

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

---

# ***ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК***

THE TRANSBAIKALIAN  
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

**3**  
**2024**



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173\_2024\_3\_1

УДК : 617.7

<sup>1</sup>Букина В.В., <sup>1,2,3</sup>Щуко А.Г., <sup>1,2,3</sup>Юрьева Т.Н., <sup>1</sup>Борисова А.В., <sup>1</sup>Самсонов Д.Ю.**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННЫХ И ПАТТЕРН-ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

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

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

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Российская Федерация

**Цель:** оценить структурные изменения сетчатки после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки в режиме одиночного коагулята, паттерн- и навигационной технологий лазерами различной длины волны и экспозиции.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование, которое включало в себя два основных этапа, было обследовано 78 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии, которым была проведена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛК). Были сформированы 4 группы пациентов. На первом этапе оценивались качество формирования коагулята, структурные изменения окружающей сетчатки и изменения световой чувствительности до и после лазеркоагуляции. На втором этапе проводилось исследование эффективности лазеркоагуляции сетчатки в зависимости от технологии лазеркоагуляции. В диагностическое обследование была включена оптическая когерентная томография RTVue XR Avanti (Optovue, США), Canon. Оценивали структурные изменения сетчатки до и после лазерного воздействия. Проводилось исследование световой чувствительности центральных отделов сетчатки с использованием периметра Octopus 900 HAAG-STREIT (Швейцария). По визуальной аналоговой шкале через 30 минут после операции оценивалась выраженность болевого синдрома в момент выполнения операции.

**Результаты.** Формирование полноценного хориоретинального рубца наблюдалось при всех видах лазерного воздействия. Доказано, что минимальное повреждающее действие оказывает лазер с длиной волны 577 нм с экспозицией 20 мсек, о чём свидетельствует отсутствие повреждения наружной пограничной мембраны, наружных сегментов фоторецепторов, по данным ОКТ, а также отсутствие депрессии средней световой чувствительности. По результатам исследования восприятия боли установлено, что практически не испытывали боль пациенты, которым была проведена коагуляция на лазерной установке Navilas 577s в автоматическом режиме (экспозиция 20 мсек).

**Выводы.** Оценка структурных изменений сетчатки выявила наименьшее повреждающее действие на ретинальную ткань лазеркоагуляции длиной волны 577 нм с экспозицией 20 мсек при использовании паттерн- и навигационных технологий, что позволило сохранить на исходном уровне светочувствительность периферических отделов сетчатки. При применении паттерн- и

навигационных технологий побочные эффекты операции (боль, засветы) не выражены, что делает панретинальную лазеркоагуляцию комфортной и повышает приверженность пациента этому виду лечения.

**Ключевые слова:** пролиферативная диабетическая ретинопатия, панретинальная лазеркоагуляция, длина волны, экспозиция лазерного излучения

<sup>1</sup>Bukina V.V., <sup>1,2,3</sup>Shchuko A.G., <sup>1,2,3</sup>Yur'eva T.N., <sup>1</sup>Borisova A.V., <sup>1</sup>Samsonov D.Yu.

## EVALUATION OF THE NAVIGATION AND PATTERN-TECHNOLOGIES EFFICACY IN THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

<sup>1</sup>Irkutsk branch of S. Fyodorov "Eye microsurgery"

Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
664033, Irkutsk, Lermontov str., 337;

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education -

a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100;

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

**Purpose:** to evaluate the structural changes of the retina after panretinal laser coagulation of the retina in single coagulate mode, pattern and navigation technologies with lasers of different wavelengths and exposures.

**Materials and methods of research.** A prospective study included two main stages, 78 patients with type 2 diabetes mellitus, with the proliferative stage of diabetic retinopathy, who underwent panretinal laser coagulation (PRC). 4 groups of patients were formed. At the first stage, the quality of coagulate formation, structural changes in the surrounding retina and changes in light sensitivity before and after laser coagulation were evaluated. At the second stage, the efficacy of retinal laser coagulation was studied depending on the laser coagulation technology.

Optical coherence tomography RTVue XR Avanti (Optovue, USA), Canon was included in the diagnostic examination. The structural changes of the retina were evaluated before and after laser exposure. A study of the light sensitivity of the central parts of the retina was conducted using the Octopus 900 HAAG-STREIT perimeter (Switzerland). The severity of the pain syndrome at the time of the operation was assessed using a visual analog scale 30 minutes after the operation

**Results.** The formation of a full-fledged chorioretinal scar was observed with all types of laser exposure. It has been proven that a laser with a wavelength of 577 nm with an exposure of 20 ms has a minimal damaging effect, as evidenced by the absence of damage to the outer boundary membrane, outer segments of photoreceptors according to OCT data, as well as the absence of depression of average light sensitivity. According to the results of the pain perception study, it was found that patients who underwent coagulation on the Navilas 577s laser system in automatic mode (exposure of 20 msec) practically did not experience pain.

**Conclusions.** An assessment of the structural changes in the retina revealed the least damaging effect on the retinal tissue of laser coagulation with a wavelength of 577 nm with an exposure of 20 msec using pattern and navigation technologies, which allowed the photosensitivity of the peripheral parts of the retina to be maintained at the initial level. When using pattern and navigation technologies, the side effects of surgery (pain, glare,) are not pronounced, which makes panretinal laser coagulation comfortable and increases the patient's commitment to this type of treatment.

**Keywords:** proliferative diabetic retinopathy, panretinal laser coagulation, wavelength, laser radiation exposure.

Заболеваемость сахарным диабетом в мире с каждым годом продолжает неуклонно возрастать. За последние 10 лет численность больных сахарным диабетом увеличилась в 2 раза, и к 2045 году ожидается увеличение до 783 миллионов в мире [1]. Наиболее частой причиной снижения зрения у лиц трудоспособного возраста является пролиферативная диабетическая ретинопатия [2–4]. Примерно

10% больных сахарным диабетом имеют инвалидность по зрению, при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии – до 40%. Профилактикой прогрессирования диабетической ретинопатии являются раннее выявление ретинопатии и своевременно проведённая панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛК). Сегодня пациент хочет получить не только хороший клинический эффект от лечения, но и хорошее качество зрения, комфорт и отсутствие боли при проведении операции, поэтому поиски оптимальных методов лазеркоагуляции при диабетической ретинопатии продолжаются [4, 5].

С внедрением в клиническую работу оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ в режиме ангиографии, появилась возможность визуализации и оценки структурных изменений сетчатки и хориоидеи после лазеркоагуляции сетчатки лазерами с различной длиной волны, а также изучения эффективности лазеркоагуляции с использованием различных лазерных техник.

**Цель исследования:** оценить структурные изменения сетчатки после ПРЛК в режиме одиночного коагулята, паттерн- и навигационной технологий лазерами различной длины волны и экспозиции.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование, которое включало в себя два основных этапа. На первом этапе было обследовано 37 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии, которая проявлялась наличием новообразованных сосудов на ДЗН и по ходу сосудистых аркад, а также интратретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА) и микрогеморрагий. Всем пациентам была проведена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки. Для оценки качества формирования коагулята и структурных изменений окружающей сетчатки, а также для определения световой чувствительности до и после лазеркоагуляции было сформировано 2 группы в зависимости от длины волны лазера, используемого для проведения ПРЛК. Первая группа состояла из 17 пациентов, средний возраст –  $55 \pm 5,5$  лет. ПРЛК проводилась в режиме одиночного импульса с экспозицией 100 мсек на лазерной установке CARL ZEISS (длина волны – 532 нм). Во вторую группу вошли 20 пациентов, средний возраст –  $55 \pm 5,6$  лет, которым операция была проведена в режиме одиночного импульса с экспозицией 100 мсек на лазере Supra (Quantel Medical) с длиной волны 577 нм. На втором этапе было сформировано еще 2 группы для оценки эффективности ПРЛК у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (новообразованные сосуды на ДЗН и по ходу сосудистых аркад, ИРМА и микрогеморрагии по ходу сосудистых аркад) в зависимости от применяемой технологии. В третью группу включены 25 пациентов, средний возраст –  $52 \pm 7,4$  лет. ПРЛК была проведена в паттерн-режиме с экспозицией 20 мсек на лазерной установке Pascal (длина волны – 577 нм). Четвертая группа состояла из 16 пациентов, средний возраст –  $55 \pm 5,6$  лет, ПРЛК была проведена в автоматическом режиме с экспозицией 20 мсек на лазерной установке Navilas (длина волны – 577 нм). В анамнезе у пациентов отсутствовали хирургические и лазерные вмешательства на сетчатке.

Панретинальная лазеркоагуляция проводилась линзой панфундус (Transeqator Volk), размер пятна 200 без учёта коэффициента увеличения линзы (1,44), получали коагулят 2-3 степени по L'Esperance (6).

При лазеркоагуляции в режиме одиночных импульсов (1 и 2 группа) за 2 сеанса наносилось 1 900 коагулятов, экспозиция 100 миллисекунд, мощность излучения варьировала от 110 до 170 мВт. Коагуляты наносились в шахматном порядке, расстояние между ними составляло 1 диаметр коагулята. У пациентов 3 группы панретинальная лазеркоагуляция проводилась в режиме паттерн, 4 группы – в автоматическом режиме навигационной системы Navilas. Параметры коагуляции: мощность излучения 250 – 350 мВт, экспозиция – 20 миллисекунд, расстояние между коагулятами – 0,5 диаметра коагулята. За один этап лазеркоагуляции наносилось до 2 500 коагулятов (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика методов выполнения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов	17	20	25	16
Количество коагулятов	1 900	1 900	2 500	2 500
Мощность (мВт)	110–170	110–170	250–350	250–350
Экспозиция (мсек)	100	100	20	20

Исследование проводилось до лечения, на следующий день после операции и в поздний послеоперационный период (через 3 месяца). В диагностическое обследование была включена оптическая когерентная томография (ОКТ) RTVue XR Avanti (Optovue, США), Canon. На сканах высокого разрешения размером  $6 \times 6$  мм и по протоколам сканирования в режиме en-face оценивали структурные изменения сетчатки до и после лазерного воздействия: определяли глубину проникновения лазерного излучения, а также характер формирования коагулятов и воздействие на смежные структуры. Проводилось исследование световой чувствительности центральных отделов сетчатки (MD) с использованием периметра Octopus 900 HAAG-STREIT (Швейцария). Оценивалась выраженность болевого синдрома в момент выполнения операции по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов (0 – отсутствие боли, 10 – самая сильная боль) через 30 минут после операции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010 и Statistica for Windows 8.1 с использованием U-критерия Манна – Уитни.

**Результаты.** Сравнительный анализ структурных изменений сетчатки по данным ОКТ после ПРЛК установил, что на следующий день после лазеркоагуляции длиной волны 532 нм коагуляты определялись на уровне внутреннего ядерного и наружного плексиформного слоёв. Коагулят формировался в форме трапеции от наружного плексиформного слоя до ретинального пигментного эпителия сетчатки. Основание трапеции обращено в сторону пигментного эпителия. Диаметр коагулята был в 1,5 раза больше, чем размер используемой при коагуляции пятна. В зоне коагулята наблюдалась отслойка ретинального пигментного эпителия (рис. 1а).

У пациентов 2 группы на следующий день после операции коагуляты чётко определялись на уровне хориокапилляров. Коагулят формировался от наружного плексиформного слоя до ретинального пигментного эпителия и имел цилиндрическую форму, то есть диаметр коагулята соответствовал диаметру пятна.

У пациентов 3 и 4 групп коагуляты также определялись на уровне хориокапилляров, форма «мостика» была цилиндрическая, в проекции коагулята визуализировались отслойки нейро- и пигментного эпителия (рис. 1 б, в, г).

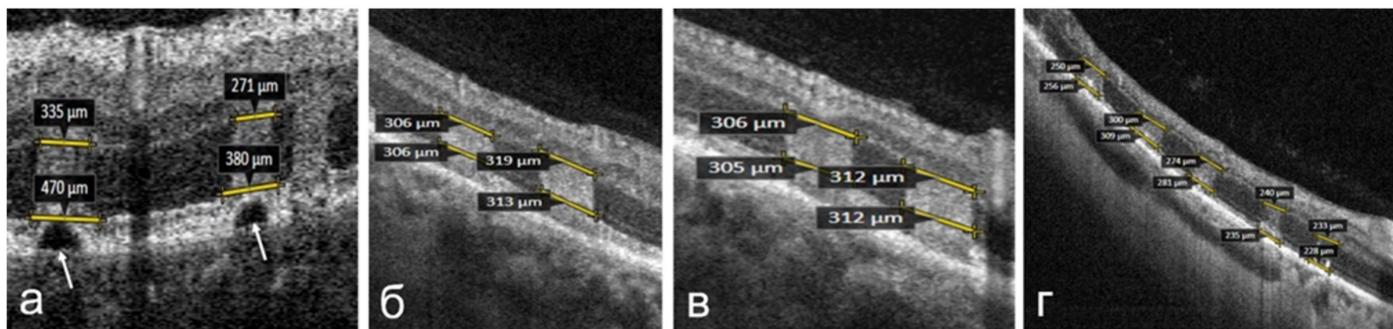


Рисунок 1. Лазерная коагуляция сетчатки зеленым (532 нм) и желтым (577 нм) лазерами, ранний послеоперационный период: а – режим одиночных импульсов (532 нм), б – режим одиночных импульсов (577 нм), в – паттерн-коагуляция Pascal (577 нм), г – автоматический режим Navilas (577 нм)

Через 3 месяца после лазеркоагуляции у пациентов 1 группы (длина волны – 532 нм) в проекции коагулятов отмечалось уплотнение слоя нервных волокон и ганглиоцитов, а также гиперплазия ретинального пигментного эпителия, разрушение слоя наружных сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны и выраженное смещение наружных слоёв сетчатки в сторону ретинального пигментного эпителия. Формирование рубца в виде трапеции происходило на уровне ретинального пигментного эпителия с вовлечением в него наружных слоёв сетчатки, разрушением наружной пограничной мембраны и наружных сегментов слоя фоторецепторов (рис. 2а).

Через 3 месяца после лазеркоагуляции формирование послеоперационного рубца во 2 группе происходило на уровне пигментного эпителия сетчатки с деформацией наружных слоёв сетчатки в виде конуса с более узкой вершиной (рис. 2 б). Также в проекции коагулята наблюдалось увеличение

оптической плотности внутренних слоев сетчатки. У пациентов 3 и 4 групп рубец формировался также в виде конуса с узкой вершиной на уровне пигментного эпителия сетчатки, но размер коагулятов был меньше диаметра пятна (рис. 2 в, г).

Таблица 2.

Характеристика коагулятов в зависимости от лазерных технологий

Характеристика коагулятов	1 группа	2 группа	3 группа (577 нм, паттерн-режим)	4 группа (577 нм, автоматизированный режим)
	(532 нм, одиночный)	(577 нм, одиночный)		
Глубина залегания	Внутренний ядерный/наружный плексиформный	хорио-капилляры	хориокапилляры	хориокапилляры
Размер коагулята	> размера пятна	диаметр пятна или <	< размера пятна	< размера пятна
Форма	усечённый конус	цилиндр	цилиндр	цилиндр
Деформация наружных слоёв сетчатки	в виде трапеции (по всей поверхности рубца)	в виде конуса с узкой вершиной	в виде конуса с узкой вершиной	в виде конуса с узкой вершиной

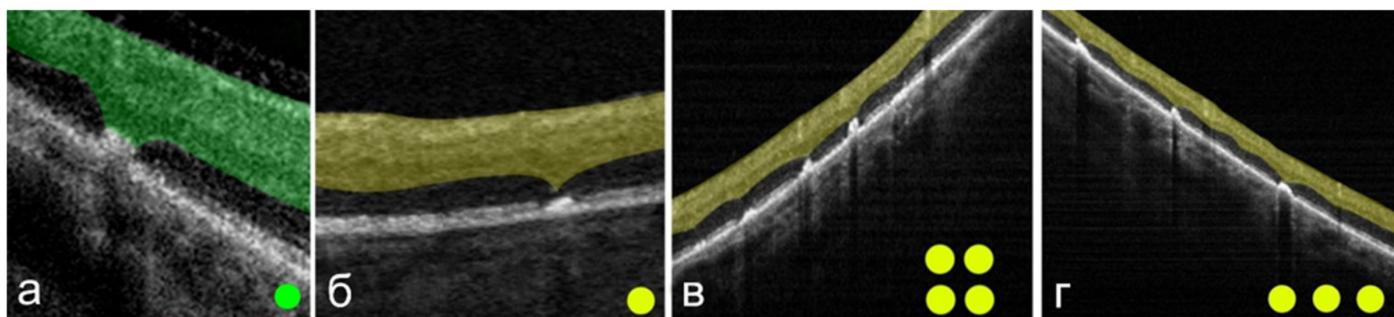


Рисунок 2. Лазерная коагуляция сетчатки зеленым (532 нм) и желтым (577 нм) лазерами, 3 месяца после операции: а – режим одиночных импульсов (532 нм), б – режим одиночных импульсов (577 нм), в – паттерн-коагуляция Pascal (577 нм), г – автоматический режим Navilas (577 нм)

Сравнительный анализ компьютерной периметрии при лазеркоагуляции в режиме одиночного импульса в поздний послеоперационный период показал минимальное снижение MD при использовании лазера с длиной волны 577 нм (рис. 3, 4). При лазеркоагуляции с экспозицией 20 мсек (паттерн-коагуляция и автоматический режим Navilas, 577 нм) депрессии средней световой чувствительности практически не произошло (рис. 3, 4).

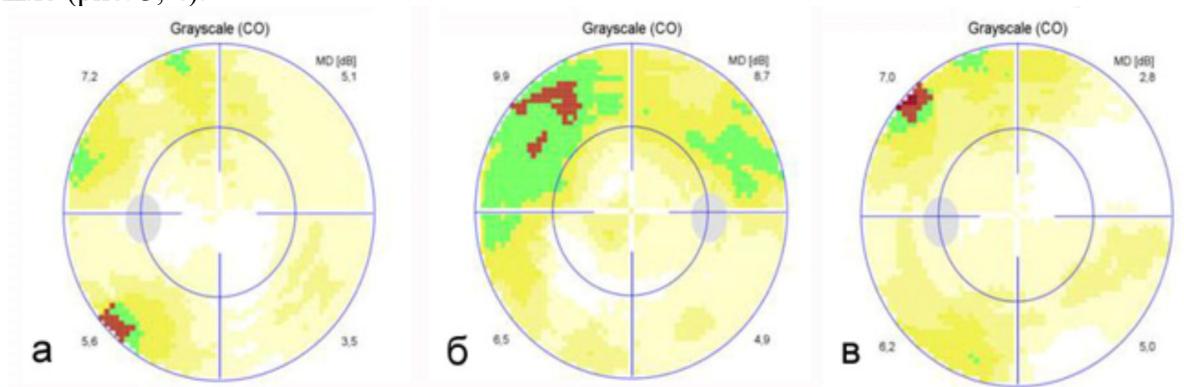


Рисунок 3. Данные компьютерной периметрии у пациентов с ПДР до ПРЛК различными методами: а – длина волны 532 нм, экспозиция 100 мсек, б – длина волны 577 нм, экспозиция 100 мсек, в – длина волны 577 нм, экспозиция 20 мсек

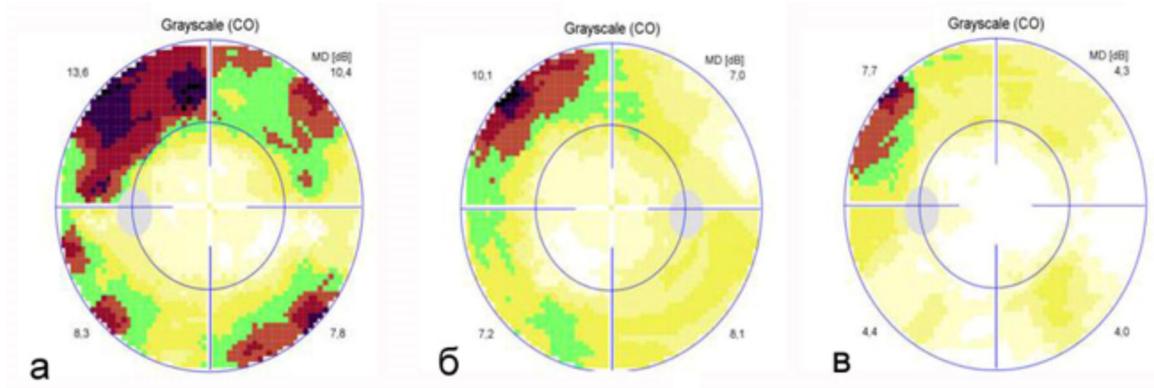


Рисунок 4. Данные компьютерной периметрии у пациентов с ПДР через 3 месяца после ПРЛК различными методами: а – длина волны 532 нм, экспозиция 100 мсек, б – длина волны 577 нм, экспозиция 100 мсек, в – длина волны 577 нм, экспозиция 20 мсек

Отсутствие на ОКТ повреждений наружной пограничной мембраны и наружных сегментов фоторецепторов свидетельствует о минимальном повреждающем действии лазера с длиной волны 577 нм с экспозицией 20 мсек, что подтверждалось отсутствием депрессии средней световой чувствительности. Формирование полноценного хориоретинального рубца наблюдалось при всех видах лазерного воздействия. Исследование боли по визуальной аналоговой шкале установило, что сильные болевые ощущения  $4,6 \pm 1,0$  ( $p < 0,01$ ) балла испытывали пациенты 1 и 2 групп (одиночные импульсы, экспозиция 100 мсек). У пациентов третьей группы значения данного показателя снизились до  $2,0 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ). Субъективная оценка боли у пациентов 4 группы составила  $0,2 \pm 0,3$  балла, то есть они практически не испытывали болевых ощущений (Рис. 5).

