обнаружили и описали, в течение последующих 60 лет исследовали их морфологию и выдвигали различные мнения о их функции и происхождении. Начало XX века ознаменовало раскрытие роли тромбоцитов в тромбообразовании и фибринолизе, их синтетическую функцию. Через 50 лет ученые подошлись к ультраструктурам и описали гранулы тромбоцитов, а также открыли значение этих клеток в иммунном ответе. В XXI веке расширяются знания о функциях тромбоцитов в защите от инфекции, их способность образовывать агрегаты с различными видами лейкоцитов. Роль тромбоцитов в патогенезе коронавирусной болезни активно изучается, но уже сейчас известно, что они становятся гиперактивированными, вносят вклад в цитокиновый шторм и эндотелиальную дисфункцию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Н.Н. Цыбиков – 20%, доработка или исправление рукописи, утверждение окончательного текста статьи;

Е.В. Фефелова — 30%, доработка или исправление рукописи, научное редактирование;

Т.О. Бурдиенко – 50% существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Сведения о финансировании исследования: исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. Бергер Е.Е., Турская М.С., под ред. Балалыкина Д.А., Хрестоматия по истории медицины: учебное пособие. М. Литера. 2012. 617.
2. Ярошевский М.Г. 2-е изд. История психологии: от античности до середины XX века: учебное пособие для вузов. М. Академия. 1997. 409.
3. Italiano J., Patel S., Hartwig J. Mechanics of proplatelet elaboration. Thromb Haemost. 2007. 1. 18–23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02487.x
4. Tong M., Seth P., Penington D. Proplatelets and stress platelets. Blood. 1987. 2. 522–8.
5. Trowbridge A. Proplatelets and stress platelets. Blood. 1987. 2. 600.
6. Бурячковская Л.И., Маркосян Р.А. Морфо-функциональные особенности биполярных форм тромбоцитов. Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. 1987. 1. 66–72.
7. Italiano J., Lecine P., Shivdasani R., Hartwig J. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. Cell Biol. 1999. 6. 1299–312.
8. Junt T., Schulze H., Chen Z., Massberg S., Goerge T., Krueger A., Wagner D.D, Graf T., Italiano J.E., Shivdasani R.A., Andrian U.H. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. Science. 2007. 317. 1767–70. doi: 10.1126/science.1146304.
9. Schulze H., Shivdasani R. Mechanisms of thrombopoiesis. Thromb Haemost. 2005. 3. 1717–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x.
10. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма. Забайкальский медицинский вестник. 2004. 4. 13–19.
11. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018. 6. 785-796. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
12. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М. Медицина. 1970. 304.

13. Сеченов И.М. Избранные произведения. М. Государственное учебно-педагогическое издательство Министерства просвещения РСФСР. 1953.
14. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. Чита. Экспресс-издательство. 2010. 832.
15. Гусейнов Ч.С. Физиология и патология тромбоцитов. М. Медицина. 1971. 176.
16. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets. Clin Invest. 1966. 12. 1923-1934. doi: 10.1172/JCI105497.
17. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. Semin Thromb Hemost. 2004. 4. 491-8. doi: 10.1055/s-2004-833484.
18. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. Protein synthesis by human platelets. The Journal of clinical investigation. 1966. 45. 1923-34. doi: 10.1172/JCI105497.
19. Booyse F.M., Rafelson M.E. In vitro incorporation of amino-acids into the contractile protein of human blood platelets. Nature. 1967. 15. 283-284.
20. Booyse F.M., Rafelson M.E. Stable messenger RNA in the synthesis of contractile protein in human platelets. Biochim Biophys Acta. 1967. 22. 188-90. doi: 10.1016/0005-2787(67)90673-9.
21. Agam G., Bessler H., Djaldetti M. In vitro DNA and RNA synthesis by human platelets. Biochim Biophys Acta. 1976. 425. 41-8. doi: 10.1016/005-2787(76)90214-8.
22. Soslaw G. De novo synthesis of DNA in human platelets. Arch Biochem Biophys. 1983. 226. 252-6. doi: 10.1016/0003-9861(83)90291-6.
23. Ростомян М.А., Абрамян К.С. Ультраструктура клеток крови. Ереван. Издательство АН Армянской ССР. 1975. 155.
24. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Буторина Е.В. Тромбоцитопоз: монография. М. Медицина. 2007. 272.
25. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Забайкальский медицинский вестник. 2008. 2. 36-41.
26. Солпов А.В., Серебрякова Н.А., Лончакова А.Ф., Хворова А.Д., Павлюков Д.М., Солпова О.А., Емельянов А.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А. Лимфоцитарная агрегация и лимфоцитарно-тромбоцитарное кластерообразование. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. 2017. 2181-2183.
27. Hamzeh-Cognasse H., Berthelot P., Tardy B., Pozzetto B., Bourlet T., Laradi S., Garraud O., Cognasse F. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. Platelets. 2018. 6. 533-40. doi:10.1080/095337104.2018.1445842.
28. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Nácher M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., Ever R. P. Mc., Filippi M.-D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M. A., Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. Science. 2014. 6214. 1234-8. doi: 10.1126/science. 1256478.
29. Campbell R.A., Boilard E., Rondina M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? Thromb Haemost. 2021. 1. 46-50. doi:10.1111/jth.15156.
30. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. 2. 271-80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
31. Deutsch V.R., Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. Haematol. 2006. 453-466.
32. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.-J., Lee A.-I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020. 7. 575-582.
33. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.-H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.-M., Won C.-H., Price C., Dela Cruz C. S., Halene S., van Dijk D., Hwa J.,

Lee A.-I., Chun H.-J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm. Circ.* 2020. 10.

34. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *Infect. Dis.* 2020. 222. 894–898.
35. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020. 190. 62.
36. Henry B.M., de Oliveira M.H.S, Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune diomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) a meta-analysis. *Chem. Lab Med.* 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369.