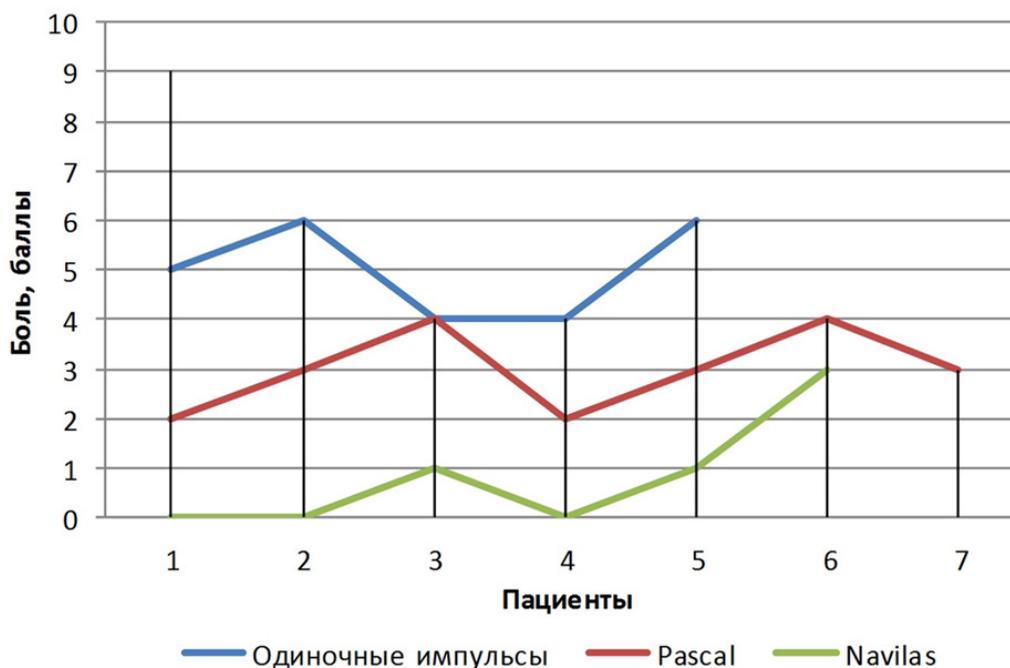


Рисунок 5. Оценка выраженности болевого синдрома

**Обсуждение.** Наиболее эффективным методом лечения диабетической ретинопатии является панретинальная лазеркоагуляция сетчатки. Эффективность ПРЛК доказана в исследованиях DRS (1987, 1989 гг.), ETDRS (1991, 1995 гг.) и др., которые продемонстрировали снижение риска потери зрения на 50% после лазеркоагуляции [7].

Проведение ПРЛК приводит к нормализации гемодинамики за счёт деструкции новообразованных сосудов и патологических сосудистых комплексов, а также ликвидации зон неперфузии сетчатки и

снижения выработки вазопротрофиеративного фактора [8, 9].

Исследование CLARITY показывало, что на 52-й неделе улучшение состояния сетчатки по шкале DRSS наблюдается в 65% случаев в группе после введения афлибирцепта и в 80% в группе после панретинальной лазеркоагуляции. Эти результаты согласуются с тем фактом, что панретинальная коагуляция имеет тенденцию улучшать оксигенацию внутренней сетчатки от хориоидеи, за счет сближения сетчатки с хориокапиллярным слоем [10].

По данным разных авторов, эффективность панретинальной лазеркоагуляции варьирует от 37 до 99 %. Стандартная ПРЛК, в зависимости от тяжести диабетической ретинопатии и применяемой лазерной техники операции (одиночный импульс или паттерн-коагуляция), проводится в среднем от 2 до 6 этапов [6].

Несмотря на все успехи, ПРЛК имеет недостатки, которые проявляются в снижении качества зрения и жизни пациента. Все чаще сахарный диабет второго типа встречается у людей трудоспособного возраста, которые не всегда могут придерживаться этапности проведения панретинальной коагуляции. Болевые ощущения, световые засветы во время операции, а также кратковременное послеоперационное снижение качества зрения снижают приверженность пациента к панретинальной лазеркоагуляции.

Практически 100% пациентов при ПРЛК испытывают болевые ощущения, интенсивность которых связана с индивидуальным болевым порогом, полом, культурой, а также с применением экспозиции лазерного излучения больше 100 мсек [11, 12].

Недостатки панретинальной коагуляции могут повлиять на тактику лазерного хирурга (уменьшение количества коагулятов, мощности лазерного воздействия), что может привести к увеличению количества сеансов ПРЛК и несоблюдению этапности операции пациентом.

Учитывая недостатки стандартной панретинальной лазеркоагуляции, продолжаются поиски оптимальных методов коагуляции.

Появление в практической работе лазерного хирурга новых технологий (паттерн- и навигационных), изменение экспозиции, мощности лазерного излучения, а также длины волны могут минимизировать побочные эффекты ПРЛК и сделать её более комфортной для пациента и лазерного хирурга [4, 5, 12–14].

В 1969 году F.A.L. Esperance опубликовал результаты морфологических исследований лазерных ожогов разными длинами волн и предположил возможность селективного воздействия на разные слои сетчатки. Однако результаты его исследований были подвергнуты критике. Для получения коагулята на сетчатке при использовании лазеров «желтой» или «красной» длины волны требуется увеличение мощности или экспозиции лазерного излучения, что приводит к вторичному коагуляционному повреждению. Всё это нивелирует результаты селективного воздействия на сетчатку разных длин волн [15].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что при длине волны лазера 577 нм (экспозиция 100 мсек) формируется менее грубый рубец, отсутствуют повреждения наружных сегментов фоторецепторов и практически нет снижения световой чувствительности сетчатки. Следовательно, лазер с длиной волны 577 нм оказывает минимальное повреждающее действие на сетчатку.

На формирование рубца после лазеркоагуляции влияет не только длина волны, но и размер пятна, мощность и время экспозиции. Повреждение сетчатки можно уменьшить путем изменения некоторых из этих параметров.

Клинические исследователи изучили эффекты ультракоротких методик при лазеркоагуляции диабетической ретинопатии, и на сегодняшний день наиболее современными являются лазеры, работающие в режиме паттерна с экспозицией 20 мсек. Целью новой лазерной технологии является минимальное повреждающее действие на слои сетчатки за счет избирательного воздействия на ретиальный пигментный эпителий (RPE). При применении ультракороткой экспозиции происходит минимальная потеря фоторецепторов, а также в послеоперационном периоде происходит репопуляция фоторецепторов и клеток ретиального пигментного эпителия [16, 17].

Существуют мнения, что очень короткие экспозиции могут вызвать повреждение акустической ударной волной, которая приводит к образованию микропузырьков и, как следствие, повреждению RPE. По данным Schuele G. et al, 2005 г., термомеханическая кавитация может развиваться при экспозиции 50

микросекунд и меньше. При длительности импульса более 10 мс происходит термическая денатурация ткани сетчатки [18].

По данным нашего исследования, при лазеркоагуляции с экспозицией 20 мсек в первые сутки после операции в зоне формирования коагулята определялись небольшие отслойки нейро- и пигментного эпителия. Это может быть результатом кавитации, вследствие поглощения меланосомами лазерной энергии с образованием вокруг гранул меланина пузырьков. В позднем послеоперационном периоде формировался полноценный коагулят, размер его соответствовал диаметру пятна или был меньше.

При лазеркоагуляции с более короткой экспозицией требуется высокая мощность для получения коагулята 2-3 степени (по F.A.L. Esperance). По данным Salman A.G., 2011 г., более высокий уровень мощности не приводит к грубым нарушениям сетчатки. Это может быть следствием того, что суммарная энергия лазерного воздействия, которая требуется для получения коагулята, меньше при экспозиции 20 мсек, чем при экспозиции 100 мсек при условии, что размер пятна остается неизменным [15].

В наших предыдущих публикациях показано, что при экспозиции 20 мсек через 3 месяца после операции размеры коагулятов меньше диаметра пятна, что можно объяснить незначительной тепловой диффузией [16, 17].

Также в работе Шаимовой В.А. с соавт., 2019 г., показано, что наименьший объем повреждений выявлен при экспозиции импульса 20–30 мсек. С увеличением длительности импульса значение мощности уменьшается, но суммарная энергия лазерного воздействия увеличивается, следовательно, увеличивается и объем повреждения сетчатки [19].

Гистологические исследования сетчатки кроликов после лазеркоагуляции с различной экспозицией (20 мсек и 100 мсек.), проведенные Blumenkranz M.S. с соавт, 2006 г., показали, что при применении короткой экспозиции (20 мсек) коагуляты располагались в проекции наружных слоев сетчатки, при этом внутренние слои остались интактными. При применении более длительной экспозиции (100 мсек) наблюдалось повреждение всех слоёв сетчатки (наружных и внутренних). В отдалённом послеоперационном периоде при применении более короткой экспозиции (20 мсек) полученные коагуляты были более однородными, и их диаметр – меньше, чем размер используемого пятна. При этом не наблюдалось значительных нарушений внутренней сетчатки и ретинального пигментного эпителия [20].

Данные гистологических исследований коагулятов в раннем и отдалённом послеоперационном периодах получили подтверждение при появлении оптической когерентной томографии. Применение более длительной экспозиции при лазеркоагуляции, возможно, вследствие тепловой диффузии приводит к формированию больших дефектов наружной и внутренней сетчатки, что может способствовать формированию периферических скотом и потере скотопического зрения.

В работах Muqit et al, 2013 г., показано, что ПРЛК сетчатки с экспозицией 20 мсек не только не приводит к снижению чувствительности сетчатки, но и повышает её в послеоперационном периоде [12, 13].

Исследования, проведенные в нашей клинике и клиническая практика показывают преимущества применения современных лазеров при хирургических вмешательствах (паттерн-режим, навигационные технологии) с более короткой экспозицией (20 мсек) в сравнении с лазерами с экспозицией 100 мсек и выше, работающими в режиме одиночных коагулятов. Наши данные согласуются с зарубежными данными [16, 17].

**Заключение.** Оценка структурных изменений сетчатки выявила наименьшее повреждающее действие на ретинальную ткань лазеркоагуляции длиной волны 577 нм с экспозицией 20 мсек при использовании паттерн- и навигационных технологий, что позволило сохранить на исходном уровне светочувствительность периферических отделов сетчатки. При применении паттерн- и навигационных технологий побочные эффекты операции (боль, засветы,) не выражены, что делает панретинальную лазеркоагуляцию комфортной и повышает приверженность пациента этому виду лечения.

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

Конфликт интересов отсутствует.

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

Букина В.В. – 50% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование).

Юрьева Т.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование).

Щуко А.Г. – 10% (утверждение финального текста статьи).

Борисова А.В. – 10% (анализ и интерпретация данных, анализ лабораторных исследований).

Самсонов Д.Ю. – 10% (техническое и научное редактирование статьи).

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». М. 2023.
2. González-Saldivar G., Rojas-Juárez S., Espinosa-Soto I., Sánchez-Ramos J. et al. Single-Spot Yellow Laser Versus Conventional Green Laser on Panretinal Photocoagulation: Patient Pain Scores and Preferences. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2017. 48 (11). 902–905. doi: 10.3928/23258160-20171030-05.
3. Yau J.W.Y., et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012. 35 (3). 556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.
4. Al-Hussainy S., Dodson P.M., Gibson J.M. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye*. 2008. 22 (1). 96–99. doi: 10.1038/sj.eye.6703026.
5. Chhablani J., Sambhana S., Mathai A., Gupta V. et al. Clinical Efficacy of navigated panretinal photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2015. 159 (5). 884-889. doi: 10.1016/j.ajo.2015.02.006.
6. L'Esperance F.A. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby. 1989. 1553.
7. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017. 40 (3). 412–418. doi: 10.2337/dc16-2641.
8. Funatsu H., Berkowitz B.A., Wilson C.A. The effect of argon vs diode laser photocoagulation on oxygenation of avascular retina. *Invest. Ophthalmol. and Vis.Sci*. 1997. 235 (3). 168–175. doi: 10.1007/BF00941724.
9. Tsuchida Y. Effect of photocoagulation on retinal mean circulation time of proliferative diabetic retinopathy by use of fluorescein video angiography and image analysis system. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1991. 95 (6). 595–600.
10. Sivaprasad S., Prevost A.T., Vasconcelos J.C., et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017. 389 (10085). 2193–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.
11. Inan U.U., Polat O., Inan S., Yigit S., Baysal Z. Comparison of pain scores between patients undergoing panretinal photocoagulation using navigated or pattern scan laser systems. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2016. 79 (1). 15–18. doi: 10.5935/0004-2749.20160006.
12. Muqit M.M., Gray J.C., Marcellino G.R. et al. Pain Responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *British J Ophthalmology*. 2010. 94 (11). 1493–1498. doi: 10.1136/bjo.2009.176677.
13. Muqit M.M. Pilot randomized clinical trial of Pascal Targeted Retinal versus variable fluence panretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br. J. Ophthalmol*. 2013. 97 (2). 220–227. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302189.

14. Passos R.M., Belucio-Neto J., Xavier C.O., Novais E.A. et al. Comparison of 577-nm multispot and standard single-spot photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2019. 241 (4). 202–210. doi: 10.1159/000493280.
15. Salman A.G. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J. Ophthalmol*. 2011. 25 (2). 175–179. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.006.
16. Щуко А.Г., Букина В.В., Злобина А.Н., Юрьева Т.Н., Акуленко М.В., Борисова А.В. Структурно-функциональные изменения сетчатки при воздействии различных длин волн в лечении диабетической ретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018. 1: 430–433.
17. Борисова А.В., Щуко А.Г., Акуленко М.В., Букина В.В. Оценка структурно-функциональных изменений сетчатки при лечении диабетической ретинопатии с использованием различных лазерных технологий. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016. 4. 26–28.
18. Schuele G., Rumohr M., Huettmann G. RPE damage thresholds and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005. 46: 714–719. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0136>.
19. Шаимова В.А., Зарезина А.С., Шаимов Т.Б., Кравченко Т.Г., Галин А.Ю., Шаимов Р.Б., Фомин А.В. Исследование воздействия на сетчатку непрерывного лазерного излучения с длиной волны 577 нм по данным ОКТ. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019. 1. 384–388.
20. Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006. 26. 370–376. doi: 10.1097/00006982-200603000-00024.

#### References:

1. Clinical recommendations “Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus”. Moscow. 2023.
2. González-Saldivar G., Rojas-Juárez S., Espinosa-Soto I., Sánchez-Ramos J. et al. Single-Spot Yellow Laser Versus Conventional Green Laser on Panretinal Photocoagulation: Patient Pain Scores and Preferences. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2017. 48 (11). 902–905. doi: 10.3928/23258160-20171030-05.
3. Yau J.W.Y., et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012. 35 (3). 556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.
4. Al-Hussainy S., Dodson P.M., Gibson J.M. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye*. 2008. 22 (1). 96–99. doi: 10.1038/sj.eye.6703026.
5. Chhablani J., Sambhana S., Mathai A., Gupta V. et al. Clinical Efficacy of navigated panretinal photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2015. 159 (5). 884–889. doi: 10.1016/j.ajo.2015.02.006.
6. L’Esperance F.A. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby. 1989. 1553.
7. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017. 40 (3). 412–418. doi: 10.2337/dc16-2641.
8. Funatsu H., Berkowitz B.A., Wilson C.A. The effect of argon vs diode laser photocoagulation on oxygenation of avascular retina. *Invest. Ophthalmol. and Vis.Sci*. 1997. 235 (3). 168–175. doi: 10.1007/BF00941724.
9. Tsuchida Y. Effect of photocoagulation on retinal mean circulation time of proliferative diabetic retinopathy by use of fluorescein video angiography and image analysis system. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1991. 95 (6). 595–600.
10. Sivaprasad S., Prevost A.T., Vasconcelos J.C., et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017. 389 (10085). 2193–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.

11. Inan U.U., Polat O., Inan S., Yigit S., Baysal Z. Comparison of pain scores between patients undergoing panretinal photocoagulation using navigated or pattern scan laser systems. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2016. 79 (1). 15–18. doi: 10.5935/0004-2749.20160006.
12. Muqit M.M., Gray J.C., Marcellino G.R. et al. Pain Responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *British J Ophthalmology*. 2010. 94 (11). 1493–1498. doi: 10.1136/bjo.2009.176677.
13. Muqit M.M. Pilot randomized clinical trial of Pascal Targeted Retinal versus variable fluence panretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br. J. Ophthalmol.* 2013. 97 (2). 220–227. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302189.
14. Passos R.M., Belucio-Neto J., Xavier C.O., Novais E.A. et al. Comparison of 577-nm multispot and standard single-spot photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2019. 241 (4). 202–210. doi: 10.1159/000493280.
15. Salman A.G. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J. Ophthalmol.* 2011. 25 (2). 175–179. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.006.
16. Shchuko A.G., Bukina V.V., Zlobina A.N., Yurieva T.N., Akulenko M.V., Borisova A.V. Structural and functional changes of the retina under the influence of different wavelengths in the treatment of diabetic retinopathy. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018. 1. 430–433. in Russian.
17. Borisova A.V., Shchuko A.G., Akulenko M.V., Bukina V.V. Assessment of structural and functional changes in the retina in the treatment of diabetic retinopathy using various laser technologies. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016. 4. 26–28. in Russian.
18. Schuele G., Rumohr M., Huettmann G. RPE damage thresholds and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. 46: 714–719. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0136>.
19. Shaimova V.A., Zarezina A.S., Shaimov T.B., Kravchenko T.G., Galin A.Yu., Shaimov R.B., Fomin A.V. Investigation of the effect on the retina of continuous laser radiation with a wavelength of 577 nm according to OCT. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019. 1. 384–388.
20. Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006. 26. 370–376. doi: 10.1097/00006982-200603000-00024.