References:

1. Berger E.E., Tutorskaja M.S., Balalykina D.A., pod.red. Reader on the history of medicine: textbook. Moscow. Litera. 2012. 617. in Russian.
2. Jaroshevskij M.G. History of psychology: from antiquity to the middle of the 20th century: a textbook for universities. 2nd edition. Moscow. Akademija. 1997. 409. in Russian.
3. Italiano J., Patel S., Hartwig J. Mechanics of proplatelet elaboration. *Thromb Haemost.* 2007. 1. 18–23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02487.x
4. Tong M., Seth P., Penington D. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 522–8.
5. Trowbridge A. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 600.
6. Burjachkovskaja L.I., Markosjan R.A. Morpho-functional features of bipolar forms of platelets. *Bjulleten' VKNC AMN SSSR.* 1987. 1. 66–72. in Russian.
7. Italiano J., Lecine P., Shivdasani R., Hartwig J. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *Cell Biol.* 1999. 6. 1299–312.
8. Junt T., Schulze H., Chen Z., Massberg S., Goerge T., Krueger A., Wagner D.D, Graf T., Italiano J.E., Shivdasani R.A., Andrian U.H. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science.* 2007. 317. 1767–70. doi: 10.1126/science.1146304.
9. Schulze H., Shivdasani R. Mechanisms of thrombopoiesis. *Thromb Haemost.* 2005. 3. 1717–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x.
10. Kuznik B.I., Cybikov N.N., Vitkovskij Ju.A. Unified humoral body defense system. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2004. 4. 13-19. in Russian.
11. Serebrjanaja N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Jakuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Main characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medicinskaja immunologija.* 2018. 6. 785–796. in Russian. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.
12. Machabeli M.S. Coagulopathic syndromes. Moscow. Medicina. 1970. 304. in Russian.
13. Sechenov I.M. Selected works. Moscow. State Educational and Pedagogical Publishing House of the Ministry of Education of the Russian Federation. 1953. in Russian.
14. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions: monograph. Chita. Jekspress-izdatel'stvo. 2010. 832. in Russian.
15. Gusejnov Ch.S. Physiology and pathology of platelets. Moscow. Medicina. 1971. 176. in Russian.
16. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets. *Clin Invest.* 1966. 12. 1923-1934. doi: 10.1172/JCI105497.
17. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. *Semin Thromb Hemost.* 2004. 4. 491–8. doi: 10.1055/s-2004-833484.
18. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. Protein synthesis by human platelets. *The Journal of clinical investigation.* 1966. 45. 1923–34. doi: 10.1172/JCI105497.

19. Booyse F.M., Rafelson M.E. In vitro incorporation of amino-acids into the contractile protein of human blood platelets. *Nature*. 1967. 15. 283–284.
20. Booyse F.M., Rafelson M.E. Stable messenger RNA in the synthesis of contractile protein in human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1967. 22. 188–90. doi: 10.1016/0005-2787(67)90673-9.
21. Agam G., Bessler H., Djaldetti M. In vitro DNA and RNA synthesis by human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1976. 425. 41–8. doi: 10.1016/005-2787(76)90214-8.
22. Soslau G. De novo synthesis of DNA in human platelets. *Arch Biochem Biophys*. 1983. 226. 252–6. doi: 10.1016/0003-9861(83)90291-6.
23. Rostomjan M.A., Abramjan K.S. Ultrastructure of blood cells. Erevan: Izdatel'svo AN Armjanskoj SSR. 1975. 155. in Russian.
24. Chereshev V.A., Jushkov B.G., Klimin V.G., Butorina E.V. Thrombocytopoiesis: monograph. Moscow. Medicina. 2007. 272. in Russian.
25. Vitkovskij Ju.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Results of a 10-year study of the mechanisms of lymphocytic-platelet adhesion. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2008. 2. 36-41. in Russian.
26. Solpov A.V., Serebrjakova N.A., Lonchakova A.F., Hvorova A.D., Pavljukov D.M., Solpova O.A., Emel'janov A.S., Bol'shakova O.V., Vitkovskij Ju.A. Lymphocyte aggregation and lymphocytic-platelet clustering. In the collection: Proceedings of the XXIII Congress of the Physiological Society. I.P. Pavlova with international participation. 2017. 2181-2183. in Russian.
27. Hamzeh-Cognasse H., Berthelot P., Tardy B., Pozzetto B., Bourlet T., Laradi S., Garraud O., Cognasse F. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. *Platelets*. 2018. 6. 533–40. doi:10.1080/095337104.2018.1445842.
28. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Nácher M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., Ever R. P. Mc., Filippi M.-D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M. A., Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014. 6214. 1234–8. doi: 10.1126/science. 1256478.
29. Campbell R.A., Boilard E., Rondina M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? *Thromb Haemost*. 2021. 1. 46–50. doi:10.1111/jth.15156.
30. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. 2. 271–80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
31. Deutsch V.R., Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Haematol*. 2006. 453–466.
32. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.-J., Lee A.-I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020. 7. 575–582.
33. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.-H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.-M., Won C.-H., Price C., Dela Cruz C. S., Halene S., van Dijk D., Hwa J., Lee A.-I., Chun H.-J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm. Circ*. 2020. 10.
34. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *Infect. Dis*. 2020. 222. 894–898.
35. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res*. 2020. 190. 62.
36. Henry B.M., de Oliveira M.H.S, Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune diomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) a meta-analysis. *Chem. Lab Med*. 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369

doi : 10.52485/19986173_2022_3_99

УДК 616.5-002.157

Кибалина И.В., Смольникова А.А., Федотова У.Д., Сормолотова И.Н.

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МНОГОФОРМНОЙ
ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ**

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

Резюме. В обзорной статье представлена современная информация о клинико-патогенетических особенностях многоформной экссудативной эритемы на основе анализа имеющихся научных статей, индексируемых в базах данных РИНЦ, PubMed и Web of Science. Многоформная экссудативная эритема является иммуноопосредованным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит реакция гиперчувствительности 4 типа с появлением в эпителии цитотоксических Т-лимфоцитов. Основная причина заболевания не выявлена, однако определены предрасполагающие факторы, к которым относят инфекционные и/или лекарственные триггеры. Для данного заболевания характерно появление акрально расположенных очагов-мишеней, иногда сопровождающихся эрозиями слизистой оболочки полости рта, половых органов и глаз. Для постановки диагноза многоформной экссудативной эритемы достаточно анамнеза заболевания и результатов объективного клинического осмотра.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, этиология, патогенез, клинические симптомы, синдром Стивенса-Джонсона

Kibalina I.V., Smolnikova A.A., Fedotova U.D., Sormolotova I.N.

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF MULTIFORM EXUDATIVE Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

Abstract. The review article presents up-to-date information on the clinical and pathogenetic features of multiform exudative erythema based on the analysis of available scientific articles indexed in the RSCI, PubMed and Web of Science databases. Erythema multiforme exudative is an immuno-mediated disease, the pathogenesis of which is based on a type 4 hypersensitivity reaction with the appearance of cytotoxic T-lymphocytes in the epithelium. The main cause of the disease has not been identified, but predisposing factors have been identified, which include infectious and/or drug triggers. This disease is characterized by the appearance of acraly located foci-targets, sometimes accompanied by erosions of the mucous membrane of the oral cavity, genitals and eyes. anamnesis of the disease and the results of an objective clinical examination are sufficient to diagnose multiform exudative erythema.

Keywords: erythema multiforme, etiology, pathogenesis, clinical symptoms, Stevens-Johnson syndrome.