#### *Сведения об авторах.*

**Букина Вера Васильевна**, к.м.н., заведующая лазерным отделением; г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337, 664003; eLibrary SPIN: 4894-0325, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5343-0691>; e-mail: [nauka@mntk.irkutsk.ru](mailto:nauka@mntk.irkutsk.ru).

**Щуко Андрей Геннадьевич**, д.м.н., проф.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-4408>; eLibrary SPIN: 1775-7399; e-mail: [nauka@mntk.irkutsk.ru](mailto:nauka@mntk.irkutsk.ru).

**Юрьева Татьяна Николаевна**, д.м.н., проф.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>; eLibrary SPIN: 8457-5851; e-mail: [tnyurieva@mail.ru](mailto:tnyurieva@mail.ru).

**Борисова Анна Валентиновна**, врач-офтальмолог; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0851-819X>; eLibrary SPIN: 4892-1887; e-mail: [anyborisbb@gmail.com](mailto:anyborisbb@gmail.com).

**Самсонов Дмитрий Юрьевич**, к.м.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7971-4521>; eLibrary SPIN: 4231-1455; e-mail: [dsamsonoff@mail.ru](mailto:dsamsonoff@mail.ru).

#### *Information about the authors.*

**Bukina V.V.**, MD, PhD, head of laser department; 337 Lermontov str., Irkutsk, 664003; eLibrary SPIN: 4894-0325, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5343-0691>; e-mail: [nauka@mntk.irkutsk.ru](mailto:nauka@mntk.irkutsk.ru).

**Shchuko A.G.**, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-4408>; eLibrary SPIN: 1775-7399; e-mail: [nauka@mntk.irkutsk.ru](mailto:nauka@mntk.irkutsk.ru).

**Yur'eva T.N.**, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>; eLibrary SPIN: 8457-5851; e-mail: [tnyurieva@mail.ru](mailto:tnyurieva@mail.ru).

**Borisova A.V.**, ophthalmologist; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0851-819X>; eLibrary SPIN: 4892-1887; e-mail: [anyborisbb@gmail.com](mailto:anyborisbb@gmail.com).

**Samsonov D.Yu.**, MD, PhD; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7971-4521>; eLibrary SPIN: 4231-1455; e-mail: [dsamsonoff@mail.ru](mailto:dsamsonoff@mail.ru).

***Информация.***

Дата опубликования – 29.11.2024

Евстафьева Ю.В., Ефимикова Ю.О.

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА В  
ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**

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

**Резюме.**

**Цель.** Анализ показателей заболеваемости по обращаемости, смертности населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае.

**Материалы и методы.** В работе проводился анализ показателей заболеваемости по обращаемости, смертности среди населения старше трудоспособного возраста. Источниками информации явились сборники Минздрава региона и РФ, а также данные официальных источников Росстата. В работе рассчитаны показатели динамического ряда. Для показателей выполнено графическое прогнозирование в программе Microsoft Excel с построением линии тренда.

**Результаты.** В 2022 г. доля населения старше трудоспособного возраста в регионе составила 20%. Так, за 10-летний период число лиц данной возрастной группы увеличилось на 11,4%. Показатель первичной заболеваемости в 2022 г. составил более 57 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Показатель первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в крае оставался ниже аналогичных показателей по ДФО и РФ. Общая заболеваемость старшего поколения в крае в 2022 г. составила около 220 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Уровень общей заболеваемости в регионе ниже аналогичного показателя по РФ. Показатель смертности населения старше трудоспособного возраста в 2022 г. составил 4 343,7 случаев на 100 тыс. населения. При сравнении показателей смертности по краю и РФ, в регионе на протяжении всего анализируемого периода отмечаются более высокие показатели, в среднем на 8%.

**Выводы.** Показатели заболеваемости по обращаемости среди лиц старшего поколения в Забайкальском крае за анализируемый период имеют тенденцию к увеличению. При этом данные показатели остаются ниже аналогичных по ДФО и РФ. Уровень смертности населения данной возрастной группы остается выше показателей по РФ. Проведенный анализ состояния здоровья старшего поколения в регионе свидетельствует о необходимости принятия управленческих решений в региональной системе здравоохранения.

**Ключевые слова:** здоровье, население старше трудоспособного возраста, заболеваемость по обращаемости, смертность

Evstafeva Y.V., Efimikova Y.O.

**THE HEALTH STATUS OF THE POPULATION BEYOND WORKING AGE IN THE TRANS-  
BAIKAL TERRITORY**

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

**Abstract.**

**The aim of the research.** To analyze morbidity rates by turnover, mortality of the population over the working age in the Trans-Baikal Territory.

**Materials and methods.** The work analyzed morbidity rates by turnover, mortality among the population older than working age. The sources of information were collections of the Ministry of Health of the region and the Russian Federation, as well as data from official sources of Rosstat. The work calculates the indicators of the dynamic range. Graphical forecasting was performed for the indicators in the Microsoft Excel program with the construction of a trend line.

**Results.** In 2022, the share of the population over the working age in the region was 20%. Thus, over a 10-year period, the number of people in this age group increased by 11,4%. The primary morbidity rate in 2022 amounted to more than 57 thousand cases per 100 thousand population. The primary morbidity rate of the population over the working age in the region remained lower than similar indicators for the Far Eastern Federal District and the Russian Federation. The total incidence of the older generation in the region in 2022 amounted to about 220 thousand cases per 100 thousand population. The level of general morbidity in the region is lower than the same indicator in the Russian Federation. The mortality rate of the population over the working age in 2022 amounted to 43,7 cases per 100 thousand population. When comparing mortality rates in the region and the Russian Federation, higher rates were observed in the region throughout the analyzed period, on average by 8%.

**Conclusions.** Morbidity rates in terms of turnover among the older generation in the Trans-Baikal Territory tend to increase over the analyzed period. At the same time, these indicators remain lower than those in the Far Eastern Federal District and the Russian Federation. The mortality rate of the population of this age group remains higher than in the Russian Federation. The analysis of the health status of the older generation in the region indicates the need for managerial decisions in the regional health system.

**Keywords:** health, population over working age, morbidity by turnover, mortality

### **Актуальность.**

Согласно данным международной статистики, в настоящее время старение населения наблюдается во всех без исключения развитых странах мира [1, 2]. Предполагается, что к 2050 г. каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет, по сравнению с каждым одиннадцатым в 2019 г. [3]. Старение населения закономерно связано с увеличением ожидаемой продолжительности жизни (далее – ОПЖ). Одной из национальных целей развития Российской Федерации (далее – РФ) является сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей, поддержание семьи, индикатором которой выступает показатель увеличения ОПЖ до 78 лет к 2030 году и до 81 года к 2036 году, в том числе опережающий рост показателей ожидаемой продолжительности здоровой жизни [4]. Так в РФ, согласно данным Росстата, с 2003 по 2023 гг. показатель ОПЖ увеличился на 8,51 лет (с 64,9 до 73,41 лет, соответственно), в Забайкальском крае (далее – ЗК) – на 7,42 года (с 59,7 до 67,17 лет, соответственно) [5].

В РФ на 1 января 2023 г. население старше трудоспособного возраста составило около 36 млн человек или 24,5% от общей численности населения. За десять лет доля таких граждан увеличилась на 8,3% [5]. Подобные демографические тенденции приведут к изменениям в экономической, политической, социальной и других сферах, а также в отрасли здравоохранения. Поэтому такое глобальное явление, как старение населения, требует обязательного внимания со стороны государства. В связи с этим в РФ в 2018 г. утвержден Национальный проект «Демография». Одной из основных целей данного проекта является снижение смертности населения старше трудоспособного возраста до 36,1 на 1 000 человек соответствующего возраста. Национальный проект включает в себя пять федеральных проектов, в числе которых – проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения (Старшее поколение)». Данный федеральный проект носит межведомственный характер и направлен на создание к 2025 г. условий для активного долголетия, качественной жизни граждан пожилого возраста [6].

Ежегодный рост числа людей старшего поколения приведет к росту числа хронических неинфекционных заболеваний, что увеличит нагрузку на систему здравоохранения и потребует разработки новых управленческих решений в данной сфере, в том числе на региональном уровне.

**Цель работы:** анализ показателей заболеваемости по обращаемости, смертности населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае.

### **Материалы и методы.**

В исследовании дан анализ показателей первичной и общей заболеваемости, смертности среди населения старше трудоспособного возраста (далее – НСТВ), проживающего на территории ЗК в период с 2013 г. по 2022 г. Источниками информации для оценки показателей заболеваемости по обращаемости

явились сборники Министерства здравоохранения Забайкальского края «Заболеваемость населения Забайкальского края». Анализ структуры населения по возрасту, гендерного состава, а также смертности населения проводился по данным сборников Министерства здравоохранения Забайкальского края «Смертность населения Забайкальского края», а также на основе данных официальных источников Федеральной службы государственной статистики.

Для оценки динамики первичной и общей заболеваемости рассчитаны показатели динамического ряда: абсолютный прирост, темп прироста, темп роста. Статистический анализ структуры проведен с расчетом относительной величины. Для показателей заболеваемости по обращаемости, смертности выполнено графическое прогнозирование в программе Microsoft Excel с построением линии тренда на три года вперед. Достоверность результатов оценивалась с помощью величины достоверности аппроксимации ( $R^2$ ). Линия тренда являлась достоверной при коэффициенте свыше 0,85. В работе применялись аналитический, санитарно-статистический и исторический методы.

### Результаты.

Численность населения Забайкальского края на 1 января 2023 г. составила 992,2 тыс. человек. В структуре населения по возрасту на НСТВ в 2022 г. приходилось 210 887 человек, что составило 20,7%. В динамике за 10-летний период число НСТВ увеличилось на 14,2%. В то же время самой многочисленной группой на протяжении всего анализируемого периода являлись лица трудоспособного возраста (58% в 2022 г.). При этом их численность имеет тенденцию к сокращению (на 11,4%) (Рис.1).



Рисунок 1. Возрастная структура населения Забайкальского края за 2013–2022 гг.

Рассматривая гендерную структуру НСТВ Забайкальского края, можно отметить, что на протяжении всего анализируемого периода количество женщин более чем в 2 раза превышало количество мужчин соответствующего возраста. Так, в 2022 г. соотношение мужчин и женщин равнялось 1 к 2,2.

Первичная заболеваемость НСТВ в ЗК в 2022 г. составила 57 557,4 на 100 тыс. населения (Табл. 1). При выравнивании показателей динамического ряда значения показателей заболеваемости с 2013 г. по 2016 г. имели тенденцию к снижению, с 2017 г. по 2022 г. отмечается тенденция увеличения уровня первичной заболеваемости. Наибольший темп прироста наблюдается в 2021 г. (16,1%).

Таблица 1.

Динамика первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста Забайкальского края в 2013–2022 гг.

Год	Забайкальский край	Абсолютный прирост	Темп прироста, %	Темп роста, %	Значение 1% прироста, %
2013	40 317,3	-	-	-	-
2014	39 115,6	-1201,7	-3	97	401
2015	37 248,5	-1867,1	-4,7	95,2	397,2
2016	34 604,8	-2643,7	-7	92,2	377,6

2017	36 692	2087,2	5,5	106	379,4
2018	39 632,4	2940,4	8	108	367,55
2019	40 512,6	880,2	2,2	102	400
2020	44 473,7	3961,1	9,7	109	408
2021	51 657,2	7183,5	16,1	116	446,1
2022	57 557,4	5900,2	11,4	111	517,5

При сопоставлении первичной заболеваемости НСТВ в ЗК с аналогичными показателями по Дальневосточному федеральному округу (далее – ДФО) (данные приведены с 2018 г., т. к. в этот период Забайкальский край вошел в состав ДФО) и РФ за 2022 г. в крае отмечаются более низкие показатели. Так, первичная заболеваемость в ЗК в сравнении с ДФО ниже на 13,4%, с РФ – на 25,3%. Построение линии тренда свидетельствует об увеличении показателя первичной заболеваемости НСТВ в крае в ближайшие несколько лет ( $R^2 = 0,9865$ ) (Рис. 2).

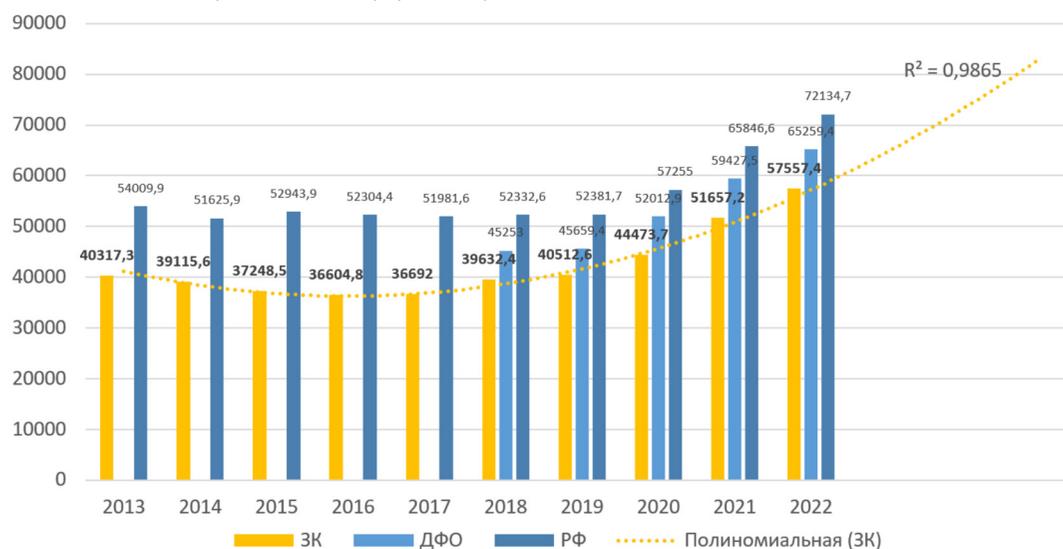


Рисунок 2. Первичная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае, Дальневосточном федеральном округе, Российской Федерации с 2013 г. по 2022 г., на 100 тыс. населения

В структуре первичной заболеваемости НСТВ в ЗК в 2022 г. первое место занимали болезни органов дыхания (29,2%), второе – травмы и последствия внешних причин (12,1%), третье – болезни системы кровообращения (8,3%). Структура первичной заболеваемости НСТВ в крае соответствует структуре заболеваемости по РФ.

Общая заболеваемость НСТВ в регионе в 2022 г. составила 219 592,0 на 100 тыс. населения (Табл. 2). При выравнивании показателей динамического ряда, значения показателей общей заболеваемости имели тенденцию к снижению с 2014 г. по 2016 г. на 8,2%. С 2017 г. по 2022 г. наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя. Наибольший темп прироста отмечался в 2022 г. (с 204 447,4 до 219 592,0 на 100 тыс. населения) – на 7,4%.

Таблица 2.

Динамика общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае за 2013–2022 гг.

Год	Общая заболеваемость	Абсолютный прирост	Темп прироста, %	Темп роста, %	Значение 1% прироста, %
2013	195 355,8	-	-	-	-
2014	196 969,7	1613,9	0,83	100,8	1944,5
2015	190 963,4	-6006,3	-3	96,9	2002,1
2016	180 763,2	-10200,3	-5,3	94,6	1924,6
2017	186 790,4	6027,2	3,3	103,3	1826,4

2018	190 200,6	3410,2	1,8	101,8	1894,5
2019	192 672,5	2471,9	1,2	101,3	2059,9
2020	195 438,4	2765,9	1,4	101,4	1975,6
2021	204 447,4	9009	4,6	104,6	1958,5
2022	219 592	15144,6	7,4	107,4	2046,6

При сравнении показателя общей заболеваемости НСТВ в ЗК за 2022 г. с аналогичными показателями по ДФО, в крае показатель выше на 0,3%, ниже, чем по РФ – на 3,8%. По прогнозу при построении линии тренда показатель общей заболеваемости НСТВ будет иметь тенденцию к увеличению в ближайшие три года ( $R^2 = 0,9079$ ) (Рис. 3).

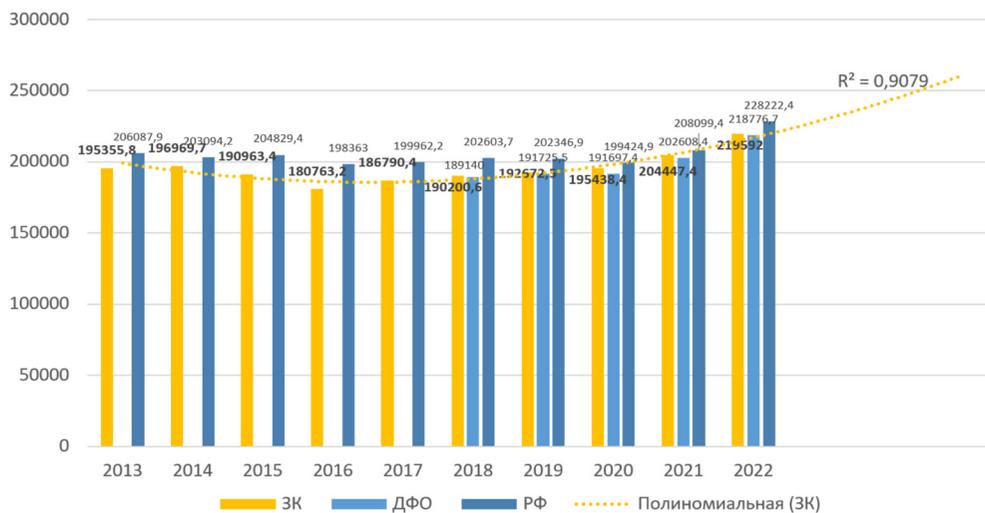


Рисунок 3. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае, Дальневосточном федеральном округе, Российской Федерации с 2013 г. по 2022 г., на 100 тыс. населения

В структуре общей заболеваемости НСТВ лидирующие позиции занимают болезни системы кровообращения (30%) – первое место, второе – болезни органов дыхания (11,7%), третье – болезни костно-мышечной системы (9,6%). Структура общей заболеваемости НСТВ в крае несколько отличается от структуры данного показателя по РФ, так в структуре по стране третье место занимают болезни эндокринной системы.

Динамика увеличения показателей заболеваемости по обращаемости в последние годы в регионе свидетельствует как о повышении доступности первичной медико-санитарной помощи для НСТВ, так и о накоплении заболеваний среди населения данной возрастной группы, связанной с увеличением продолжительности жизни, и, соответственно, об увеличении нагрузки на региональную систему здравоохранения [7].

Смертность НСТВ в регионе в 2022 г. составила 4343,7 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. В динамике наблюдается разнонаправленная тенденция изменений показателя. С 2013 г. по 2019 г. показатель имел положительную тенденцию к снижению – на 5,2%. При этом, с 2019 г. по 2021 г. уровень смертности увеличился, на что повлияла неблагоприятная ситуация, связанная с коронавирусной инфекцией COVID-19 и последующими ее осложнениями (смертность НСТВ в 2021 г. составила 5 833,5, что на 27,4% выше предыдущего периода) (Рис. 5). В 2022 г. в регионе не удалось достичь уровня смертности НСТВ в постковидный период, что связано с ограничением проведения профилактических мероприятий (профилактических медицинских осмотров, диспансеризации, диспансерного наблюдения) в связи с эпидемиологической обстановкой в период распространения коронавирусной инфекции COVID-19 и, как следствие, с возникшими осложнениями хронических неинфекционных заболеваний [8, 9].

При сравнении показателей с ДФО и РФ смертность среди НСТВ в крае на протяжении исследуемого

периода превышала показатели по ДФО и РФ, и в 2022 г. показатель по региону оставался выше показателя по ДФО на 8,5%, РФ – на 18,9% (Рис. 4).

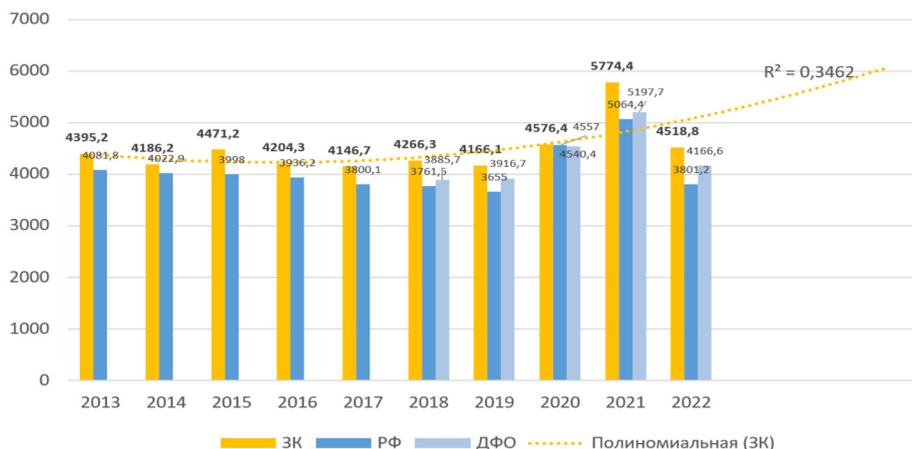


Рисунок 4. Показатели смертности населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае, Дальневосточном федеральном округе, Российской Федерации с 2013 г. по 2022 г., на 100 тыс. населения

В структуре смертности НСТВ в крае на первом месте находятся болезни системы кровообращения (51%), на втором – новообразования (13,9%), на третьем – болезни органов дыхания (6,5%). В классе причин смерти «Болезни системы кровообращения» первую ранговую позицию занимают ишемические болезни сердца (43,4%), второе место – цереброваскулярные болезни (36,6%), на третьем месте – инфаркт миокарда (9%), на четвертом – гипертоническая болезнь (4,7%) (Рис. 5).

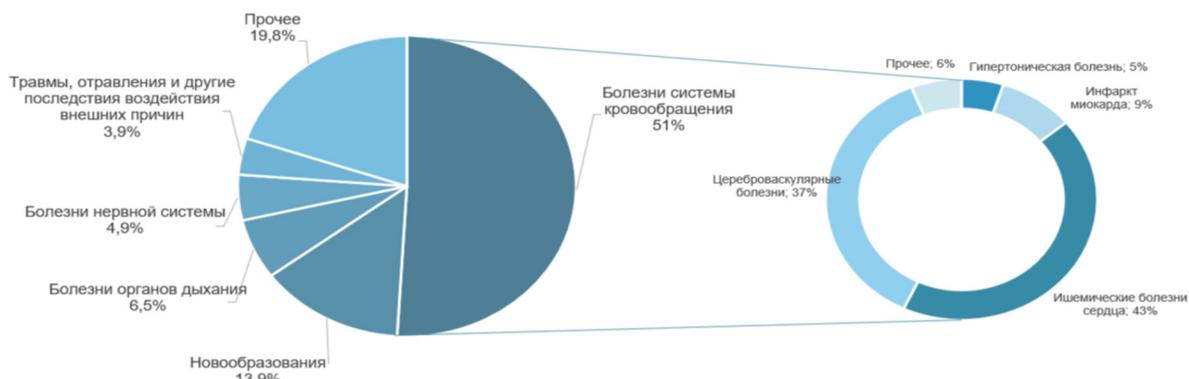


Рисунок 5. Структура смертности населения старше трудоспособного возраста в Забайкальском крае за 2022 год, %

Высокие показатели смертности, хронические сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся ведущей причиной смерти среди НСТВ, свидетельствуют о необходимости разработки управленческих решений, направленных на повышение доступности и качества мероприятий диспансерного наблюдения для данной категории граждан.

**Выводы.**

Политика государства направлена на сохранение населения, укрепление здоровья, увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения. Повышение продолжительности жизни, рост числа граждан старше трудоспособного возраста свидетельствует о тенденции старения населения, влечет за собой рост числа хронических неинфекционных заболеваний и, как следствие, требует от системы здравоохранения увеличения ресурсов и принятия организационных решений, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи. Особенно актуальными являются преобразования в первичном звене здравоохранения, так как первичная медико-санитарная помощь выступает самым массовым видом помощи. За исследуемый период показатели первичной и общей заболеваемости, регистрируемые при обращении пациентов за первичной медико-санитарной

помощью, среди НСТВ в Забайкальском крае имели тенденцию к увеличению. При этом показатели заболеваемости по обращаемости НСТВ в крае остаются ниже аналогичных по ДФО и РФ, а показатели смертности НСТВ на протяжении десятилетнего периода остаются выше показателей по РФ. Полученные результаты оценки состояния здоровья старшего поколения указывают о необходимости разработки и принятия управленческих решений в отношении профилактических мероприятий в первичном звене здравоохранения.

#### ***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 – Евстафьева Ю.В.

Анализ литературы по теме исследования – Ефимикова Ю.О.

Написание текста – Евстафьева Ю.В.

Редактирование – Ефимикова Ю.О.

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

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

Евстафьева Ю.В. – 75%,

Ефимикова Ю.О. – 25%.

#### ***Соответствие научной специальности.***

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.2.3 – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения

#### **Список литературы:**

1. Щербакова Е.М. Старение населения мира – взгляд из 2020 года. Демоскоп Weekly. 2020. 879–880. 1–30.
2. Топилин А.В., Ниорадзе Г.В., Хроленко Т.С. Миграция населения и демографическое старение в некоторых странах мира и России за период 1960-2021 гг. Научные труды: институт народнохозяйственного прогнозирования РАН. 2022. 20. 302–319. DOI: 10.47711/2076-318-2022-302-319
3. Щербакова Е.М. Старение населения мира по оценкам ООН 2019 года. Демоскоп Weekly. 2019. 837–838. 1–30.
4. Указ Президента РФ от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_475991/?ysclid=lygricyu5x474416110](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/?ysclid=lygricyu5x474416110) (Дата обращения: 11 июля 2024).
5. ЕМИСС. Государственная статистика. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31293?ysclid=lygrvcvltk750681908> (Дата обращения: 11 июля 2024).
6. Национальный проект «Демография». URL: <https://xn--80aapampemcchfmo7a3c9ehj.xn--p1ai/projects/demografiya/?ysclid=lygs2doego65241817> (Дата обращения: 11 июля 2024).
7. Важаева С.С., Шильникова Н.Ф. Региональные особенности состояния здоровья населения старше трудоспособного возраста Забайкальского края. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2022. 68 (4): Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1396/30/lang.ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-6 (Дата обращения: 11 июля 2024).
8. Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Горный Б.Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. 19 (3). 2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.
9. Савченко Е.Д. Некоторые аспекты оценки диспансеризации взрослого населения Российской

Федерации до и после пандемии covid-19. Социальные аспекты здоровья населения. 2023. 5. 1–24. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-13

## References

1. Shherbakova E.M. Starenie naselenija mira – vzgljad iz 2020 goda. Demoskop Weekly. 2020. 879–880. 1–30 (In Russian).
2. Topilin A.V., Nioradze G.V., Hrolenko T.S. Migracija naselenija i demograficheskoe starenie v nekotoryh stranah mira i Rossii za period 1960-2021 gg. Scientific papers: Institute of National Economic Forecasting of the Russian Academy of Sciences. 2022. 20. 302–319. DOI: 10.47711/2076-318-2022-302-319 (In Russian).
3. Shherbakova E.M. Starenie naselenija mira po ocenkam OON 2019 goda. Demoskop Weekly. 2019. 837–838. 1–30 (In Russian).
4. Ukaz Prezidenta RF ot 07.05.2024 №309 «O nacional'nyh celjah razvitija Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda i na perspektivu do 2036 goda» URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_475991/?ysclid=lygricyu5x474416110](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/?ysclid=lygricyu5x474416110) (Data obrashhenija: 11 ijulja 2024) (In Russian)
5. EMISS. Gosudarstvennaja statistika. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31293?ysclid=lygrvcvltk750681908> (Data obrashhenija: 11 ijulja 2024) (In Russian).
6. Nacional'nyj proekt «Demografija». URL: <https://xn--80aapampemcchfmo7a3c9ehj.xn--plai/projects/demografiya/?ysclid=lygs2doego65241817> (Data obrashhenija: 11 ijulja 2024) (In Russian).
7. Vazhaeva S.S., Shil'nikova N.F. Regional'nye osobennosti sostojanija zdorov'ja naselenija starshe trudospobnogo vozrasta Zabajkal'skogo kraja. Social aspects of public health [online edition] 2022. 68 (4): Rezhim dostupa: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1396/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-6 (Data obrashhenija: 11 ijulja 2024) (In Russian).
8. Drapkina O.M., Gambarjan M.G., Gornyj B.Je. et al. Ukreplenie zdorov'ja i profilaktika hronicheskikh neinfekcionnyh zabojevanij v uslovijah pandemii i samoizoljacii. Consensus of experts from the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Cardiovascular therapy and prevention. 2020. 19 (3). 2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605 (In Russian).
9. Savchenko E.D. Nekotorye aspekty ocenki dispanserizacii vzroslogo naselenija rossijskoj federacii do i posle pandemii covid-19. Social aspects of public health. 2023. 5. 1–24. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-13 (In Russian).

## Информация об авторах.

**1. Евстафьева Юлия Валерьевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения; e-mail: [yuliya\\_evstafeva@bk.ru](mailto:yuliya_evstafeva@bk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-6207>, Autor ID (РИНЦ (eLibrary)) 863717, Scopus Author ID 58571937700, WOS Research ID GRR-6094-2022.

**2. Ефимикова Юлия Олеговна**, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения; e-mail: [efimikova92@gmail.com](mailto:efimikova92@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6192-4820>.

## Information about the authors

**1. Evstafeva Y.V.**, Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Department of public health and healthcare and health economics; e-mail: [yuliya\\_evstafeva@bk.ru](mailto:yuliya_evstafeva@bk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-6207>, Autor ID (РИНЦ (eLibrary)) 863717, Scopus Author ID 58571937700, WOS Research ID GRR-6094-2022.

**2. Efimikova Y.O.** – postgraduate student of the Department of public health and public health and health economics; e-mail: [efimikova92@gmail.com](mailto:efimikova92@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6192-4820>.

## Информация.

Дата опубликования 29.11.2024.

doi : 10.52485/19986173\_2024\_3\_21

УДК : 578.834.1

Караченова А.М., Романова Е.Н.

**МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ****Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а**

**Цель исследования:** оценить содержание молекул межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Пациенты были распределены по группам из 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1); 2-я группа (КТ-2); 3-я группа (КТ-3); 4-я группа (КТ-4). В исследование были включены пациенты, у которых диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа.

**Результаты.** По итогам проведенной работы было выявлено повышенное содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) у исследуемых групп пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сравнении с группой контроля. Также были обнаружены значимые различия между группами пациентов с разным уровнем поражения легких по данным КТ, при исследовании некоторых молекул межклеточной адгезии.

**Заключение.** Уровни молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов в крови, являющиеся маркерами патологической активации эндотелия, отражают тяжесть поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции, в том числе и в период реконвалесценции.

**Ключевые слова:** COVID-19-ассоциированное поражение легких, молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1

Karachenova A.M., Romanova E.N.

**IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY CELL ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH COVID-19****Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000**

**The aim of the research.** To assess the content of intercellular adhesion molecules from the immunoglobulin superfamily: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 in patients with COVID-19-associated lung damage and to identify the presence of a relationship between their concentration and the severity of the process.

**Materials and methods.** The study included 200 patients with COVID-19-associated lung damage 1 month after discharge from monohospitals in Chita. Patients were divided into groups of 50 people, depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography: Group 1 (CT-1); Group 2 (CT-2); Group 3 (CT-3); Group 4 (CT-4). The study included patients whose diagnosis of COVID-19 was confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA using polymerase chain reaction. The control group included 56 relatively

healthy individuals who had not previously suffered from coronavirus infection or other acute respiratory diseases in the past 3 months. All study groups were comparable in terms of gender and age. The content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) in blood serum was determined by immunochemical analysis.

**Results.** As a result of the work, an increased content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) was revealed in the studied groups of patients with COVID-19-associated lung damage compared to the control group. Significant differences were also found between groups of patients with different levels of lung damage according to CT data, when studying some intercellular adhesion molecules.

**Conclusion.** The levels of intercellular adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily in the blood, which are markers of pathological activation of the endothelium, reflect the severity of lung tissue damage against the background of coronavirus infection, including during the convalescence period.

**Keywords.** COVID-19-associated lung injury, intercellular adhesion molecules, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1

Молекулы межклеточной адгезии (ММА) — это сложные трансмембранные белки, которые связаны с плазматической мембраной. Основная их функция — это обеспечение механического взаимодействия клеток друг с другом или с компонентами внеклеточного матрикса, участие во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками. Активация эндотелиальных клеток в очаге воспаления влияет на миграцию лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, эрадикацию патогенов и токсинов, секвестрацию и ремоделирование сосудов, репарацию и гемостаз [1].

В процесс миграции клеток вовлечены несколько наборов ММА. В условиях физиологической нормы эндотелиальная клетка (ЭК) не экспрессирует молекулы межклеточной адгезии. При влиянии разных повреждающих факторов на поверхности ЭК увеличивается концентрация ММА и происходит накопление в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов [2]. В случае активной, неконтролируемой активации ЭК возникают микротромбы, тканевая и клеточная гипоксия, увеличивается проницаемость сосудов, вследствие этого прогрессирует воспаление [1, 3].

На сегодняшний день ММА являются биомаркерами активации эндотелия и влияют на иммунный ответ [1, 4].

ММА подразделяются на следующие семейства: адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, интегрины, кадгеринины, селектины, хоминговые рецепторы [5]. Выделяют мембрансвязанные и растворимые формы ММА, их основной функцией является регуляция перемещения лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения [2, 6].

Имуноглобулиновое суперсемейство (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, PECAM-1, NCAM) — это группа молекул клеточной адгезии, структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов.

Под влиянием оксида азота, свободных радикалов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  и пр.), гистамина, тромбина и разных других медиаторов происходит экспрессия молекул ICAM-1 и VCAM-1 [1, 7, 8]. ICAM-1 экспрессируют ЭК, лимфоциты, моноциты, клетки бронхо-альвеолярного эпителия, а VCAM 1 – дендритные клетки, тканевые макрофаги, стромальные клетки костного мозга. ICAM-1 и VCAM-1 также обеспечивают прочное соединение лейкоцитов и ЭК в процессе их миграции [1].

За счет того, что ММА принимают участие в иммунном ответе и развитии воспаления, научный интерес представляет исследование их экспрессии при различной инфекционной патологии, в том числе при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

**Цель исследования:** оценить содержание молекул межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-

19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностаціонаров г. Читы. Исследуемые больные были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8] лет; 2-я группа (КТ-2) – 57,0 [53,1; 57,0] лет; 3-я группа (КТ-3) – 52,5 [51,9; 55,0] лет; 4-я группа (КТ-4) – 55,0 [53,2; 56,4] лет. В исследование включались пациенты, у которых диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. Критериями исключения являлись: системные заболевания, лимфо-, миелопролиферативные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, беременность, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация. В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0] лет. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США) [9].

### **Результаты и их обсуждение.**

ICAM-1 (CD54) — представляет собой интегральный мембранный белок, который экспрессируется на различных типах ЭК, фибробластах, эпителиальных клетках, тканевых макрофагах и др. Причем, его экспрессия усиливается в течение 6–8 часов после стимуляции и сохраняется в течении 48 часов [2]. Роль CD54 как маркера заболеваний, в том числе воспалительных, доказана для различного числа патологических реакций. При аллергическом воспалении дыхательных путей ICAM-1 участвует в формировании патогенеза аллергических ринитов. Выявлено повышение уровня ММА – sICAM-1 у лиц с ВИЧ-1 инфекцией. По данным G.P. Downey и L. Fialkow (1995) [10], концентрация sICAM-1 в плазме крови служит критерием исхода критического состояния. Концентрация sICAM-1 > 1 000 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности летального исхода [11]. При изучении пневмоний, обусловленных гриппом А/Н1N1/09, концентрация sICAM-1 у пациентов с различной степенью тяжести изменялась разнонаправленно: увеличивалась при тяжелых и уменьшалась при нетяжелых пневмониях, у подавляющей части пациентов с наиболее увеличенным уровнем адгезивной молекулы sICAM-1 пневмония осложнялась острым повреждением легких [12].

В нашей работе при анализе концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в исследуемых группах выявлено её большее содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, по сравнению с группой контроля. Так, в сравнении с 1 группой (КТ-1) – в 1,2 [1,4; 2,03] раза ( $p < 0,001$ ), со 2 группой (КТ-2) – в 1,8 раза [2,2; 2,2] ( $p < 0,001$ ), с 3 группой (КТ-3) – в 1,9 [1,1; 2,2] раза ( $p < 0,001$ ), с 4 группой (КТ-4) – в 2,01 [1,3; 2,8] раза ( $p < 0,001$ ) (таблица 1). Также определили более низкую концентрацию ICAM-1 в группе нетяжелого течения COVID-19-ассоциированного поражения легких (КТ-1) в сравнении с уровнем поражения КТ-2, КТ-3, КТ-4 в 1,4; 1,5 и 1,6 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Концентрация ICAM-1, ICAM-2 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация молекулы клеточной адгезии, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
<b>ICAM-1</b>					
Группа контроля, n = 56	к	30 111,2 [27 193,3; 46 070,2]	<b>H = 101,161 df = 4, P &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 544,0, P<sub>к-1</sub> &lt; 0,0001; U<sub>к-2</sub> = 306,0, P<sub>к-2</sub> &lt; 0,0001; U<sub>к-3</sub> = 354,0, P<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001; U<sub>к-4</sub> = 278,5, P<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2</sub> = 517,0, P<sub>1-2</sub> &lt; 0,0001; U<sub>1-3</sub> = 587,5, P<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001; U<sub>1-4</sub> = 430,0, P<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001; U<sub>2-3</sub> = 1226,0, P<sub>2-3</sub> = 0,869; U<sub>2-4</sub> = 937,0, P<sub>2-4</sub> = 0,031; U<sub>3-4</sub> = 974,0, P<sub>3-4</sub> = 0,057.</b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	37 499,6 [33 525,5; 55 134,7]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	53 493,2 [50 076,4; 59 916,5]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	56 736,8 [49 797,6; 61 109,3]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	61 792,8 [59 504,1; 76 596,1]			
<b>ICAM-2</b>					
Группа контроля, n = 56	к	11 911,2 [11 505,3; 13 092,1]	<b>H = 30,610 df = 4, P &lt; 0,0001</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 1045,5, P<sub>к-1</sub> = 0,025; U<sub>к-2</sub> = 1126,0, P<sub>к-2</sub> = 0,083; U<sub>к-3</sub> = 632,0, P<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001; U<sub>к-4</sub> = 740,0, P<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2</sub> = 1228,0, P<sub>1-2</sub> = 0,879; U<sub>1-3</sub> = 818,0, P<sub>1-3</sub> = 0,003; U<sub>1-4</sub> = 810,0, P<sub>1-4</sub> = 0,002; U<sub>2-3</sub> = 962,0, P<sub>2-3</sub> = 0,047; U<sub>2-4</sub> = 933,0, P<sub>2-4</sub> = 0,029; U<sub>3-4</sub> = 1148,0, P<sub>3-4</sub> = 0,482.</b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	13 862,2 [12 982,6; 15 321,34]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	13 515,2 [13 029,2; 17 240,5]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	17 053,4 [15 816,8; 19 976,4]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	19 510,5 [13 599,8; 40 373,1]			

**Примечание:** статистическая значимость различий между:  $p_{к-1}$  – группой контроля и 1 группой;  $p_{к-2}$  – группой контроля и 2 группой;  $p_{к-3}$  – группой контроля и 3 группой;  $p_{к-4}$  – группой контроля и 4 группой;  $p_{1-2}$  – между 1 и 2 группами пациентов;  $p_{1-3}$  – между 1 и 3 группами пациентов;  $p_{1-4}$  – между 1 и 4 группами пациентов;  $p_{2-3}$  – между 2 и 3 группами пациентов;  $p_{2-4}$  – между 2 и 4 группами пациентов;  $p_{3-4}$  – между 3 и 4 группами пациентов.