В современных источниках литературы представлена информация о патогенезе, клинических проявлениях и осложнениях многоформной экссудативной эритемы. Впервые упоминания о данной патологии встречались в трудах древнеримского ученого Авла Корнелия Цельса (25г. до н. э. – 50г. н.э.), а термин «многоформная экссудативная эритема» был предложен основателем дерматологической научной школы Фердинандом фон Гебра в 1860 году.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) является острым дерматозом иммунного генеза, характеризующимся формированием реакции гиперчувствительности, поражением кожи и слизистых оболочек в виде иммуноопосредованной воспалительной реакции, образованием мишеневидных очагов поражения, склонных к рецидивированию чаще в осенне-весенний период или саморазрешению [1-3].

Этиология и патогенез МЭЭ до конца не изучены [4, 5]. На сегодняшний день описаны множественные триггерные факторы, приводящие к развитию МЭЭ (новообразования злокачественного генеза; аутоиммунные патологические состояния; вакцинации от паротита, кори, краснухи, пневмококка, туберкулеза; системные заболевания

– саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз), однако доминирующее значение принадлежит лекарственным препаратам (НПВС, антибактериальные препараты, противосудорожные средства, сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон) и инфекционным триггерным факторам (вирус простого герпеса первого и второго типов, *Mycoplasma pneumoniae*, новая коронавирусная инфекция, вирус гепатита В и С, вирус Эпштейна-Барра, аденовирусы, грибковые инфекции) [1-6]. Часто фоновой патологией являются очаги хронической инфекции: пародонтит, хронический тонзиллит, отит и гайморит [2, 4, 7]. Согласно данным литературы, к факторам, способствующим частым эпизодам рецидивирования дерматоза, относят: вирус простого герпеса, *Mycoplasma pneumoniae*, вирус гепатита С, грибы рода *Candida*, интоксикации бензойной кислотой [1, 4, 8]. Однако в 60% случаев рецидивов триггерный фактор неизвестен. По этиологическому признаку выделено две формы МЭЭ: токсико-аллергическая и инфекционно-аллергическая.

Ученые связывают возникновение данного заболевания с реакцией гиперчувствительности 4 типа, некоторыми инфекционными, медикаментозными и другими причинами [2, 3]. В основе патогенеза происходит образование циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, отложение IgM и C3-компонента комплемента в кровеносных сосудах дермы [5, 7, 8]. Чаще всего МЭЭ относят к инфекционно-аллергическим патологиям, однако некоторые исследователи считают дерматоз токсико-аллергическим заболеванием, но опираясь на имеющиеся литературные источники, патологию можно отнести к вирус-ассоциированным видам дерматозов [4-9]. У больных прослеживается генетически детерминированный характер заболевания, обусловленный ассоциацией кожных проявлений с аллелями HLA-DR53, HLA-62, HLA-B35 [7, 9]. При МЭЭ, ассоциированной с вирусом простого герпеса, циркулирующего в крови, запускаются процессы его фагоцитирования циркулирующими мононуклеарами с последующей транспортировкой в базальный и шиповатый слои эпидермиса, активацией Т-хелперов (CD4+) и синтезом ИФН- γ , ФНО- α , стимулирующими формирование специфических патологических процессов в коже. При лекарственно-индуцированной МЭЭ активируется продукция лейкоцитами ИФН- γ , перфоринов и гранзимов, способствующих эпидермальной деструкции [8, 9, 11].

МЭЭ преимущественно болеют подростки и мужчины молодого возраста (соотношение мужчин и женщин составляет 3:2). Заболевание дебютирует с формирования недлительного продромального периода в виде астенического синдрома, слабости, миалгии, лихорадки, боли в суставах и в горле [1, 8, 11]. Усугубление клинических симптомов продромального периода происходит при вовлечении в патологический процесс слизистых оболочек, что может являться непосредственно проявлениями МЭЭ или инфекционной патологии, которая впоследствии будет триггером для развития МЭЭ [12-15]. В небольшом количестве клинических случаев МЭЭ может проявляться как кожный синдром при болезни Кавасаки.

Единой клинической классификации МЭЭ не существует, однако в зависимости от преобладания первичных морфологических элементов выделяют папулезную, пятнистую, пятнисто-папулезную, везикулезную, буллезную, везикуло-буллезную формы. Верификацию диагноза МЭЭ проводят на основании клинических специфических признаков и патогномоничных очагов поражения в виде мишеней и морфологических элементов на слизистых оболочках [1, 3, 12].

МЭЭ подразделяется на четыре группы по морфологическому признаку (возможно формирование везикул при всех вариантах):

1. Классические типичные мишеневидные очаги с четкими границами с разграниченными тремя зонами.
2. Отечные возвышающиеся мишеневидные очаги без четких границ, имеющие две зоны.
3. Плоские мишеневидные очаги без четких границ, имеющие две зоны.
4. Пятна неправильной формы пурпурного цвета различного размера.

Клиническая картина МЭЭ многообразна, форма и цвет морфологических элементов могут изменяться, формируя ложный полиморфизм, что затрудняет диагностику заболевания. После продромального периода дебют клинических проявлений поражения кожи характеризуется образованием округлых папул розово-красного цвета, окруженных очагами просветления [13, 14, 15]. Высыпания появляются толчкообразно в течение 10-15 дней. Увеличиваясь в размерах, папулы трансформируются в округлые мишеневидные очаги красно-синюшного цвета менее 3 см в диаметре с четкими границами, плотные при пальпации. По периферии папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок («симптом мишени», «радужной оболочки» или «бычьего глаза») [16, 17, 18, 19].

В структуре очагов выделяют три зоны: центральный диск темной эритемы или пурпуры, который может стать некротическим или трансформироваться в плотную везикулу; кольцо пальпируемого бледного отечного участка; наружное кольцо эритемы [1, 8]. Не исключено формирование только двух зон в виде атипичных очагов поражения. Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Патологические элементы склонны к слиянию с образованием гирлянд и дуг. Появляются полиморфные высыпания на коже в виде эритемы и пузырьков округлой формы, небольших размеров, плоских, с толстой крышкой, наполненных опалесцирующей жидкостью, расположенных, как правило, в центре папул. Вторичными морфологическими элементами при МЭЭ являются эрозии, корки, чешуйки, гиперпигментные пятна, не имеющие клинических особенностей. Разрешение высыпаний продолжается в течение 2-3 недель без формирования рубцов. Пигментные пятна, появляющиеся на месте папул, имеют желтовато-коричневую окраску. Патогномоничным симптомом является «кокарда» – структурный патологический элемент, состоящий из синюшно-багрового пятна, пузырька или папулы и корки в центральной части элемента. Для данного заболевания характерна излюбленная локализация поражений [3, 9, 16, 19]. При МЭЭ очаги поражения носят симметричный характер с локализацией на коже разгибательной поверхности конечностей с группированием элементов вокруг локтей и коленей, реже поражается кожа туловища. У 30-60% пациентов в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки (губы, щеки и десны, аногенитальная область, дыхательные пути, глотка, слизистая глаз), в связи с чем МЭЭ подразделяется на две формы – легкую (без поражения слизистых оболочек, общее состояние не нарушается) и тяжелую (с поражением слизистых оболочек, с распространенным характером высыпаний и общим недомоганием) [7, 12, 15, 18]. При поражении слизистой оболочки глаз может формироваться нарушение зрения, кератит, увеит и рубцевание. С вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки пищевода формируются стриктуры, при вскрытии пузырей остаются болезненные эрозии. При осложненном течении МЭЭ возможно формирование эрозий верхних дыхательных путей с развитием пневмонии. Патологический очаг регрессирует через 2-3 недели после образования без формирования рубцов и атрофии, однако могут оставаться пятна желто-коричневой окраски. Рецидивы МЭЭ имеют сезонность (весна и осень), не исключено беспрерывно рецидивирующее течение [4].