ICAM-2 – это гликопротеин, который расположен на поверхности клеточной мембраны, представлен в основном на гемопоэтических клетках [2]. Его экспрессия на поющих лимфоцитах выше, чем ICAM-1, тогда как уровень синтеза этих молекул на моноцитах примерно одинаков. Его рецептором, так же как и для ICAM-1, является интегрин LFA-1. Так как ICAM-2, в отличие от ICAM-1, выявляется, по данным литературы, на поющих ЭК, то, скорее всего, он участвует в рециркуляции LFA-1-положительных лимфоцитов. Также ICAM-2 нужен для инициации Т-клеточной адгезии к АПК (антигенпрезентирующие клетки). На сегодняшний день предположено, что дополнительной функцией ICAM-2 является ICAM-1 независимый лизис различных клеток-мишеней [2, 13].

В нашей работе при исследовании молекулы межклеточной адгезии ICAM-2 имело место повышение концентрации в группах пациентов (КТ-1, 3, 4) по сравнению со здоровыми (таблица 1), а также повышение концентрации в группе пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-3, 4) в сравнении с группой пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1, 2) ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

ICAM-3 представляет собой интегральный мембранный белок, обладающий высокой гомологией по отношению к ICAM-1 и -2 во внеклеточном регионе, и экспрессируется на поющих лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. ICAM-1 и -2, ICAM-3 являются лигандом для LFA-1, что в дальнейшем определяет его активность. ICAM-3, в отличие от ICAM-1 и -2, отсутствует на эндотелии, но лучше экспрессируется на моноцитах и поющих лимфоцитах, в отличие от других лигандов LFA-1 [2, 14].

Анализируя представленную информацию, можно прийти к выводу, что ICAM-3 играет важную роль в инициации иммунного ответа. Также обнаружено, что данная ММА принимает участие в регуляции LFA-1/ICAM-1-зависимого межклеточного взаимодействия лейкоцитов. Уровень sICAM-3 увеличивается при ревматоидном артрите, системной волчанке [1, 2].

При анализе содержания в сыворотке крови молекулы ICAM-3 нами также выявлена его повышенная концентрация у пациентов с коронавирусной инфекцией, в сравнении с группой контроля: 1 группа (КТ-1) в 1,9 [1,6; 2,7] раз ( $p < 0,0001$ ), 2 группа (КТ-2) в 1,7 [1,3; 2,3] раз ( $p < 0,0001$ ), 3 группа (КТ-3) в 1,4 [1,1; 2,03] раза ( $p < 0,0001$ ), 4 группа (КТ-4) в 1,4 [1,1; 2,01] раза ( $p < 0,0001$ ). При сравнении групп пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких обнаружены более высокие концентрации ICAM-3 в группе пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1) и пациентов с тяжелым поражением легких (КТ-3, КТ-4) ( $p = 0,001$ ) (таблица 2).

Таблица 2

Концентрация молекулы межклеточной адгезии ICAM-3 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация ICAM-3, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n = 56	к	814,4 [707,1; 944,9]	<b>H = 57,926</b> <b>df = 4,</b> <b>P &lt; 0,0001</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 376,0,</b> <b>p<sub>к-1</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-2</sub> = 514,5,</b> <b>p<sub>к-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-3</sub> = 771,0,</b> <b>p<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-4</sub> = 674,5,</b> <b>p<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2} = 985,0,</sub></b> <b>p<sub>1-2} = 0,067;</sub></b> <b>U<sub>1-3} = 789,5,</sub></b> <b>p<sub>1-3} = 0,001;</sub></b> <b>U<sub>1-4} = 732,0,</sub></b> <b>p<sub>1-4} = 0,001;</sub></b> <b>U<sub>2-3} = 1027,5,</sub></b> <b>p<sub>2-3} = 0,125;</sub></b> <b>U<sub>2-4} = 992,5,</sub></b> <b>p<sub>2-4} = 0,076;</sub></b> <b>U<sub>3-4} = 1217,5,</sub></b> <b>p<sub>3-4} = 0,823;</sub></b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	1 595,2 [1 481,64; 1 897,31]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	1 398 [1 242,9; 1 626,45]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	1 126,6 [1 063,99; 1 434,68]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	1 111,8 [1 033,88; 1 418,96]			

*Примечание: см. таблицу 1*

NCAM – молекула адгезии нервных клеток, также называемая CD56, представляет собой гомофильный связывающий гликопротеин, экспрессируемый на поверхности нейронов, глии и скелетных мышц. Хотя CD56 часто считают маркером приверженности нервной линии из-за места его обнаружения, экспрессия CD56 также обнаружена, среди прочего, в кроветворной системе, где экспрессия CD56 в основном связана с естественными клетками-киллерами, но не ограничивается ими. CD56 был обнаружен на других лимфоидных клетках, включая гамма-дельта ( $\gamma\delta$ ) Т-клетки и активированные CD8+ Т-клетки, а также на дендритных клетках. Предполагается, что NCAM играет роль в межклеточной адгезии, разрастании нейритов, синаптической пластичности, обучении и памяти [2, 15].

Изучение молекулы клеточной адгезии NCAM у изучаемых нами пациентов также выявило повышение ее концентрации у больных в сравнении со здоровыми: при сравнении 1 группы (КТ-1) с группой контроля в 1,4 [1,2; 1,6] раза ( $p < 0,0001$ ); 2 группы (КТ-2) в 1,6 [1,9; 1,4] раз ( $p < 0,0001$ ); 3 группы (КТ-3) в 1,8 [1,5; 2,01] раз ( $p < 0,0001$ ); 4 группы (КТ-4) в 2,2 [1,9; 2,5] раза ( $p < 0,0001$ ). Также обнаружена разница содержания NCAM между группой пациентов с нетяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-1) с остальными исследуемыми группами (КТ-2, КТ-3, КТ-4): в 1,1 [1,1; 1,4]; 1,3 [1,1; 1,4]; 1,5 [1,4; 1,7] раз соответственно ( $p < 0,0001$ ) (таблица 3).

## Концентрация NCAM, VCAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация молекулы клеточной адгезии, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n = 56	к	1 838,25 [1 750,8; 2 011,6]	<b>H = 142,759</b> <b>df = 4,</b> <b>P &lt; 0,0001</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 263,5,</b> <b>p<sub>к-1</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-2</sub> = 155,0,</b> <b>p<sub>к-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-3</sub> = 154,0,</b> <b>p<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-4</sub> = 75,0,</b> <b>p<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2</sub> = 715,5,</b> <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>1-3</sub> = 554,5,</b> <b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>1-4</sub> = 232,0,</b> <b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>2-3</sub> = 1000,5,</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,085;</b> <b>U<sub>2-4</sub> = 580,5,</b> <b>p<sub>2-4</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>3-4</sub> = 733,0,</b> <b>p<sub>3-4</sub> &lt; 0,0001;</b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	2 599 [2 511,0; 2 768,2]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	2 970,5 [2 915,34; 3 409,17]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	3 310,45 [3 100,87; 3 525,4]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	3 990,7 [3 741,89; 4 375,74]			
<b>VCAM-2</b>					
Группа контроля, n = 56	к	17 040,2 [16 450,5; 18 948,2]	<b>H = 113,532</b> <b>df = 4,</b> <b>P &lt; 0,0001</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 998,5,</b> <b>p<sub>к-1</sub> = 0,11;</b> <b>U<sub>к-2</sub> = 578,0,</b> <b>p<sub>к-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-3</sub> = 201,0,</b> <b>p<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-4</sub> = 157,0,</b> <b>p<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2</sub> = 909,0,</b> <b>p<sub>1-2</sub> = 0,019;</b> <b>U<sub>1-3</sub> = 404,0,</b> <b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>1-4</sub> = 346,0,</b> <b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>2-3</sub> = 538,0,</b> <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>2-4</sub> = 473,0,</b> <b>p<sub>2-4</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>3-4</sub> = 1214,5,</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,807;</b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	20 478 [18 796,97; 22 342,26]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	22 301 [21 579,31; 24 158,93]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	29 507,6 [28 691,89; 33 703,74]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	29 825,6 [28 976,39; 33 247,24]			

**Примечание:** см. таблицу 1

VCAM-1 является представителем суперсемейства иммуноглобулинов, вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, экспрессируется после стимуляции клеток IL-1, TNF-α или эндотоксином. Данная ММА является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [2]. Данная ММА принимает участие в адгезии лейкоцитов вне сосудов, таким образом обеспечивая взаимодействие предшественников лимфоцитов со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфоузлов. Также VCAM-1 обладает селективной лейкоцитарной адгезией, таким образом обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической [16]. Повышенный уровень данной молекулы обнаружен при аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз, склеродемия, системная красная волчанка), инфекциях (сепсис, менингит, малярия) и др. [1, 2, 16].

В нашем исследовании при изучении концентрации молекулы межклеточной адгезии VCAM-1 выявили ее более высокое содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ-2, 3, 4 в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,7; 1,8 раз соответственно ( $p < 0,0001$ ). Также обнаружено большее содержание VCAM-1 в сыворотке крови у пациентов с более тяжелым течением заболевания (таблица 3).

PECAM-1 (CD31) — это трансмембранный гликопротеин, в основном экспрессируется сосудистыми клетками и считается иммуногистохимическим маркером состояния ангиогенеза кровеносных сосудов. Данная ММА обнаружена на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах и CD8+ Т-клетках [2]. Последние исследования подтверждают участие PECAM-1 в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с ЭК. Миграция лейкоцитов в область воспаления может быть поделена на 3 стадии, одна из которых – проникновение лейкоцитов через межклеточные переходы ЭК сосудов – осуществляется под воздействием PECAM-1 [17].

Изучение в нашей работе молекулы межклеточной адгезии PECAM-1 также выявило большую

ее концентрацию в группах больных в сравнении с группой контроля. Разница между пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ-1 и группой контроля составила – 1,4 [1,2; 1,6] раза ( $p < 0,0001$ ), с уровнем поражения КТ-2 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ( $p < 0,0001$ ), с уровнем поражения КТ-3 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ( $p < 0,0001$ ), и с уровнем поражения КТ-4 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ( $p < 0,0001$ ). Также обнаружена разница между 1 группой пациентов (КТ-1) и остальными группами исследуемых пациентов (таблица 4).

Таблица 4

Концентрация молекулы межклеточной адгезии PECAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация PECAM-1, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n=56	к	2 567 [2 286,09; 2 642,17]	<b>H = 115,516</b> <b>df = 4,</b> <b>P &lt; 0,0001</b>	<b>U<sub>к-1</sub> = 560,5,</b> <b>p<sub>к-1</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-2</sub> = 126,0,</b> <b>p<sub>к-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-3</sub> = 100,0,</b> <b>p<sub>к-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>к-4</sub> = 145,0,</b> <b>p<sub>к-4</sub> &lt; 0,0001.</b>	<b>U<sub>1-2</sub> = 650,5,</b> <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>1-3</sub> = 554,5,</b> <b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>1-4</sub> = 635,5,</b> <b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001;</b> <b>U<sub>2-3</sub> = 1174,5,</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,603;</b> <b>U<sub>2-4</sub> = 1224,0,</b> <b>p<sub>2-4</sub> = 0,858;</b> <b>U<sub>3-4</sub> = 1188,0,</b> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,669;</b>
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	3 577,7 [3 180,16; 3 694,21]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	4 006,4 [3 978,86; 4 526,6]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	4 124,4 [4 042,6; 4 522,26]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	4 034,6 [3 957,6; 4 520,57]			

**Примечание:** см. таблицу 1

В опубликованной на сегодняшний день отечественной литературе представлены данные о том, что при COVID-19 инфекции повышается уровень растворимых молекул клеточной адгезии, в частности ICAM-1 [6, 11, 18]. В ряде работ подробно изучены изменения уровня растворимых молекул адгезии ICAM-1 (sICAM-1) в крови больных с коронавирусной инфекцией. В ретроспективном исследовании больных с COVID-19 из Китая было показано, что уровень sICAM-1 увеличивался в крови по мере повышения тяжести заболевания. В фазе выздоровления этот показатель нормализовался [19]. У больных с COVID-19 и циррозом печени повышенный уровень ICAM-1 в плазме служит независимым предиктором смертности [11, 20]. Предпринята попытка определить уровни ICAM-1 в крови выздоравливающих больных COVID-19 в интервале от 2 до 33 недель после постановки диагноза. Обнаружено, что уровни ICAM-1 сохранялись низкими через 2 недели после выявления COVID-19 и увеличивались в 6 раз через 5 недель с последующей их нормализацией [11, 18]. По данным зарубежной литературы также был изучен уровень ICAM-1 у пациентов с COVID-19 инфекцией через 2 недели и 5 недель заболевания. Установлено, что через 5 недель произошло увеличение ICAM-1 в 6 раз по сравнению с первоначальными данными [18]. В нашей работе исследование концентрации молекул межклеточной адгезии в плазме крови осуществлялось через 1 месяц после выписки пациентов из моностационара и полученные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших содержание молекул адгезии в различные периоды коронавирусной инфекции. сопровождаются наиболее выраженным повреждением эндотелия по сравнению с бактериальными пневмониями вне эпидемии.

**Выводы.** Таким образом, уровни молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов в крови, являющиеся маркерами патологической активации эндотелия, отражают тяжесть поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции, в том числе и в период реконвалесценции.

#### **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 – Караченова А.М., Романова Е.Н.

Анализ литературы по теме исследования – Караченова А.М., Романова Е.Н.

Написание текста – Караченова А.М.

Редактирование – Романова Е.Н.

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

**Долевое участие каждого автора:**

Караченова А.М – 60%,

Романова Е.Н. – 40%.

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Материалы статьи соответствует научной специальности: 3.1.18 – Внутренние болезни.

**Список литературы.**

1. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. ТМЖ. 2018. № 2 (72). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletochnoy-adgezii-icam-1-i-vcam-1-pri-infektsionnoy-patologii> (дата обращения: 08.09.2024).
2. Nat Pernick. CD Markers. [Internet]. 2014 [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/stains.html>.
3. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol. 2007. 42 (1). 16–25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
4. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M., et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
5. Павленко В.В., Амирханова Л.З., Катаганова Г.А. и др. Растворимые молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектин) при язвенном колите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite> (дата обращения: 15.09.2024).
6. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report. Ann. Clin. Lab. Sci. [Internet]. 2021. 51 (5). 730–4. [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>.
7. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. Virulence. 2013. 4 (6). 556–563. doi: 10.4161/viru.26143.
8. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. Compr. Physiol. 2016. 6 (2). 945–973. doi: 10.1002/cphy.c150020.
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М., Логосфера, 2022; 143 с.
10. Jones SC, Banks RE, Haidar A et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Gut. 1995. 36 (5). 724–30. doi: 10.1136/gut.36.5.724.
11. Новиков В.В., Караулов А.В. «Шторм» растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19. Иммунология. 2022. 43 (4). 458–467. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>.
12. Романова Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы [диссертация, док. мед. наук]. «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. 2014.
13. Lyck R., Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. Curr Opin Hematol. 2015. 22 (1):53-9. DOI: 10.1097/MOH.000000000000103.
14. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D. et al. Changes in the Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 3, the Induction of Apoptosis, and the Inhibition of Cell-Cycle Progression of Human Multidrug-Resistant Jurkat/A4 Cells Exposed to a Random Positioning Machine. Int J Mol Sci. 2020. 28. 21 (3) : 855. DOI: 10.3390/ijms21030855.
15. Van Acker H.H., Capsomidis A., Smits E.L. et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for

Cytotoxicity? *Front Immunol.* 2017. 24 (8). 892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892.

16. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018. 2. 19 (4) : 1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
17. Villar J., Muros M., Cabrera-Benítez N.E. et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2014. 3. 18(2). DOI: 10.1186/cc13754.
18. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report. *Ann Clin Lab Sci.* [Internet]. 2021 Sept [cited 2024 Sept 15]. 51 (5). 730–734. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>.
19. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020. 222. 894–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>.
20. Kaur S., Hussain S., Kolhe K. et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021. 3 (4): 100303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100303>.

## References:

1. Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion icam-1 and vcam-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal.* [Internet]. 2018. № 2 (72). [cited 2024 Sept 8]. [about 5 p.]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletochnoy-adgezii-icam-1-i-vcam-1-pri-infektsionnoy-patologii>.
2. Nat Pernick. CD Markers. [Internet]. 2014 [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/stains.html>.
3. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2007. 42 (1). 16–25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
4. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M., et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
5. Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Kataganova G.A. et al. Soluble adhesion molecules (icam-1, icam-2 and l-selectin) at ulcerative colitis. [Internet]. 2012. № 1. [cited 2024 Sept 8]. [about 3 p.] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite>.
6. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report. *Ann. Clin. Lab. Sci.* [Internet]. 2021. 51 (5). 730–4. [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>
7. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence.* 2013. 4 (6). 556–563. doi: 10.4161/viru.26143.
8. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. *Compr. Physiol.* 2016. 6 (2). 945–973. doi: 10.1002/cphy.c150020.
9. Mudrov V.A.. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). M, Logosphere. 2022; 143 p. [In Russian].
10. Jones S.C., Banks R.E., Haidar A. et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995. 36 (5). 724–30. doi: 10.1136/gut.36.5.724.
11. Novikov V.V., Karaulov A.V. «Storm» of soluble differentiation molecules in COVID-19. *Immunologiya.* 2022. 43 (4). 458–467. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>.
12. Romanova E.N. Pneumonia in patients with influenza A/H1N1/09: clinical and pathogenetic patterns and outcomes [dissertation, Doctor of Medical Sciences]. Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014.
13. Lyck R., Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr Opin Hematol.* 2015. 22 (1) : 53–9. DOI: 10.1097/MOH.000000000000103.
14. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D. et al. Changes in the Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 3, the Induction of Apoptosis, and the Inhibition of Cell-Cycle Progression of Human Multidrug-Resistant Jurkat/A4 Cells Exposed to a Random Positioning Machine. *Int J Mol Sci.* 2020. 28.

21 (3) : 855. DOI: 10.3390/ijms21030855.

15. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Front Immunol.* 2017. 24 (8). 892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892.
16. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018. 2. 19 (4):1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
17. Villar J., Muros M., Cabrera-Benítez N.E. et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2014. 3. 18(2). DOI: 10.1186/cc13754.
18. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report. *Ann Clin Lab Sci.* [Internet]. 2021 Sept [cited 2024 Sept 15]. 51 (5). 730–734. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>
19. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020. 222. 894–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>.
20. Kaur S., Hussain S., Kolhe K. et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021. 3 (4): 100303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100303>.

#### ***Сведения об авторах:***

**1. Караченова Анастасия Михайловна**, Ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации e-mail: [b\\_a\\_m\\_2010@mail.ru](mailto:b_a_m_2010@mail.ru); Author ID РИНЦ:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

**2. Романова Елена Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации; e-mail: [elena-r-chita@yandex.ru](mailto:elena-r-chita@yandex.ru); Author ID RSCI:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

#### ***Information about the authors.***

**1. Karachenova A.M.**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of medical rehabilitation e-mail: [b\\_a\\_m\\_2010@mail.ru](mailto:b_a_m_2010@mail.ru); Author ID РИНЦ:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

**2. Romanova E.N.**, Doctor of Medical Sciences. Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of medical rehabilitation; e-mail: [elena-r-chita@yandex.ru](mailto:elena-r-chita@yandex.ru); Author ID RSCI:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

#### ***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

Коновалова А.А., Цепелев В.Л.

**БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ**

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

**Цель исследования:** оценить динамику изменения уровня биомаркеров острого повреждения почек – липокалина и цистатина С в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи.

**Материалы и методы.** В исследование включены 74 пациента с термическими ожогами кожи I–III степени с площадью поражения кожных покровов более 25%, из них не менее 15% глубокого ожога. Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводили кинетическим методом Яффе. Исследование концентрации липокалина и цистатина С проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре.

**Результаты.** Установлено, что концентрация цистатина С в сыворотке крови в период ожогового шока увеличивается в 1,9 раза, при ожоговой токсемии и септикотоксемии – в 1,5 раза по отношению к группе контроля. Уровень липокалина в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи в период шока увеличивается в 5,5 раза по отношению к группе контроля. В период ожоговой токсемии и септикотоксемии концентрация липокалина оставалась на высоком уровне и превышала контрольные значения в 4,4 и 3,6 раза соответственно.

**Заключение.** Липокалин и цистатин С могут рассматриваться как ранние биомаркеры острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

**Ключевые слова:** термический ожоги, острое повреждение почек, липокалин, цистатин С

Konovalova A.A., Tsepelev V.L.

**BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS**

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

**The aim:** to evaluate the dynamics of changes in the level of biomarkers of acute kidney injury – lipocalin and cystatin C in blood serum in patients with thermal skin burns.

**Materials and methods.** The study included 74 patients with thermal skin burns of I-III degree with a skin lesion area of more than 25%, of which at least 15% are deep burns. Serum creatinine levels were determined using the kinetic Jaffe method. Lidocaine and cystatin C concentrations were studied by multiplex analysis on a flow cytofluorimeter.

**Results.** It was found that the concentration of cystatin C in the blood serum during burn shock increases by 1,9 times, with burn toxemia and septicotoxemia - by 1,5 times in relation to the control group. The level of lipocalin in the blood serum of patients with thermal skin burns during the shock period increases by 5,5 times compared to the control group. During the period of burn toxemia and septicotoxemia, lidocaine concentration remained at a high level and exceeded the control values by 4,4 and 3,6 times, respectively.

**Conclusion.** Lipocaine and cystatin C can be considered as early biomarkers of acute kidney injury in patients with thermal skin burns.

**Keywords:** thermal burns, acute kidney injury, lipocalin, cystatin C

Острое повреждение почек (ОПП) является тяжелым осложнением у больных с термическими ожогами кожи [1]. Частота почечного повреждения варьирует от 20 до 30% и увеличивается при обширных поражениях кожных покровов. Часто острое повреждение почек носит субклинический характер, и клинический подход к диагностике почечного повреждения по уровню креатинина, скорости

клубочковой фильтрации (СКФ) и диуреза может не в полной мере отражать степень поражения органа. При этом ОПП – известный предиктор высокой госпитальной летальности среди пациентов с тяжелыми термическими ожогами кожи [2]. Концентрация креатинина начинает возрастать при снижении СКФ на 30–40% от исходного уровня, а гистологически — это гибель более 50% нефронов [3]. Возраст, пол, раса, вес, рост, применение лекарственных препаратов – все это может влиять на тенденцию изменения уровня креатина в сыворотке крови. У пациентов с термическими ожогами кожи факторов изменения уровня креатинина больше в связи с проведением инфузионной, гормональной терапии, стадийным течением ожоговой болезни, присоединением вторичной микробной флоры, что обуславливает необходимость в поиске более специфичных диагностических биомаркеров острого повреждения почек [4].

В последние годы появились работы, в которых исследованы новые биомаркеры ОПП, такие как липокалин и цистатин С, и их роль в патогенезе при лекарственно-индуцированных нефропатиях, хронической болезни почек [5, 6]. Между тем, данные предикторы повреждения почек при термической травме исследованы недостаточно [4].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – белок, который впервые был обнаружен в нейтрофилах, секретируется в ответ на воспаление и участвует в иммунном ответе. Также он известен как маркер повреждения почечной паренхимы, концентрация которого значительно повышается в моче и в сыворотке крови в первые часы после начала развития острого повреждения почек. Липокалин высвобождается при поражении канальцев, а также и при процессах регенерации клеток почечной ткани, что делает данное вещество пригодным для диагностики субклинического ОПП [7].

Цистатин С – низкомолекулярный белок, действующий как ингибитор цистеиновых протеаз, которые вырабатываются всеми эукариотическими клетками в организме. В связи с малыми размерами цистатин С свободно фильтруется в почечных клубочках и не подвергается внепочечным воздействиям, что делает его чувствительным маркером повреждения почечной ткани. По литературным данным известно, что цистатин С в полной мере отражает динамику СКФ, что наблюдается в более ранние сроки при остром повреждении почек [8].

Исследований, в которых имеется оценка патогенетической значимости данных белков в развитии острого повреждения почек при термических ожогах кожи в разные периоды ожоговой болезни, недостаточно.

**Цель исследования:** оценить динамику изменения уровня биомаркеров острого повреждения почек – липокалина и цистатина С в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 74 пациента с термическими ожогами кожи I–III степени с площадью поражения кожных покровов от 25% до 85%, из них не менее 15% глубокого ожога, которые получали лечение в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с 2021г. по 2024 г. Возраст пациентов с термическими поражениями кожи составил  $39,5 \pm 16,5$  лет; из них 47 (63,5%) мужчин и 27 (36,5%) женщин, площадь поражения кожи –  $41,3 \pm 17,6\%$  поверхности тела, уровень смертности – 45,9%. Группу сравнения составили 35 здоровых людей, возраст которых  $40,3 \pm 14,2$  лет, в соотношении 60% (21) мужчин, 40% (14) женщин. Все пациенты были проинформированы о проведении исследования, получены добровольные информированные согласия, которые были разработаны и одобрены согласно требованиям этического комитета ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России от 10.11.2021. Критерии исключения: хроническая болезнь почек, хронические заболевания почек (амилоидоз почек, гипертоническая нефропатия, тубуло-интерстициальный нефрит, стеноз почечной артерии, подагрическая нефропатия, артериальная гипертензия, гломерулонефрит, гидронефроз, мочекаменная болезнь), больные сахарным диабетом, возраст старше 70 и младше 15 лет, наличие онкологических заболеваний.

Исследование уровня липокалина и цистатина С в сыворотке крови проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре CytoFlex LX (Beckman Coulter, США) с использованием наборов Human Kidney Function Panel 1 и Vascular Inflammation Panel 1 Standard Cocktail (BioLegend, США). Анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software

v8.0 (BioLegend, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводили кинетическим методом Яффе с пикриновой кислотой на аппарате AU-680. Подсчет СКФ проводили формулой Кокрофта-Голта.

Определение указанных параметров проводили в период ожогового шока (1–3 сутки); ожоговой токсемии (7–10 сутки), ожоговой септикотоксемии (18–21 сутки) после получения термической травмы. Дополнительно в период ожогового шока уровень креатинина был измерен дважды: при поступлении и спустя 48 часов. Уровень данных показателей был определен и у здоровых лиц однократно.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони для сравнения исследуемой группы с группой контроля. Для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой использовали стандартизованную оценку Z-score [9]. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [10]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Наши исследования показали, что у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока уровень диуреза, снижался до 400 [350; 512] мл ( $U = 0$ ;  $p < 0,001$ ), в группе здоровых людей объем суточной мочи составил 2 000 [1 950; 2 100] мл. В период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии суточное количество мочи увеличивалось, хотя и не достигало значений контрольной группы. Так, в период ожоговой токсемии уровень диуреза составил 1 450 [1 200; 2 000] мл, что в 1,4 раза меньше, чем в группе контроля ( $U = 508$ ,  $rk-2 < 0,001$ ). В период ожоговой септикотоксемии суточное количество мочи составило 1 700 [1 150; 2 000] мл, что в 1,2 раза меньше, чем в группе контроля ( $U = 531$ ,  $p = 0,009$ ).

При поступлении в стационар у пациентов с термической травмой концентрация креатинина превышала данный показатель группы контроля в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), через 48 часов отмечали увеличение концентрации креатинина в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля и в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к исходным данным при поступлении пострадавших. В период ожоговой токсемии и септикотоксемии уровень креатинина снижался, по сравнению с максимальным показателем в период ожогового шока, на 36% и на 39% ( $p < 0,001$ ), соответственно (табл. 1).

При расчете скорости клубочковой фильтрации выявлено, что в первые сутки после получения термического ожога кожи у больных данный показатель был ниже в 1,3 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). При динамическом наблюдении СКФ на 2-3 сутки после получения травмы снижалась в 2 раза при сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ), а также в 1,6 раз по отношению к исходным данным, полученным в 1-е сутки после термической травмы ( $p < 0,001$ ). При дальнейшем наблюдении в период ожоговой токсемии и септикотоксемии уровень СКФ возрастал, но не достигал значения группы контроля (табл. 1).

Уровень креатинина и СКФ у больных с термическими ожогами кожи

Изучаемый показатель	Группа контроля (n=35)	Больные с термическим ожогом кожи				Тестовая статистика	
		Ожоговый шок		Ожоговая токсемия (7-10 сутки) (n=68)	Ожоговая септико-токсемия (18-21 сутки) (n=60)	Манна – Уитни	Z-score
		Первые сутки после травмы (n=74)	2-3 сутки после травмы (n=74)				
к	1	1-Jan	2	3			
Креатинин мкмоль/л	75 (71; 77)	96 (85; 103)	134 (124; 147)	86 (81; 90)	82 (74; 83)	$U_{K-1}=297$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-1.1}=34$ $p_{K-1.1}<0,001$ $U_{K-2}=322$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=580$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-1.1}=-7,1$ $p_{1-1.1}<0,001$ $Z_{1-2}=-4,8$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-5,7$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{1.1-2}=-7,0$ $p_{1.1-2}<0,001$ $Z_{1.1-3}=-6,7$ $p_{1.1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-4,6$ $p_{2-3}=0,08$
СКФ мл/мин	103 (93;112)	81 (67; 94)	51,5 (40; 64)	90 (75; 107)	99 (88; 115)	$U_{K-1}=426$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-1.1}=25$ $p_{K-1.1}<0,001$ $U_{K-2}=742$ $p_{K-2}=0,002$ $U_{K-3}=922$ $p_{K-3}=0,5$	$Z_{1-1.1}=-6,9$ $p_{1-1.1}<0,001$ $Z_{1-2}=-4,6$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-5,8$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{1.1-2}=-7,0$ $p_{1.1-2}<0,001$ $Z_{1.1-3}=-6,6$ $p_{1.1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-5,4$ $p_{2-3}=0,7$

**Примечание:** Критерии Манна – Уитни использовался для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score – для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой.

При оценке концентрации липокалина в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи в период шока отмечено увеличение показателя в 5,5 раза по отношению к группе контроля ( $p < 0,001$ ). В период ожоговой токсемии уровень липокалина был выше в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ), а в период септикотоксемии данный показатель оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения в 3,6 раза (табл. 2).

Установлено, что уровень цистатина С увеличивался в период ожогового шока в 1,9 раза при сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ). В период ожоговой токсемии и септикотоксемии концентрация цистатина С увеличивалась в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к группе контроля (табл. 2). Следует отметить, что при ожоговой токсемии и септикотоксемии происходит снижение уровня данного показателя, хотя его значения не достигают нормы.

Таблица 2

Концентрация липокалина и цистатина С у больных с термическими ожогами кожи

Изучаемый показатель	Группа контроля,	Больные с термической травмой			Тестовая статистика	
		Контрольная точка 1 (шок)	Контрольная точка 2 (токсемия)	Контрольная точка 3 (септикотоксемия)	Манна – Уитни	Z-score
		к	1	2		
Липокалин нг/мл	136 (112; 166)	743 (529; 856)	598 (485; 835)	484 (335; 742)	$U_{K-1}=106$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=208$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=311$ $p_{K-3}=0,09$	$Z_{1-2}=-2,6$ $p_{1-2}=0,009$ $Z_{1-3}=-1,9$ $p_{1-3}=0,06$ $Z_{2-3}=-2,1$ $p_{2-3}=0,3$

Цистатин С нг/мл	745 (635; 985)	1388 (1029; 3120)	1156 (858; 1969)	1102 (845; 1289)	U <sub>K-1</sub> =218 p <sub>K-1</sub> <0,001 U <sub>K-2</sub> =300 p <sub>K-2</sub> <0,001 U <sub>K-3</sub> =481 p <sub>K-3</sub> <0,001	Z <sub>1-2</sub> =-3,2 p <sub>1-2</sub> <0,001 Z <sub>1-3</sub> =-5,2 p <sub>1-3</sub> <0,001 Z <sub>2-3</sub> =-4,4 p <sub>2-3</sub> <0,001
------------------	-------------------	----------------------	---------------------	---------------------	--	---

**Примечание:** Критерии Манна – Уитни использовался для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score – для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой.

При анализе полученных данных установлена обратная заметная корреляционная связь ( $r_s = -0,6$ ;  $p < 0,001$ ) уровня суточного диуреза и сывороточной концентрации липокалина в период ожогового шока и ожоговой токсемии. Скорость клубочковой фильтрации и уровень цистатина С имеет прямую высокую корреляционную связь ( $r_s = 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) во все периоды ожоговой болезни. Выявленные корреляционные взаимоотношения указывают на то, что липокалин и цистатин С могут рассматриваться как ранние биомаркеры острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

Около 30% больных с термическими ожогами кожи имеют острое повреждение почек. Вероятность развития ОПП возрастает при увеличении глубины и площади поражения кожных покровов [2]. Больные с тяжелыми ожогами находятся в критическом состоянии, имеют полиорганную недостаточность, при которой развивается в том числе и почечное повреждение, которое при поздней диагностике сказывается на результатах лечения. В настоящее время известно, что общепринятые критерии диагностики, такие как суточный диурез, СКФ, уровень креатинина в сыворотке крови могут не отражать начавшееся острое повреждение почек [4]. Наши исследования показали, что у пациентов с термическими ожогами кожи увеличивается уровень липокалина в 5,5 раза, концентрация цистатина С – в 1,9 раз в период ожогового шока. Выявлена корреляционная взаимосвязь концентрации данных белков с уровнем диуреза и скоростью клубочковой фильтрации, в связи с чем можем считать липокалин и цистатин С потенциальными биомаркерами острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

В настоящее время известно, что в норме липокалин фильтруется клубочками почки, а затем реабсорбируется в проксимальном канальце за счёт эндоцитоза. При повреждении ренальных канальцев активируется стадия синтеза липокалина в дистальной части нефрона, а именно – в восходящей части петли Генле и в собирательных трубочках. В связи с этим при ОПП мы и отмечали увеличение концентрации липокалина в сыворотке крови в период ожогового шока. При увеличении концентрации липокалина в сыворотке крови при ОПП данный белок проходит стадию фильтрации в почках, тем самым стимулирует выживание и пролиферацию клеток в нефроне. В связи с тем, что проксимальный каналец поврежден, реабсорбция липокалина снижена, за счёт чего большие дозы вещества выделяются с мочой, при этом оказывая бактериостатическое действие на ткани мочевыделительной системы [11]. Нами было отмечено повышение концентрации липокалина в периоды ожоговой токсемии и септикотоксемии, что, вероятно, обусловлено эффектами повреждения и регенерации почечной ткани в данные периоды.

Креатинин, который интенсивно используется в диагностике поражения почек, не является точным отражением развития ранних признаков ОПП. Его концентрация возрастает в том случае, когда СКФ снижена на 40% [5]. Более информативный маркер, отражающий СКФ в самые ранние сроки – это циститин С. Особенность цистатина С состоит в том, что данный белок фильтруется клубочками почек, реабсорбируется почти полностью, а затем катаболизируется эпителиальными клетками на этом уровне. Лишь небольшая фракция выводится с мочой. Таким образом, изменения цистатина С в сыворотке крови появляются до модификации креатинина, через 3–6 ч после начала почечного поражения [12].

При тяжелой термической травме цистатин С и липокалин могут быть применимы в качестве ранних маркеров доклинического повреждения почек.

**Выводы.** У больных с термическими ожогами кожи в сыворотке крови увеличивается уровень липокалина, цистатина С во все периоды ожоговой болезни. Максимальное увеличение данных показателей зарегистрировано в период шока. Имеются корреляционные взаимосвязи концентрацией указанных белков с уровнем диуреза и скорости клубочковой фильтрации. Липокалин и циститин С следует рассматривать в качестве ранних биомаркеров острого повреждения почек у больных с

термическими ожогами кожи.

#### **Финансирование.**

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

#### **Сведения о конфликте интересов.**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов.**

Коновалова А.А. – 60% (анализ литературы по теме исследования, сбор данных, написание текста научной статьи, анализ и интерпретация данных, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Цепелев В.Л. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, научное и техническое редактирование, окончательное утверждение для публикации).

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

3.3.3. – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Chen B., Zhao J., Zhang Z. et al. Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*.2020. Aug.46 (5).1100–1106. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.018. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31839503.
2. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. ГЭОТАР-Медия. 2020. 561–633.
3. Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Терешков П.П., Казанцева Л.С. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа а/h1n1. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021.3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-pochechnoe-povrezhdenie-u-bolnyh-pnevmoniyami-na-fone-grippa-a-h1n1> (дата обращения: 20.08.2024).
4. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K. Management and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review. *Journal of Burn Care & Research*.2024. 45 (2). 323–337.
5. Desai R.J., Kazarov C.L., Wong A., Kane-Gill S.L. Kidney Damage and Stress Biomarkers for Early Identification of Drug-Induced Kidney Injury: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2022. Aug. 45 (8). 839–852. doi: 10.1007/s40264-022-01202-2. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35831683.
6. Berezin A.E., Berezina T.A., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Berezin A.A. An overview of circulating and urinary biomarkers capable of predicting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024. Jul. 24 (7). 627-647. doi: 10.1080/14737159.2024.2379355. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007888.
7. Asakage A., Ishihara S., Boutin L. et al. Predictive Performance of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Liver Type Fatty Acid Binding Protein, and Cystatin C for Acute Kidney Injury and Mortality in Severely Ill Patients. *Ann Lab Med*. 2024 Mar 1.44 (2). 144–154. doi: 10.3343/alm.2023.0083. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37749888; PMCID: PMC10628750.
8. Rigalleau V., Beauvieux M.C., Le Moigne F. et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab*. 2008. Nov. 34 (5). 9–482. doi: 10.1016/j.diabet.2008.03.004. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18703370.
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 1. 140–150. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140.
10. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 2. 169–176. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_2\_169.
11. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci*. 2023. 24. 10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
12. Niculae A., Peride I., Tiglis M. et al. Burn-Induced Acute Kidney Injury—Two-Lane Road: From Molecular to Clinical Aspects. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23. 8712. <https://doi.org/10.3390/ijms23158712>.

**Referencer:**

1. Chen B., Zhao J., Zhang Z. et al. Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*.2020. Aug.46 (5).1100–1106. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.018. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31839503.
2. Shilova E.M., Smirnova A.V., Kozlovskaya N.L. *Nephrology*. GEOTAR-Media 2020. 561–633.
3. Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S. Acute renal injury in patients with pneumonia against the background of influenza a/h1n1. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021.3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-pochechnoe-povrezhdenie-u-bolnyh-pnevmoniyami-na-fone-grippa-a-h1n1> (date of application: 08/20/2024).
4. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K. Management and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review. *Journal of Burn Care & Research*.2024. 45 (2). 323–337.
5. Desai R.J., Kazarov C.L., Wong A., Kane-Gill S.L. Kidney Damage and Stress Biomarkers for Early Identification of Drug-Induced Kidney Injury: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2022. Aug. 45 (8). 839–852. doi: 10.1007/s40264-022-01202-2. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35831683.
6. Berezin A.E., Berezina T.A., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Berezin A.A. An overview of circulating and urinary biomarkers capable of predicting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024. Jul. 24 (7). 627–647. doi: 10.1080/14737159.2024.2379355. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007888.
7. Asakage A., Ishihara S., Boutin L. et al. Predictive Performance of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Liver Type Fatty Acid Binding Protein, and Cystatin C for Acute Kidney Injury and Mortality in Severely Ill Patients. *Ann Lab Med*. 2024 Mar 1.44 (2). 144–154. doi: 10.3343/alm.2023.0083. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37749888; PMCID: PMC10628750.
8. Rigalleau V., Beauvieux M.C., Le Moigne F. et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab*. 2008. Nov. 34 (5). 9–482. doi: 10.1016/j.diabet.2008.03.004. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18703370.
9. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikalsky medical Bulletin*. 2020. 1. 140-150. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140.
10. Mudrov V.A. Algorithms for correlation analysis of data in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikalsky medical Bulletin*. 2020. 2. 169–176. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_2\_169.
11. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci*. 2023. 24. 10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
12. Niculae A., Peride I., Tiglis M. et al. Burn-Induced Acute Kidney Injury—Two-Lane Road: From Molecular to Clinical Aspects. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23. 8712. <https://doi.org/10.3390/ijms23158712>.

***Информация об авторах:***

**1. Коновалова Алина Анатольевна**, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии; e-mail: [kuzmina-aa@mail.ru](mailto:kuzmina-aa@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2565-0359>.

**2. Цепелев Виктор Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии; e-mail: [viktorcepelev@mail.ru](mailto:viktorcepelev@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>.

***Information about the authors:***

**1. Konovalova A.A.**, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery with a course in Pediatric Surgery; e-mail: [kuzmina-aa@mail.ru](mailto:kuzmina-aa@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2565-0359>.

**2. Tsepelev V.L.**, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with the Course of Pediatric Surgery; e-mail: [viktorcepelev@mail.ru](mailto:viktorcepelev@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>.

***Информация:***

Дата опубликования 29.11.2024.

**<sup>1</sup>Курмангулов А.А., <sup>1</sup>Брынза Н.С., <sup>2</sup>Шинкарева Н.В., <sup>3</sup>Совина В.А.  
КАРТИРОВАНИЕ ПОТОКА СОЗДАНИЯ ЦЕННОСТИ ПРОЦЕССА ОБСЛУЖИВАНИЯ  
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ**

**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54**

**<sup>2</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени  
Н.А. Семашко, Российская Федерация, 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1;**

**<sup>3</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Красноярская межрайонная поликлиника № 5», 660043,  
г. Красноярск, ул. Дмитрия Мартынова, д. 28**

**Резюме.** В статье представлены результаты эмпирического исследования по изучению особенностей материального и информационного потоков процесса обслуживания диагностического медицинского оборудования. Установлена недостаточная количественная и качественная эффективность процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание. Карта текущего состояния позволила выявить все непроизводительные действия и операции в потоке создания ценности. Проведенный анализ определил уровень, период и условия возникновения каждой проблемы, ее локализацию, а также объем информации, достаточный по глубине и полноте для принятия управленческого решения и разработки плана улучшения.

**Ключевые слова:** медицинское оборудование, обслуживание оборудования, медицинская организация, бережливое производство, техническое обслуживание, ресурсосберегающие технологии

**<sup>1</sup>Kurmangulov A.A., <sup>1</sup>Brynza N.S., <sup>2</sup>Shinkareva N.V., <sup>3</sup>Sovina V.A.  
MAPPING THE VALUE STREAM OF THE DIAGNOSTIC MEDICAL EQUIPMENT  
MAINTENANCE PROCESS**

**<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya Street, Tyumen, 625023;**

**<sup>2</sup>National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Russian Federation,  
105064, Moscow, st. Vorontsovo field, 12, building 1;**

**<sup>3</sup>Regional state budgetary healthcare institution “Krasnoyarsk Interdistrict Polyclinic No 5”,  
660043, Krasnoyarsk, st. Dmitry Martynov, 28**

**Abstract.** The article presents the results of an empirical study on the characteristics of the material and information flows of the process of servicing diagnostic medical equipment. The insufficient quantitative and qualitative efficiency of the process of identifying malfunctions of medical equipment and creating a request for its service has been established. The current state map allowed us to identify all unproductive activities and operations in the value stream. The analysis determined the level, period and conditions of occurrence of each problem, its localization, as well as the amount of information sufficient in depth and completeness to make a management decision and develop an improvement plan.

**Keywords:** medical equipment, equipment maintenance, medical organization, lean manufacturing, maintenance, resource-saving technologies

Различное специализированное оборудование помогает медицинским специалистам получать достоверные данные о состоянии человека и принимать верные решения по его лечению [1–3]. Более того, дифференциальная диагностика большинства заболеваний на современном этапе развития медицины полностью строится на специальных лабораторных и инструментальных методах исследования, которые, в свою очередь, проводятся на различном медицинском оборудовании [4–6]. Для обеспечения надежной работы медицинского оборудования необходимо уделять достаточное внимание его обслуживанию.

Однако даже регулярные технические проверки, своевременные ремонты и обновления программного обеспечения не защищают полностью от риска поломки (остановки) медицинского оборудования [7–9].

Внедрение методов бережливого производства является неотъемлемой частью стратегии повышения эффективности использования медицинского оборудования [10]. Один из таких методов – всеобщее обслуживание оборудования (в англ. – Total Productive Maintenance, TPM) – позволяет предупредить и устранить потери, связанные с его эксплуатацией [11, 12]. Но внедрение данного метода невозможно без базового понимания процесса выявления неисправностей, выстроенного в конкретной медицинской организации [13]. Анализ особенностей текущего состояния процесса в теории бережливого производства предполагает картирование потока создания ценности.

**Цель:** на основании картирования потока создания ценности провести количественный и качественный анализ текущего состояния процесса выявления неисправности диагностического медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание на примере отдельной медицинской организации поликлинического профиля.

**Материалы и методы.** Базой исследования стала медицинская организация, оказывающая первичную медико-санитарную помощь. Объект исследования – процесс выявления неисправности диагностического (лабораторного, рентгенологического, эндоскопического, ультразвукового, функционального и др.) медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание, предмет исследования – его количественные и качественные характеристики. В ходе исследования был проведен хронометраж рабочего времени врачей и медицинских сестер; интервьюирование главной медицинской сестры и специалистов, работающих на оборудовании; наблюдение за работой специалистов и оборудования; изучение журналов технического обслуживания оборудования, контрактов по ремонту и техническому обслуживанию медицинского оборудования за 2021–2023 годы. Картирование потока создания ценности строилось с использованием нотации BPMN 2.0. Количественные данные представлены средним арифметическим и стандартным отклонением. Относительные величины представлены экстенсивными показателями и показателями соотношения.

**Результаты и их обсуждение.** Суммарно общий коэффициент эффективности процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание составил 13,2%, условный коэффициент эффективности процесса – 27,4%. В структуре затрат времени преобладали потери второго рода – 48,7%. Коэффициент вариации общего времени протекания процесса оказался равным 39,7%, что косвенно свидетельствует об отсутствии стандартизации процесса и большой дифференциации его эффективности в зависимости от различных внешних и внутренних факторов. Текущее состояние процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание представлено на рисунке 1.

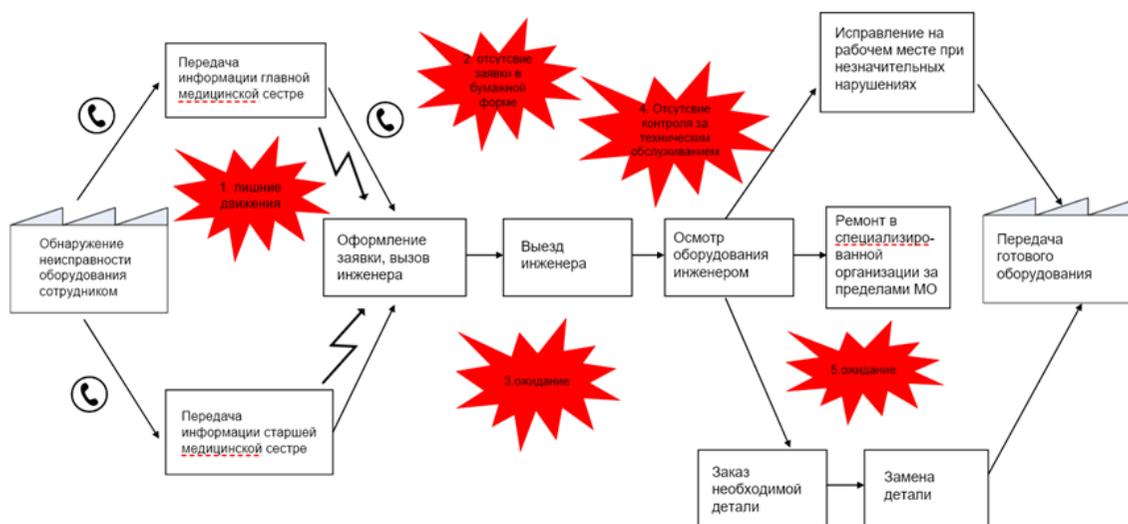


Рисунок 1. Карта потока создания ценности процесса выявления неисправности оборудования и создания заявки; материальный поток, текущее состояние

При обнаружении поломки/остановки оборудования на рабочем месте сотрудник по телефону или лично передает информацию старшей медицинской сестре (в 66% анализируемых случаев) или главной медицинской сестре (в 30% анализируемых случаев), которые, в свою очередь, оставляют электронную заявку (в 57% анализируемых случаев) в группе одного из популярных мессенджеров, в которой состоят и инженеры по техническому обслуживанию, или звонят напрямую инженеру по техническому обслуживанию и оставляют заявку по телефону (в 43% анализируемых случаев). В обоих описываемых вариантах отсутствует документированное оформление заявки, а также фиксация в каком-либо месте факта появления такой необходимости. В данном случае выявляется проблема лишних движений, так как нет конкретно утвержденного сотрудника, кому необходимо передавать информацию о неисправности. Также была определена проблема транзакционных издержек: отсутствие установленной формы создания заявки и отсутствие бумажного подтверждения заявки.

При поступлении заявки инженеры приезжают в медицинскую организацию в течение одного рабочего дня в 78% анализируемых случаев согласно заключенному контракту на техническое обслуживание между медицинской организацией и специализированной организацией по техническому обслуживанию. В 95% случаев ожидания более одного рабочего дня период ожидания составляет до двух дней.

Осмотр инженером медицинского оборудования в среднем занимает  $33 \pm 7$  мин. В результате осмотра инженер по техническому обслуживанию принимает одно из трех возможных решений.

Первое решение – при незначительных нарушениях ремонт (устранение неисправностей) осуществляется на рабочем месте по принципу «здесь и сейчас» – в 57% анализируемых случаев. Ставится отметка в журнале технического обслуживания, а также подпись инженера. Период ремонта (устранения неисправностей) составляет один рабочий день. Средний коэффициент производственной нагрузки лабораторного оборудования при таком сценарии решения возникающих проблем составил 16,8%, рентгенологического оборудования – 13,4%, эндоскопического оборудования – 18,3%, ультразвукового оборудования – 25,8%, функционального оборудования – 11,8%.

Второе решение – в случае необходимости замены детали, отсутствующей у инженера в момент диагностики – период ремонта (устранения неисправностей) увеличивается более чем на один день в 28% анализируемых случаев. Если деталь входит в список предусмотренных для замены деталей, включенных в договор на техническое обслуживание, то инженер производит замену в течение одного дня, при том общий период ремонта (устранения неисправностей) составляет два рабочих дня. Если необходима замена детали, не входящей в договор на техническое обслуживание, инженер самостоятельно ее заказывает за счет средств заказчика, и время ожидания может увеличиться от 1 до 6 месяцев. Медицинское оборудование на протяжении всего периода ремонта (устранения неисправностей) находится в пределах медицинской организации. По такому сценарию в 2022 году был проведен ремонт рентгеновского аппарата «Siemens Axtiom Iconos R 200» с заменой запасных частей. Срок оказания услуг по договору был определен в 3 месяца, но восстановить рентгеновский аппарат получилось быстрее – в течение 1,5 месяцев. Средний коэффициент производственной нагрузки лабораторного оборудования при таком сценарии решения возникающих проблем составил 11,6%, рентгенологического оборудования – 8,9%, эндоскопического оборудования – 4,7%, ультразвукового оборудования – 15,9%, функционального оборудования – 5,2%.

Третье решение – в случае серьезной поломки, требующей ремонта (устранения неисправностей) в специализированной профильной службе, оборудование из медицинской организации транспортируется силами исполнителя для дальнейшего ремонта (устранения неисправностей) в профильную службу, имеющую лицензию на осуществление данной деятельности – в 15% анализируемых случаев. Время ожидания ремонта (устранения неисправностей) составляет до нескольких месяцев. По такому сценарию в 2023 году был проведен ремонт видеогастроскопа EG-250WR5 по месту нахождения исполнителя в течение 180 календарных дней с даты заключения договора. В данном случае составлялся дополнительный договор оказания услуг между заказчиком и исполнителем. Согласно условиям договора цена включала в себя стоимость всех подлежащих оказанию услуг, в том числе транспортных услуг. После доставки заказанной детали инженер по техническому обслуживанию производит замену, делая отметку в журнале на техническое обслуживание согласно договору. Средний коэффициент

производственной нагрузки лабораторного оборудования при таком сценарии решения возникающих проблем составил 7,6%, рентгенологического оборудования – 4,8%, эндоскопического оборудования – 1,8%, ультразвукового оборудования – 4,1%, функционального оборудования – 3,5%.

Во всех трех вариантах решения принимает работу и подписывает акт выполненных работ главная медицинская сестра, а в случае отсутствия главной медицинской сестры – замещающее ее лицо.

Таким образом, в ходе картирования потока создания ценности текущего состояния процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание в медицинской организации был выявлен ряд проблем (таблица 1). На каждую проблему было предложено одно или несколько решений и возможное ответственное лицо. С целью проведения качественного анализа предлагаемых решений каждое мероприятие было экспертно ранжировано согласно матрице приоритизации по трем позициям – необходимые управленческие решения (O) (0–5 баллов), требуемые финансовые ресурсы (F) (0–5 баллов) и временные ресурсы (T) (0–5 баллов), а также рассчитано суммарные значения матрицы (S) (0–15 баллов).

Таблица 1.

Матрица приоритизации предлагаемых решений проблем процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание

№	Проблема	Решение	Ответственное лицо	Матрица приоритизации			
				O	F	T	S
1	Журнал на техническое обслуживание заполняется не полностью (отсутствие ежемесячной записи о проведении технического обслуживания, отсутствие подписи сотрудника, принявшего работу)	Контроль приезда инженера ежемесячно (согласно договору на техническое обслуживание)	Старшая медицинская сестра / главная медицинская сестра	4	0	2	6
		Контроль над ведением журнала сотрудником, принимающим работу инженера		4	0	1	5
		Разработка электронного журнала на техническое обслуживание		4	1	2	7
2	Отсутствие детального описания выполненной работы инженером в журнале технического обслуживания (согласно контракту, исполнитель обязан вести журналы технического обслуживания с указанием даты и перечня оказываемых услуг)	Контроль за ведением журнала, проверка записи	Сотрудник, принимающий работу инженера; старшая медицинская сестра / главная медицинская сестра	4	0	1	5
		Указание в трудовом договоре сотрудников, принимающих работу инженеров, обязанность проверки работы		3	0	1	4
3	Отсутствие записи внепланового выезда инженера при незначительных нарушениях/ медленной работы оборудования	Фиксация всех случаев вызова инженера	Главная медицинская сестра	3	0	1	4
		Запись всех изменений, сбоев в работе оборудования		3	0	2	5

4	Простой оборудования (по причине поломки/ дефекта/ остановки)	Анализ истории поломок, остановок оборудования за все годы	Главный врач; старшая / главная медицинская сестра; штатный инженер	4	0	3	7
		Оценка процента износа всего оборудования		2	0	2	4
		Включение в штат инженера по обслуживанию оборудования		4	5	2	11
		Фиксация всех неисправностей, сбой операционной системы, остановок		3	1	3	7
		Составление графика планово-предупредительных работ		4	0	3	7
		Внедрение системы текущего обслуживания оборудования		5	4	5	14
		Разработка стандартных операционных процедур		4	0	3	7
		Разработка чек-листа периодического осмотра медицинского оборудования		3	0	3	6
		Формирование и реализация программы обучения персонала инструментам и методам бережливого производства		3	4	5	12

Проведенная приоритизация решений проблем позволила установить, что наименее ресурсозатратными мероприятиями для изменения текущего состояния процесса являются следующие: указание в трудовом договоре сотрудников, принимающих работу инженеров, обязанности проверки работы, фиксации всех случаев вызова инженера и оценки процента износа всего оборудования. Наиболее ресурсозатратными мероприятиями для изменения текущего состояния процесса являются следующие: внедрение системы текущего обслуживания оборудования, включение в штат инженера по обслуживанию оборудования, а также формирование и реализация программы обучения персонала инструментам и методам бережливого производства.

К ограничениям настоящего исследования относится использование в качестве базы исследования одной медицинской организации. Оценка проводилась в течение одного календарного года, и по дизайну исследование не относилось к одномоментным. Часть данных была получена путем проведения опроса сотрудников медицинской организации, что могло сказаться на точности и объективности составления карты потока создания ценности. Формирование матрицы приоритизации основывалось на средних консолидированных оценках авторов работы, что, в некоторой степени, является субъективным анализом, который, однако, не противоречит общей методологии проведения экспертных исследований в области организации здравоохранения.

Перспективным направлением дальнейшего развития настоящего исследования может стать создание карты потока создания ценности целевого состояния в процессе выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание, и создание для организаторов здравоохранения визуального справочника-навигатора по актуальному нормативно-правовому регулированию данной области. Также актуальным представляется формирование системы стандартизации данного процесса в конкретной медицинской организации на основе полученных количественных и качественных показателей процесса.

**Заключение.** Благодаря построенной карте потока создания ценности установлена недостаточная эффективность выстроенной в медицинской организации системы обслуживания диагностического медицинского оборудования. Визуализировав проблемные места, карта текущего состояния позволила выявить все непроизводительные действия и операции в потоке создания ценности. Проведенный анализ определил уровень, период и условия возникновения каждой проблемы, ее локализацию, а также объем информации, достаточный по глубине и полноте для принятия управленческого решения и разработки плана улучшения. Наиболее ресурсозатратными мероприятиями для изменения текущего состояния

процесса выявления неисправности медицинского оборудования и создания заявки на его обслуживание являются внедрение системы текущего обслуживания оборудования, включение в штат медицинской организации инженера по обслуживанию оборудования, а также формирование и реализация программы обучения персонала инструментам и методам бережливого производства. Наиболее эффективным с точки зрения производственной нагрузки является ремонт (устранение неисправностей) медицинского, в том числе лабораторного, оборудования на рабочем месте по принципу «здесь и сейчас».

#### ***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.***

Курмангулов А.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Совина В.А. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика;

3.2.3. – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза.