При тяжёлых формах МЭЭ отмечается умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ [2, 10-12]. Для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза в настоящее время исследуют мазки-отпечатки с поверхности пораженных участков кожи и слизистой, а также изучают микроскопическое строение клеток поврежденной ткани.

Чаще всего пациенты, заболевшие многоформной экссудативной эритемой, жалуются на появление болей в полости рта, повышение температуры тела до 38-39 °С, приступы головной боли, дискомфорт в горле, а также болевые ощущения в мышцах и суставах. МЭЭ характеризуется появлением отека слизистой оболочки полости рта, образованием эритемы, а также возникновением на красной кайме губ толстых геморрагических корок, образующихся в результате экссудации [12, 16, 19]. При этом возникает острая боль, увеличивающаяся во время движения губ и языка, а также проблемы, связанные с приемом пищи и расстройством речи. Очень часто можно увидеть субэпителиальные пузыри, после

вскрытия которых формируются сливные эрозии, покрытые трудно отделяющимся плотным фибринозным налетом. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются в размерах, отмечается их болезненность [14].

Клинические проявления многоформной экссудативной эритемы многообразны: очаги поражения изменяют свою форму и окраску, образуя ложный полиморфизм [15]. Это приводит к сложностям в морфологической диагностике заболевания.

Самыми ранними проявлениями МЭЭ являются круглые, эритематозные папулы, которые окружены участками просветления. Папулы увеличиваются в размерах, меняется их окраска и происходит формирование мишеневидных очагов [17]. Очаг-мишень состоит из эпидермального некроза, который расположен по центру и выглядит как волдырь [17]. Вокруг зоны эпидермального некроза образуется темно-красная воспалительная зона, окруженная более светлым отечным кольцом с эритематозной зоной по периферии. Очаги поражения чаще всего распределяются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей. МЭЭ может протекать с атипичной морфологической картиной, которая характеризуется плохо выраженной границей между зонами [18]. В настоящее время имеются данные о появлении очагов в тех зонах, которые были подвержены физическим травмам или солнечным ожогам. Это говорит об изоморфной реакции и фоточувствительности [19]. В редких случаях морфологические элементы могут появляться после травматизации кожи и гиперинсоляции. Отмечается феномен Кёбнера, при котором вокруг зоны травматизации образуются мишеневидные очаги.

Для верификации диагноза МЭЭ при осмотре кожи пациента должны быть выявлены мишеневидные очаги с тремя зонами, в анамнезе – триггерные факторы, в лабораторных исследованиях – лейкоцитоз, ускорение СОЭ [1-8]. МЭЭ дифференцируют со следующими патологическими состояниями: острым герпетическим стоматитом, эрозивной формой красного плоского лишая, хроническим рецидивирующим герпесом, пузырчаткой, вторичным сифилисом, узловатой эритемой, системной красной волчанкой, токсидермией, болезнью Кавасаки, медикаментозным стоматитом, атрофирующим буллезным дерматитом Лорты – Жакоба, уртикарным васкулитом [3, 10, 11, 13]. Если сравнивать МЭЭ с синдромом Стивенса–Джонсона, то компонент дермального воспаления более заметен при МЭЭ, а компонент эпидермального некролиза более изолирован, при этом не наблюдаются большие пласты эпидермального некроза.

Выводы.

1. Многоформная экссудативная эритема – редкое иммуноопосредованное заболевание, возникающее в результате влияния инфекционных или лекарственных триггерных факторов.
2. Поражение кожи при МЭЭ имеет диагностические особенности: три концентрические зоны изменения цвета.
3. Морфологические элементы при МЭЭ локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и слизистых оболочках.

Заключение.

Знание клинических проявлений МЭЭ позволяет своевременно диагностировать данное заболевание и дифференцировать его от других патологических состояний. Однако основная причина МЭЭ не выявлена, и для лечения МЭЭ применяются симптоматическая и патогенетическая терапия, способствующие регрессу клинических проявлений и предотвращению развития осложненных форм.

Информация о финансировании.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Кибакина И.В. – 30%, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи

Смольникова А.А. – 30%, написание текста статьи

Федотова У.Д. – 30%, написание текста статьи

Сормолотова И.Н. – 10%, обзор публикаций по теме статьи

Список литературы:

1. Булгакова А.И., Хисматуллина З.Р., Зацепина М.В., Кудрявцева Ю.А. О клиническом течении многоформной экссудативной эритемы полости рта (обзор литературы). Пародонтология. 2020. 25(1). 71–74. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-71-74
2. Шава С.Н., Сердюкова Е.А. Особенности течения и лечения многоформной экссудативной эритемы на современном этапе. Лекарственный вестник. 2016. 4(64). 41–43.
3. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Гибадуллина Н.В., Сюткина Е.С., Коротин С.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. DENTAL FORUM. 2019. 1(72). 27–36.
4. Зыкеева С.К., Биличбаева М.О. Изменения слизистой оболочки полости рта при различных заболеваниях у детей и подростков. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2019. 1. 179–183.
5. Хелминская Н.М., Краветс В.И., Гончарова А.В. Проявления многоформной экссудативной эритемы в полости рта. Российский медицинский журнал. 2014. 20(5). 29–31.
6. Canavan T.N., Mathes E., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae - induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015. 72(2). 239–245. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
7. Якубович А.М., Цыренова С.А., Осипова Е.А. Клинический случай развития многоформной экссудативной эритемы токсико-аллергического типа. Сибирский медицинский журнал. 2015. 1. 113–115.
8. Закрумова А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2017. 3. 168–175.
9. Сулейманов А.М., Убайдуллаев М.В. Многоформная экссудативная эритема: триада симптомов. Медицинский вестник Башкортостана. 2019. 6(84). 45–47.
10. Почтарь В.Н., Македон А.Б. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта (часть I). Болезни слизистой оболочки полости рта. 2019. 4(52). 48–52.
11. Гажва С.И., Котунова Н.А. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта. Современные проблемы науки и образования. 2017. 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26913> (дата обращения: 18.06.2022).
12. Чернышева Н.Д., Епишова А.А. Опыт использования препарата Найз при лечении многоформной экссудативной эритемы. Проблемы стоматологии. 2012. 2. 42–45.
13. Абдикаримов С.Ж., Абдикаримов С.С., Бягутдинова В.А. Клинический случай проявления тяжелой формы многоформной экссудативной эритемы – синдрома Стивенса-Джонсона. Medicus. 2019. 2(26). 62–65.
14. Maman M., Medhioub Y. Ectyma contagiosum, complique d'erytheme polymorphe: a propos dun cas [A case of orf disease complicated by erythema multiforme]. Arch Pediatr. 2017. 2. 1241–1243. DOI: 10.1016 / j.arcped.2017.09.020.
15. Viarnaud A., Ingen-Housz-Oro S., Marque M. Severe sequelae of erythema multiforme: three cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. 1. 34–36. DOI: 10.1111 / jdv.14478.
16. Traves K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. Am Fam Physician. 2019. 2. 82–88. PMID: 31305041

17. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *V Dermatol.* 2014. 5. 406–464. DOI:10.1111/vde.12142
18. Sola C.A., Beute T.C. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med.* 2014. 3. 90–92. DOI: 10.55460/BL7L-501P

References:

1. Bulgakova A.I., Hismatullina Z.R., Zacepina M.V., Kudryavceva YU.A. On the clinical course of multiform exudative erythema of the oral cavity (literature review). *Parodontologiya.* 2020. 25(1). 71–74. in Russian. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-71-74
2. SHCHava S.N., Serdyukova E.A. Features of the course and treatment of multiform exudative erythema at the present stage. *Lekarstvennyj vestnik.* 2016. 4(64). 41–43. in Russian.
3. Gileva O.S., Libik T.V., Pozdnyakova A.A., Gibadullina N.V., Syutkina E.S., Korotin S.V. Diseases of the oral mucosa: methods of diagnosis and treatment. *DENTAL FORUM.* 2019. 1(72). 27–36. in Russian.
4. Zykeeva S.K., Bilisbaeva M.O. Changes in the oral mucosa in various diseases in children and adolescents. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2019. 1. 179–183. in Russian.
5. Helminskaya N.M., Kravets V.I., Goncharova A.V. Manifestations of multiform exudative erythema in the oral cavity. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2014. 20(5). 29–31. in Russian.
6. Canavan T.N., Mathes E., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae - induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015. 72(2). 239–245. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
7. YAkubovich A.M., Cyrenova S.A., Osipova E.A. A clinical case of the development of multiform exudative erythema of a toxic-allergic type. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2015. 1. 113–115. in Russian.
8. Zakrumova A.E. The structure of morbidity of the oral mucosa. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2017. 3. 168–175. in Russian.
9. Sulejmanov A.M., Ubajdullaev M.V. Erythema multiforme exudative: a triad of symptoms. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2019. 6(84). 45–47. in Russian.
10. Pochtar' V.N., Makedon A.B. Complex treatment of multiform exudative erythema of the oral mucosa (part I). *Bolezni slizistoj obolochki polosti rta.* 2019. 4(52). 48–52. in Russian.
11. Gazhva S.I., Kotunova N.A. Improving the effectiveness of early diagnosis of diseases of the oral mucosa. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017. 5. in Russian. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26913> (дата обращения: 18.06.2022).
12. CHernysheva N.D., Epishova A.A. Experience of using the drug Naiz in the treatment of multiform exudative erythema. *Problemy stomatologii.* 2012. 2. 42–45. in Russian.
13. Abdikarimov S.ZH., Abdikarimov S.S., Byagutdinova V.A. A clinical case of the manifestation of a severe form of multiform exudative erythema – Stevens-Johnson syndrome. *Medicus.* 2019. 2(26). 62–65. in Russian.
14. Maman M., Medhioub Y. Ectyma contagiosum, complique d'erytheme polymorphe: a propos dun cas [A case of orf disease complicated by erythema multiforme]. *Arch Pediatr.* 2017. 2. 1241–1243. DOI: 10.1016 / j.arcped.2017.09.020.
15. Viarnaud A., Ingen-Housz-Oro S., Marque M. Severe sequelae of erythema multiforme: three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. 1. 34–36. DOI: 10.1111 / jdv.14478.
16. Traves K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician.* 2019. 2. 82–88. PMID: 31305041
17. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *V Dermatol.* 2014. 5. 406–464. DOI:10.1111/vde.12142
18. Sola C.A., Beute T.C. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med.* 2014. 3. 90–92. DOI: 10.55460/BL7L-501P

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ
КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2022_3_105

УДК 616.151.514-053.2

¹Максимова О.Г., ¹Батаева Е.П., ²Рахматуров А.Г., ²Кудрявцева А.И.,
¹Петрухина И.И., ³Кряжева О.И., ³Сизенко В.А.

ДЕФИЦИТ XIII ФАКТОРА СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ – БОЛЕЗНЬ ЛАКИ-ЛОРАНДА:
НАУЧНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

²Государственное учреждение здравоохранения «Краевая детская клиническая
больница», 672027, ул. Новобульварная, 20

³ Государственное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой
онкологический диспансер», 672027, ул. Ленинградская, 104

Резюме: В предложенной статье представлен современный обзор литературы, освещающий механизм развития, клинические, лабораторные критерии и тактики ведения детей с редкой коагулопатией – дефицитом фактора XIII свертывания крови (болезнью Лаки-Лоранда). Обзор проиллюстрирован ярким клиническим примером заболевания девочки раннего возраста с описываемой патологией, проявившейся неоднократными рецидивирующими кровотечениями с периода новорожденности, подтвержденной при помощи специфического молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: коагулопатия, кровотечение, дефицит 13 фактора свертывания крови, гемостаз, ребенок.

¹Maksimova O.G., ¹Bataeva E.P., ²Rakhmaturov A.G. ²Kudryavtseva A.I.,

¹Petrukhina I.I., ³Kryazheva O.I., ³Sizenko V.A

COAGULATION FACTOR XIII DEFICIENCY – LAKI-LORAND DISEASE:
SCIENTIFIC REVIEW AND A CASE REPORT

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

² Regional children's clinical hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, 672027

³GUZ "Zabaikalsky regional oncological dispensary", 104 Leningradskaya str., Chita, 672027

Abstract: The proposed article presents a modern review of the literature covering the mechanism of development, clinical, laboratory criteria and tactics conducting of children with rare coagulopathy – deficiency of factor XIII of blood coagulation (Laki-Lorand disease). The review is illustrated by a spectacular clinical example of an early-age girl with the described pathology, manifested by repeated recurrent bleedings from the newborn period, confirmed by a specific molecular genetic testing.

Key words: coagulopathy, bleeding, deficiency of blood-coagulation factor 13, hemostasis, child.

Дефицит XIII фактора является редким расстройством кроветворения, с частотой встречаемости около 1-2 на 1 000 000 населения. Впервые о существовании заболевания предположили в 1948 г. Позже учеными США Кальманом Лаки и Ласло Лорандом был идентифицирован XIII фактор свёртывания крови [1]. К. Лаки – доктор медицины руководитель лаборатории биофизической химии в Национальном институте артрита, диабета, болезней пищеварения и почек. Л. Лоранд – биохимик, почетный профессор клеточной и молекулярной биологии в Медицинской школе Файнберга. Во время совместной работы в лаборатории Альберта Сент-Дьердя, занимаясь исследованиями в области коагуляции, учеными было открыто вещество, которое стало известно как фактор Лаки-Лоранда или фактор XIII [2].

Чтобы понять суть заболевания, необходимо вспомнить процесс свёртывания крови, осуществляемый в 3 фазы. В заключении первой, благодаря известной последовательности реакций, происходит образование протромбиназы, вторая завершается образованием тромбина из протромбина (FII в FIIa); третья характеризуется организацией фибринового сгустка. Переход фибриногена в фибрин включает также 3 этапа. Сначала от фибриногена отщепляются 2 фибринпептида А и два фибринпептида В, индикатором процесса является фактор FIIa, в итоге образуются дез-ААВВ-фибрин-мономеры, каждая из которых несёт 4 свободные связи, способные многократно наращивать свою массу при взаимодействии с фибриногеном или фибринмономерами. На втором этапе создаются вначале димеры и олигомеры фибрина, под влиянием процесса полимеризации, которые впоследствии успешно трансформирующиеся в волокна фибрина – протофибриллы легкорастворимого фибрина, или фибрина s (soluble), способный быстро лизироваться протеазами (плазмином, трипсином). В третий этап в процесс вмешивается FXIII и индуцирует образование фибрина, который после активации тромбином переходит в активную форму – FXIIIa и в присутствии ионов Ca^{2+} и прошивает фибринполимеры дополнительными перекрёстными связями, благодаря чему появляется стабильный сгусток фибрина – труднорастворимый фибрин, или фибрин I (insoluble), который практически невозможно разрушить ферментами [2].

Фибрин-стабилизирующий фактор (ФСФ, FXIII), фибриназа, фактор Лаки-Лоранда стабилизирует фибрин, служит нормализатором репарации и индуктором коммуникации эндотелиальных клеток. Фактор является про-гамма-трансглутаминазой, циркулирует в кровотоке в виде гетеротетрамера (FXIII-A₂B₂), состоит из 2 субъединиц: носителя (FXIII-B₂) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A₂). Фактор образуется в печени (фибробластами), в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах, его период полужизни составляет 9-12 дней. Субъединица FXIII-A кодируется геном, состоящим из 15 экзонов и 14 интронов. Ген охватывает геномную область 160 kb и находится на хромосоме 6p24-25. Субъединица FXIII-B кодируется геном, расположенным на хромосоме 1q3132.1, и состоит из 12 экзонов и 11 интронов, охватывая геномную область 28 kb [2-4].

Гомозиготный врожденный дефицит FXIII может быть обусловлен дефектами либо *F13A* (дефект 2-го типа), либо *F13B* (дефект 1-го типа). Пациенты с дефицитом типа 2 (FXIII-A) имеют гораздо большую склонность к кровотечениям, чем пациенты с дефицитом типа 1 (отсутствует FXIII-B). Разница обусловлена сохранением внутриклеточного FXIII-A у пациентов с 1 типом. FXIII состоит из слабо связанных между собой двух субъединиц «А», обладающих трансглутаминазной активностью, и двух «В», являющихся белками-носителями. Количественное соотношение указанных субъединиц у всех равное, но по завершении свёртывания крови в сыворотке остаётся 6-15% субъединиц «А» и почти весь компонент «В». В тромбоцитах накапливаются субъединицы «А», в их гранулярном аппарате, именно поэтому они появляются в местах нарушения целостности сосудов и улучшают качество фибринового сгустка. При наследственных дефицитах фактора Лаки-Лоранда преимущественно нарушена субъединица «А». При ДВС синдроме также потребляется и истощается только компонент «А». Ген *F13A*, кодирующий субъединицу «А» FXIII, находится в локусе 6p25-p24. Ген *F13B*, кодирующий субъединицу «В» FXIII, располагается в локусе 1q31-q32.1 [2-4].

Клиническая картина. Отмечено, что активность FXIII находится в обратной зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома [5,6,7]. Например, при активности фактора ниже 1 % у большинства детей, как правило, дебют кровотечений наблюдается в неонатальном периоде в виде кровоточивости из пуповинного остатка (80 %), внутричерепных кровоизлияний (30 %), кровотечений со слизистых (30 %). Во время беременности у женщин с низким уровнем FXIII наблюдаются повторные эпизоды невынашивания, что диктует необходимость профилактической терапии. Если активность фактора составляет от 1 до 4 %, вероятность тяжелых кровотечений намного ниже – чаще случаются кровотечения после травмы, межмышечные гематомы, носовые кровотечения,

гемартрозы. У пациентов с активностью фактора выше 4 % тяжелых кровотечений практически не случается [2-4, 8].

Дефицит ФСФ, болезнь Лаки-Лоранда наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозигот уровень FXIII в плазме определяется ниже 5%, и заболевание проявляется выраженным геморрагическим синдромом. У гетерозиготных носителей преобладает латентное течение болезни. Наиболее патогномичным диагностическим критерием дебюта дефицита ФСФ является сохраняющиеся сукровичные или кровянистые выделения из пупка, длительная его заживляемость. Внутричерепные кровоизлияния у детей первого года жизни, нередко способные вызвать джексоновскую эпилепсию, занимают второе по частоте место в диагностическом профиле больных болезнью Лаки-Лоранда. При этом возможны желудочно-кишечные, почечные кровотечения, кровоизлияния в брюшную полость и забрюшинное пространство, имитирующие острый абдоминальный синдром или почечную колику. Третьим важным симптомом выраженного дефицита FXIII является плохое заживление ран, корригируемое использованием гемопрепаратов, содержащих фибриназу. У детей более старшего возраста в клинике преобладают микроциркуляторная кровоточивость и замедление после травмы или хирургического вмешательства регенерации кожных покровов. При лёгких формах болезни с уровнем FXIII в плазме выше 3-5% преимущественно наблюдаются посттравматические кровотечения. Возможны бессимптомные формы болезни Лаки-Лоранда [2].

Диагностика. Постановка диагноза осуществляется при тщательном изучении семейного, геморрагического анамнеза, при нормальных показателях стандартных коагулологических тестов, определении активности и антигена субъединиц FXIII: количественный и качественный дефект субъединицы FXIII-A и FXIII-B. Подтверждает наследственный дефицит ФСФ генетический анализ – мутация *F13A*, *F13B* [3, 5, 9].

Купирование кровотечений достигается трансфузиями концентрата FXIII (Фиброгаммина Р), свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата. Фиброгаммин Р представляет собой концентрат гетеротетрамера FXIII, полученный из плазмы, не зарегистрирован в России, одобрен в Европе и в 2011 году одобрен FDA как корифакт для использования в США. Рекомбинантный продукт FXIII, состоящий только из субъединицы А, также проходит клинические испытания.

Несмотря на то, что результаты лабораторных исследований имеют решающее значение для постановки диагноза, необходимо помнить некоторые правила. Во-первых, изменения лабораторных тестов часто обнаруживаются только в момент геморрагического эпизода. Во-вторых, нормальные лабораторные показатели у больных, имевших в анамнезе повышенную кровоточивость, не свидетельствуют об отсутствии у них заболевания (в таких случаях рекомендуются повторные, часто многократные обследования). В-третьих, часть лабораторных тестов, применяемых для исследования системы гемостаза, недостаточно чувствительны (например, определение времени свертывания крови). При этом, результаты такого информативного теста, как определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), изменяются у больного лишь при снижении недостающего фактора до ранее указанных уровней. Необходимо отметить, что и признаки кровоточивости появляются обычно тогда, когда содержание какого-либо фактора становится ниже этого критического уровня.

В качестве демонстрации представим выписку из истории болезни Екатерины З., 2 лет, находившейся на стационарном обследовании и лечении в Краевой детской клинической больнице (КДКБ) г. Читы. Ребёнок от 2 беременности, 2 оперативных родов (плановое кесарево сечение – рубец на матке) на сроке 40 недель. Беременность протекала на фоне артериальной гипотензии, тахикардии. Масса при рождении – 3650 г, длина тела – 51 см. У родственников повышенной кровоточивости не отмечено. Состояние после рождения ребенка расценено как удовлетворительное. Новорождённая была выписана домой на 4-е сутки жизни. На 5-е сутки после отторжения пуповинного остатка отмечалось обильное кровотечение из пупочной ранки. Педиатром поликлиники по месту жительства

рекомендована давящая повязка, но кровотечение не останавливалось. В экстренном порядке девочка была госпитализирована в отделение патологии новорождённых ГУЗ КДКБ, где проведена гемостатическая терапия. Выполнено оперативное лечение: минилапаротомия, перевязка пупочной вены. В послеоперационном периоде отмечалась тяжёлая постгеморрагическая анемия, в связи с чем проводилась геотрансфузия эритроцитарной массы. Изменений со стороны скрининговых показателей гемостаза не выявлено. Со второго полугодия жизни, когда ребенок начал активно двигаться, мать стала отмечать на теле девочки экхимозы, обширные гематомы различных размеров. В июне 2020 года проведено лабораторное обследование: активность FVII, агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда были в пределах нормы. 01.09.2021 года девочка получила травму мягких тканей области лба (ударилась об угол холодильника), сознание не теряла, рвоты не отмечалось. Образовалась гематома, нарастающая в динамике в течение последующих дней. 06.09.2021 г. проведена пункция гематомы лба, но отек мягких тканей лба сохранялся. 16.09.2021 г. больная была госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии ГУЗ КДКБ. При госпитализации у пациента отмечалась асимметрия лица за счет выраженного отека мягких тканей в области лба размером 5х4,5 см, отек возвышался над поверхностью, кожа над ним была синюшного цвета, не напряжена, в глубине образования определялась флюктуация, при пальпации болезненности не наблюдалось. При физикальном обследовании по органам и системам изменений не выявлено. 17.09.2021 г. проведена пункция гематомы – получено 40 мл темной крови, наложена давящая повязка, продолжена симптоматическая терапия. Проведено обследование. Общий анализ крови: гемоглобин – 117 г/л; эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 42%, моноциты – 4%, тромбоциты – $319 \times 10^9/л$, СОЭ – 27мм/ч. Коагулограмма: фибриноген 1,89г/л, ПТВ – 12,9с, ПТИ – 104,6%, АЧТВ – 20с, МНО – 1,4, ТВ – 14,8 с, АТ-III – 103%. Активность факторов свертывания крови: FII-115,3%, FV 96,5%, FVIII – 86,4%, FIX – 92,5%. В динамике после ежедневной пункции гематома наполнялась вновь. 21.09.2021 г. выполнено вскрытие и дренирование гематомы. В послеоперационном периоде вновь появились признаки нарастания гематомы на фоне проводимой гемостатической терапии: транексам, октаплекс, дважды трансфузии СЗП из расчета 15мл/кг. 25.09.2021 г. в связи с отрицательной динамикой ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации № 1 для обследования и проведения гемостатической, антианемической терапии. На фоне трансфузии СЗП выполнено повторное хирургическое удаление гематомы. В динамике кровотечение купировалось. С предположением о дефиците FXIII девочка была направлена на консультацию гематолога и обследование в лабораторию ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ России для уточнения диагноза и подбора терапии, где определили активность FXIII, составившего 2,2% (дата исследования 03.11.2021). Молекулярно-генетическое исследование гена F13AI методом прямого секвенирования по Сенгеру выявило у ребенка гетерозиготную замену одного нуклеотида с.691-1G>A. В экзоне 8 обнаружена гетерозиготная замена с. 998 G>T, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона p. Gly330Ter (G330*).

Таким образом, у девочки верифицирован дефицит FXIII. С заместительной целью выполнены дважды трансфузии V(III) криопреципитата. Через 30 минут после трансфузии криопреципитата фармакокинетика фактора свертывания крови FXIII составила 10,8%, целевое значение остаточной активности FXIII – 5-20%. Выписана из отделения с **клиническим диагнозом:** Наследственный дефицит XIII фактора свертывания крови тяжелой степени (2,2%). Рекомендовано: продолжить терапию криопреципитатом 3 дозы (не менее 120 мл) внутривенно каждые 14 дней в условиях стационара по месту жительства. При абсолютной недоступности криопреципитата возможно использование СЗП 30 мл/кг, прием транексамовой кислоты 125 мг х3 раза/с внутрь постоянно длительно. Помимо этого, рекомендованы выбор малотравматичных видов спорта, профессиональной деятельности, тщательное планирование беременности.

Заключение. Редкие коагулопатии занимают около 3-5 % всех наследственных гемостазиопатий. Частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протромбина и фактора XIII. Дефицит FXIII по данным Всемирной федерации гемофилии и национальных регистров составляет 6,5 % среди редких коагулопатий [3, 10, 11]. В определённой степени этим фактом объясняются трудности диагностики патологии. Кроме того, отсутствуют специфические клинические проявления, скрининговые лабораторные критерии редких коагулопатий у детей. Для постановки диагноза подобных заболеваний требуется тщательная оценка семейного анамнеза, симптомов болезни, наличие хорошо оснащенной лаборатории. Заподозрить дефицит фактора Лаки-Лоранда позволяет имеющееся несоответствие между выраженным геморрагическим синдромом у пациента и отсутствием отклонений в стандартной коагулограмме. В рассматриваемом нами случае у девочки 2 лет отмечался характерный «пупочный синдром», несоответствие тяжёлого геморрагического синдрома и нормальных традиционных гемостазиологических лабораторных показателей, что заставило заподозрить редкий дефицит XIII фактора свёртывания крови и направить пациента для дальнейшей диагностики в специализированный стационар.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов в публикацию:

1. Максимова О.Г. – 35% (анализ литературы по теме исследования, написание статьи).
2. Батаева Е.П. – 20% (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).
3. Рахматуров А.Г. – 10% (сбор и интерпретация данных по истории болезни пациента, направление на молекулярно-генетическое исследование).
4. Кудрявцева А.И. – 10% (сбор и интерпретация данных по истории болезни пациента).
5. Петрухина И.И. – 5% (анализ литературы по теме исследования).
6. Кряжева О.И. – 10% (сбор данных, их интерпретация, предоставление информации по обследованиям ребенка в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер»).
7. Сизенко В.А. – 10% (сбор данных, их интерпретация, предоставление информации по обследованиям ребенка в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер»).

Список литературы:

1. Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: From basic research to medicine. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. 3(7). 1337-1348. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01213.x.
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Новосибирск. Наука. 2018. ISBN 978-5-02-038708-9.
3. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. 1(7). С. 54-63. DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
4. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. Blood Rev. 2016. 30(6). 461-475. DOI 10.1016/j.blre.2016.06.002.
5. Ogawa Y. Acquired autoimmune coagulation factor XIII/13 deficiency. Rinsho Ketsueki. 2020. 61(7). 799-808. DOI 10.11406/rinketsu.61.799.
6. Ichinose A. Diagnosis and treatment of acquired factor XIII/13 deficiencies: for all doctors treating the MHLW's designated intractable diseases. Rinsho Ketsueki. 2015. Oct. 56(10). 2110-2122. DOI 10.11406/rinketsu.56.2110.
7. Osaki T., Sugiyama D., Magari Y., Souri M., Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. Thromb Haemost. 2015. Jun. 113(6). 1347-1356. DOI 10.1160/TH14-09-0745.

8. Souri M., Osaki T., Ichinose A.J. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. *Thromb Haemost.* 2015. May. 13(5). 802-814. DOI 10.1111/jth.12877.
9. Biswas A., Ivaskevicius V., Thomas A., Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie.* 2014. 34(2). 160-166. DOI 10.5482/HAMO-13-08-0046.
10. Tahlan A., Ahluwalia J. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *Arch Pathol Lab Med.* 2014. Feb. 138(2). 278-281. DOI 10.5858/arpa.2012-0639-RS.
11. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R.A.S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011. 9(7). 1404-1406. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.

References:

1. Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: From basic research to medicine. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005. 3(7). 1337-1348. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01213.x.
2. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents. Novosibirsk. The science. 2018. ISBN 978-5-02-038708-9. in Russian.
3. Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare coagulopathies. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020. 1(7). pp. 54-63. DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
4. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev.* 2016. 30(6). 461-475. DOI 10.1016/j.blre.2016.06.002.
5. Ogawa Y. Acquired autoimmune coagulation factor XIII/13 deficiency. *Rinsho Ketsueki.* 2020. 61(7). 799-808. DOI 10.11406/rinketsu.61.799.
6. Ichinose A. Diagnosis and treatment of acquired factor XIII/13 deficiencies: for all doctors treating the MHLW's designated intractable diseases. *Rinsho Ketsueki.* 2015. Oct. 56(10). 2110-2122. DOI 10.11406/rinketsu.56.2110.
7. Osaki T., Sugiyama D., Magari Y., Souri M., Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. *Thromb Haemost.* 2015. Jun. 113(6). 1347-1356. DOI 10.1160/TH14-09-0745.
8. Souri M., Osaki T., Ichinose A.J. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. *Thromb Haemost.* 2015. May. 13(5). 802-814. DOI 10.1111/jth.12877.
9. Biswas A., Ivaskevicius V., Thomas A., Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie.* 2014. 34(2). 160-166. DOI 10.5482/HAMO-13-08-0046.
10. Tahlan A., Ahluwalia J. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *Arch Pathol Lab Med.* 2014. Feb. 138(2). 278-281. DOI 10.5858/arpa.2012-0639-RS.
11. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R.A.S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011. 9(7). 1404-1406. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Shcherbak V.A.

SYNDROME OF DYSPEPSIA IN CHILDREN OF THE TRANSBAIKAL TERRITORY.....1

Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Витковский Ю.А.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ *RYR2*, *CACNA1H*, *CACNA1C* В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....9

Быков Ю. В., Батурин В. А., Волков Е. Е.

УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К ДОФАМИНОВЫМ

И NMDA РЕЦЕПТОРАМ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА.....18

Верхотурова С.В., Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А., Ильямакова Н.А.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ
(*VDR* BSM1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T)

В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ ЖЕНЩИН РУССКОЙ

И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬЕ.....27

Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М., Шульмин А.В.

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ

ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....36

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С., Охлопков В.С.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ПРИ HDV-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ).....44

Мироманов А.М., Глущенко И.А., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *FII*-20210(G>A), *FV*-1691(G>A), *FVII*-10976(G>A),*FGB*-455(G>A), *MTHFR*-677(C>T), *MTRR*-66(A>G), *PAI*-1-675(5G>4G) У ПАЦИЕНТОВ
С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ.....50

Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А.

МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ПОДДЕРЖАНИЕ

НОРМОТЕРМИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....59

Шперлинг И.А., Шулёпов А.В., Шперлинг Н.В., Ростовцев С.О.

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФОКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЕЛЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

НА ДИНАМИКУ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У КРЫС

ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЗРЫВНОЙ РАНЕ.....70

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

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

ИНСТРУМЕНТЫ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: КАРТИРОВАНИЕ.....82

Бурдиенко Т.О., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС.....	90
Кибалина И.В., Смольникова А.А., Федотова У.Д., Сормолотова И.Н. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ.....	99
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ	
Максимова О.Г., Батаева Е.П., Рахматуров А.Г., Кудрявцева А.И., Петрухина И.И., Кряжева О.И., Сизенко В.А. ДЕФИЦИТ XIII ФАКТОРА СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ – БОЛЕЗНЬ ЛАКИ-ЛОРАНДА: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	105