#### **Список литературы**

1. Калинин Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Серкин М.А. Показатели вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка. Казанский медицинский журнал. 2024. 105 (1). 5–13. doi: 10.17816/KMJ109072.
2. Евенко А.Ю., Фролова О.И., Курмангулов А.А., Медведева И.В. Структурно-функциональное состояние общих сонных артерий при ревматоидном артрите без кардиоваскулярной патологии. Современные проблемы науки и образования. 2017. 6. 61.
3. Исакова Д.Н., Дороднева Е.Ф., Белокрылова Л.В. и др. Роль факторов питания в формировании кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 2 типа. Вопросы питания. 2021. 90 (5 (537)). 104-114. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-104-114.
4. Власова С.А., Азисова Э.М., Исакова Д.Н., Курмангулов А.А. Сложности диагностики нарушений углеводного обмена в условиях первичного звена здравоохранения / // Медицинская наука и образование Урала. 2020. 21 (2 (102)). 87–90. doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90.
5. Курмангулов А.А., Вахромеева К.А., Дороднева Е.Ф. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме. Современные проблемы науки и образования. 2016. 2. 26.
6. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом. Медицинская наука и образование Урала. 2015. 16 (1(81)). 119–122.
7. Зуенкова Ю. Жизненный цикл оборудования в медорганизации: этапы, аудит, состояние. Здравоохранение. 2017. 4. 86–93.
8. Романова Е.Н., Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Андреева Е.В. Инструменты бережливого производства для устранения потерь в системе здравоохранения. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 2. 53-63. doi: 10.52485/19986173\_2022\_2\_53.
9. Казаков П.А. Всеобщий уход за оборудованием как элемент системы управления качеством. Инновационные, информационные и коммуникационные технологии. 2018. 1. 501–504.

10. Левенцов В.А., Левенцов А.Н. Бережливое производство и проблемы его цифровизации. Современные наукоемкие технологии. 2023. 1. 20–25. doi: 10.17513/snt.39493.
11. Савчук С.О. Проблемы внедрения системы всеобщего обслуживания оборудования (TPM). Евразийский научный журнал. 2017. 5. 199–201.
12. Оховат М.А., Ариффин М.К.А.М., Нехзати Т., Хоссейни С.А. Модель предприятия мирового класса: интеграция инструментов качества. Методы менеджмента качества. 2023. 1. 20–27.
13. Горбунов В.В., Аксенова Т.А., Калинин Т.В. и др. Инструментальная диагностика в клинике внутренних болезней. Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии. 2021. 105.

## References

1. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Serkin M.A. Indicators of heart rate variability and left ventricular deformation parameters in patients with hypertension in combination with left ventricular diastolic dysfunction. Kazan Medical Journal. 2024. 105 (1). 5–13. doi: 10.17816/KMJ109072. in Russian.
2. Evenko A.Yu., Frolova O.I., Kurmangulov A.A., Medvedeva I.V. Structural and functional state of the common carotid arteries in rheumatoid arthritis without cardiovascular pathology. Modern problems of science and education. 2017. 6. 61. in Russian.
3. Isakova D.N., Dorodneva E.F., Belokrylova L.V. et al. The role of nutritional factors in the formation of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutrition issues. 2021. 90 (5 (537)). 104-114. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-104-114. in Russian.
4. Vlasova S.A., Azisova E.M., Isakova D.N., Kurmangulov A.A. Difficulties in diagnosing carbohydrate metabolism disorders in primary healthcare settings // Medical science and education of the Urals. 2020. 21 (2 (102)). 87–90. doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90. in Russian.
5. Kurmangulov A.A., Vakhromeeva K.A., Dorodneva E.F. Possibilities of non-drug influence on the intestinal microbiota in metabolic syndrome. Modern problems of science and education. 2016. 2. 26. in Russian.
6. Kurmangulov A.A., Dorodneva E.F., Isakova D.N. Features of intestinal digestion in people with metabolic syndrome. Medical science and education of the Urals. 2015. 16 (1 (81)). 119-122. in Russian.
7. Zuenkova Yu. Life cycle of equipment in a medical organization: stages, audit, condition. Healthcare. 2017. 4. 86–93. in Russian.
8. Romanova E.N., Bobrovich V.V., Evstafieva Yu.V., Andreeva E.V. Lean tools for eliminating waste in the healthcare system. Transbaikal Medical Bulletin. 2022. 2. 53-63. doi: 10.52485/19986173\_2022\_2\_53. in Russian.
9. Kazakov P.A. Total care of equipment as an element of the quality management system. Innovative, information and communication technologies. 2018. 1. 501–504. in Russian.
10. Leventsov V.A., Leventsov A.N. Lean manufacturing and problems of its digitalization. Modern high technology. 2023. 1. 20–25. doi: 10.17513/snt.39493. in Russian.
11. Savchuk S.O. Challenges in implementing a Total Equipment Maintenance (TPM) system. Eurasian scientific journal. 2017. 5. 199–201. in Russian.
12. Okhovat M.A., Ariffin M.K.A.M., Nehzati T., Hosseini S.A. World Class Enterprise Model: Integrating Quality Tools. Quality management methods. 2023. 1. 20–27. in Russian.
13. Gorbunov V.V., Aksanova T.A., Kalinkina T.V. et al. Instrumental diagnostics in the clinic of internal diseases. Chita: Editorial and Publishing Center of the Chita State Medical Academy. 2021. 105. in Russian.

## Сведения о каждом авторе:

**1. Курмангулов Альберт Ахметович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения; e-mail: [79091810202@yandex.ru](mailto:79091810202@yandex.ru); ORCID: 0000-0003-0850-3422; SPIN-код: 1443-3497; AuthorID (РИНЦ): 769148; ResearcherID: AAT-3573-2020; AuthorID (Scopus): 57190403989.

**2. Брынза Наталья Семеновна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; e-mail: [brynzans@tyumsmu.ru](mailto:brynzans@tyumsmu.ru); ORCID: 0000-0001-5985-1780; SPIN-код: 8404-2042.

**3. Шинкарева Наталья Владимировна**, младший научный сотрудник; e-mail: [natalya.shinkareva@gmail.com](mailto:natalya.shinkareva@gmail.com); ORCID: 0000-0002-3648-9181; SPIN-код: 7356-3237.

**4. Совина Валентина Алексеевна**, заместитель главного врача по ОМП; e-mail: [omrkrasmp5@mail.ru](mailto:omrkrasmp5@mail.ru); ORCID: 0009-0001-6072-4073; ResearcherID: KWU-3758-2024.

***Information about the authors:***

**1. Kurmangulov A.A.**, Ph.D., Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Health Care; e-mail: [79091810202@yandex.ru](mailto:79091810202@yandex.ru); ORCID: 0000-0003-0850-3422; SPIN-код: 1443-3497; AuthorID (РИНЦ): 769148; ResearcherID: AAT-3573-2020; AuthorID (Scopus): 57190403989.

**2. Brynza N.S.**, Ph.D., professor, public health and healthcare department; e-mail: [brynzans@tyumsmu.ru](mailto:brynzans@tyumsmu.ru); ORCID: 0000-0001-5985-1780; SPIN-код: 8404-2042.

**3. Shinkareva N.V.**, junior researcher; e-mail: [natalya.shinkareva@gmail.com](mailto:natalya.shinkareva@gmail.com); ORCID: 0000-0002-3648-9181; SPIN-код: 7356-3237.

**4. Sovina V.A.**, Deputy Chief Physician for Medical Care; e-mail: [omrkrasmp5@mail.ru](mailto:omrkrasmp5@mail.ru); ORCID: 0009-0001-6072-4073; ResearcherID: KWU-3758-2024.

***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

<sup>1,2</sup>Лобанова А.Н., <sup>1</sup>Петрова М.М., <sup>1</sup>Харьков Е.И., <sup>1,2</sup>Цибульская Н.Ю.  
**ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ  
 МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ  
 С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
 "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора  
 В.Ф. Войно-Ясенецкого", Российская Федерация, 660022,  
 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
 "Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени  
 Н. С. Карповича", Российская Федерация, 660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17

**Цель исследования:** провести анализ временных интервалов оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме на разных этапах оказания помощи.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 189 пациентов обоих полов, госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКС<sub>снST</sub>), сформировано 3 возрастные группы согласно критериям ВОЗ: 1 группа (до 59 лет) – 72 пациента, 2 группа (60–75 лет) – 69 пациентов и 3 группа (старше 76 лет) – 48 пациентов. Проведен анализ временных интервалов оказания помощи на разных этапах, проведено сравнение интервалов в группе мужчин и женщин, и в разных возрастных группах.

**Результаты.** Временной интервал от первого медицинского контакта (ПМК) до госпитализации в центр чрескожного вмешательства (цЧКВ) составил 33 минуты, интервал от ПМК до начала ЧКВ составил 90 минут, что соответствует стандартам оказания помощи. Среднее время обращения за медицинской помощью от начала симптомов в нашем исследовании составило  $191,65 \pm 142,49$  мин. Гендерных различий при обращении за медицинской помощью выявлено не было. Более молодые пациенты (группа до 60 лет) обращалась за помощью достоверно раньше от начала симптомов, чем более возрастные пациенты, что связано, вероятно, с более стертой клинической картиной у возрастных пациентов.

**Выводы.** Основное увеличение времени происходит на этапе «симптом-ПМК», что является основной проблемой. Этот показатель зависит от осведомленности населения о симптомах и опасности ОКС. Для улучшения данного показателя необходимо проводить просветительскую работу. Результатом этой деятельности должны быть более раннее распознавание симптомов ОКС больными и сокращение времени от начала симптомов до вызова СМП.

**Ключевые слова:** временной интервал, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, первичный медицинский контакт

<sup>1,2</sup>Lobanova A.N., <sup>1</sup>Petrova M.M., <sup>1</sup>Harkov E.I., <sup>1,2</sup>Tsibulskaya N.U.  
**TIME INTERVALS AT DIFFERENT STAGES OF MEDICAL CARE IN ACUTE  
 CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION ON THE ECG**

<sup>1</sup>Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation;

<sup>2</sup>N. S. Karpovich Krasnoyarsk Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, 660062, Russian Federation

**Objective:** to analyze the time intervals of medical care for patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation on an electrocardiogram at different stages of care.

**Materials and methods.** The study included 189 patients of both genders hospitalized with a diagnosis of

*acute coronary syndrome with ST-segment elevation, 3 age groups were formed, according to WHO criteria: 1 group (up to 59 years old) – 72 patients, 2 group (60–75 years old) – 69 patients and 3 group (over 76 years old) – 48 patients. The analysis of the time intervals of care at different stages was carried out, the intervals were compared in the group of men and women, as well as in different age groups.*

**Results.** *The time interval from PMC to hospitalization in cPCI was 33 minutes, the interval from PMC to the start of PCI was 90 minutes, which corresponds to the standards of care. The median time to seek care from the onset of symptoms in our study was  $191,65 \pm 142,49$  min. No gender differences were identified in seeking care. Younger patients (group under 60 years) sought care reliably earlier from the onset of symptoms than older patients, which is probably due to a more erased clinical picture in older patients.*

**Conclusion.** *The main delay occurs at the symptom-PMC stage, which is the main problem. This indicator depends on the awareness of the population about the symptoms and danger of ACS. To improve this indicator, it is necessary to carry out educational work. The result of this activity should be an earlier recognition of ACS symptoms by patients and a reduction in the time from the onset of symptoms to the call of the NSR.*

**Keywords:** *time interval, ST-elevation acute coronary syndrome, primary medical contact*

Болезни систем кровообращения остаются лидерами среди причин смертности в Российской Федерации. Ишемическая болезнь сердца и ее острая форма – инфаркт миокарда (ИМ) вносят основной вклад в структуру смертности от БСК [1].

В последнее десятилетие отмечается позитивная тенденция в уменьшении смертности от ИМ, так в 2018 г. этот показатель составил 38,8 на 100 тыс. населения, тогда как в 2022 г. – 34,2 на 100 тыс. [1]. Своевременность оказания качественной медицинской помощи является одной из ключевых составляющих успешного лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Быстрейшая доставка больного в специализированное учреждение и проведение реперфузионной терапии возможно только при условии четкой организации маршрутизации больных. Для достижения этих целей разработаны клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи. Немаловажную роль в успешном лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) играет сокращение времени обращения за медицинской помощью, что может достигаться путем улучшения осведомленности населения о сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Цель исследования:** оценить временные интервалы оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ на догоспитальном и госпитальном этапах.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось по протоколу международного регистра The ESC ACS STEMI (регистр ОКС с подъемом сегмента ST). Заполнение базы данных регистра проводилось онлайн. Набор материала проводился в условиях КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича. В исследование было включено 189 пациентов обоих полов, госпитализированных в КМК БСМП им. Н.С. Карповича с диагнозом ОКСпST. Средний возраст пациентов составил 65,0 [54,0; 76,0] лет. Проведена оценка временных параметров оказания помощи, таких как время от появления симптомов до первого медицинского контакта (ПМК), время доставки пациента в ЧКВ-центр, время от ПМК до начала чрескожного коронарного вмешательства. Проведено сравнение этих параметров в группе мужчин и женщин, а также в разных возрастных группах. Для этого было выделено 3 возрастных группы в соответствии с критериями ВОЗ (1 группа – 18–59 лет, 2 группа – 60–75 лет, 3 группа – старше 76 лет). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics. Для количественных параметров определялось среднее значение (M) и медиана (Me).

**Результаты и обсуждение.** Первый временной интервал, который был изучен – это время от начала симптомов до первого медицинского контакта (ПМК). Медиана этого интервала составила 150 минут [90; 240]. На рисунке 1 мы видим, что более половины пациентов (57,2%) обратились за помощью через 2 часа и более после начала болевого синдрома. По данным регистра ЛИС от 2010 г., треть пациентов обращалась за медицинской помощью спустя 1 час и более после возникновения симптомов [2]. В более позднем регистре РЕКОРД-3 (2015 г.) медиана времени обращения за медицинской помощью составила 204 минуты [3]. По данным современного регистра РЕГИОН-НМ, в который было включено

10 884 пациентов, медиана временного интервала «симптом-первый медицинский контакт» составила 120 мин. [4]. Мы видим, что наблюдается позитивная тенденция в уменьшении задержки на догоспитальном этапе со стороны пациентов.

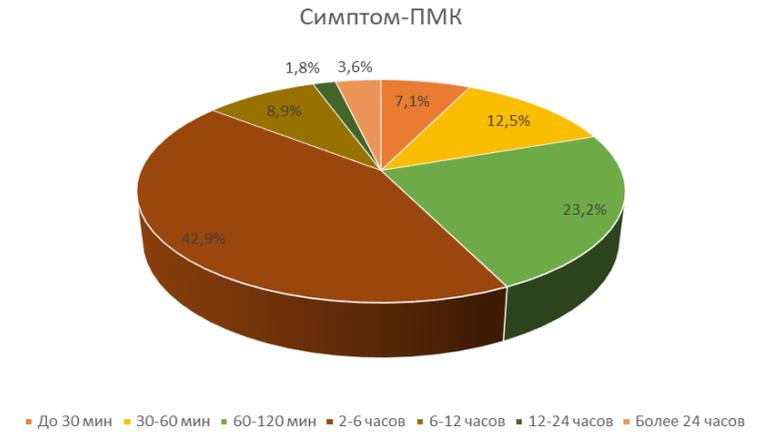


Рисунок 1. Временной интервал "Симптом-ПМК"

Исследование было выполнено в рамках международного регистра STEMI, в связи с чем мы смогли провести сравнение основных временных интервалов оказания помощи на догоспитальном и госпитальном этапе. В базу данных регистра было внесено 11 462 пациентов. Среднее время обращения за медицинской помощью от начала симптомов в нашем исследовании составило  $191,65 \pm 142,49$  мин. По данным регистра, этот же временной интервал составил  $221,6 \pm 460,6$  мин. В сравнении с остальными центрами Восточной Европы, где среднее время составило  $257,3 \pm 486,7$  мин. [5], мы видим, что пациенты в нашем исследовании обращались за медицинской помощью раньше.

Выполнено сравнение данного временного интервала между мужчинами и женщинами. Достоверных различий выявлено не было (рис. 2). Наши результаты подтверждаются в регистре РЕКОРД-3, в котором также не было достоверных различий по данному интервалу в зависимости от пола [6].

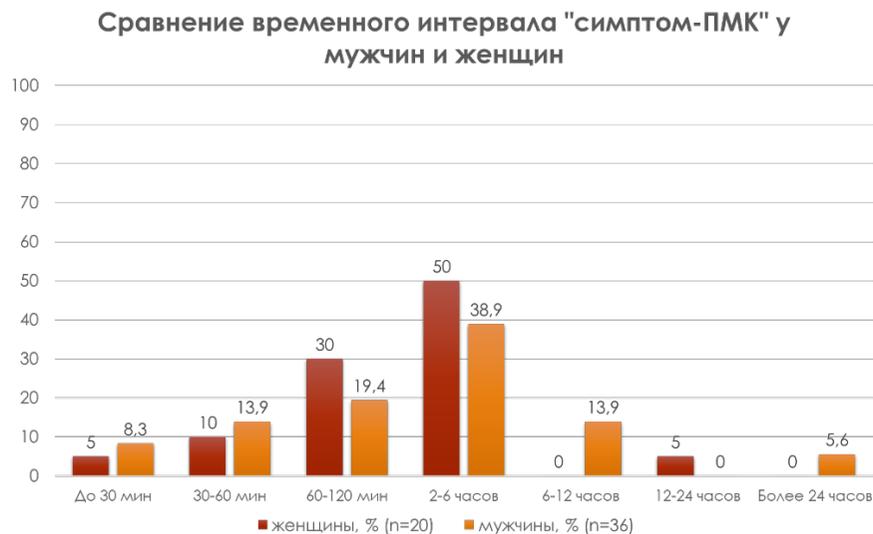


Рисунок 2. Сравнение временного интервала "симптом-ПМК" у мужчин и женщин

Проведен анализ временного интервала «симптом-ПМК» в разных возрастных группах. Были получены достоверные различия. Более молодые пациенты (группа от 18 до 59 лет) при возникновении симптомов обращались за медицинской помощью достоверно раньше, чем группа более возрастных пациентов (группа 2 и группа 3) (рис.3).

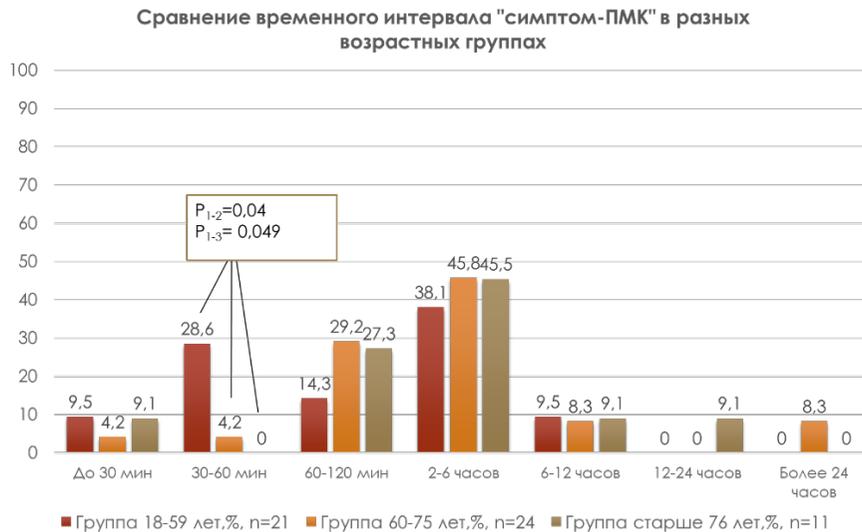


Рисунок 3. Сравнение временного интервала "симптом-ПМК" в возрастных группах

Следующий временной интервал, который был изучен – это время от ПМК до госпитализации в центр чрескожных коронарных вмешательств (цЧКВ). Медиана времени транспортировки в первичный цЧКВ составила 33 минуты [28; 40]. Оказание помощи на догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи соответствует существующим стандартам оказания помощи при ОКСпСТ. Более 93% пациентов были доставлены в цЧКВ до 60 мин, а почти половина – в интервале до 30 минут (рис. 4).

Временной интервал "ПМК-госпитализация в цЧКВ"

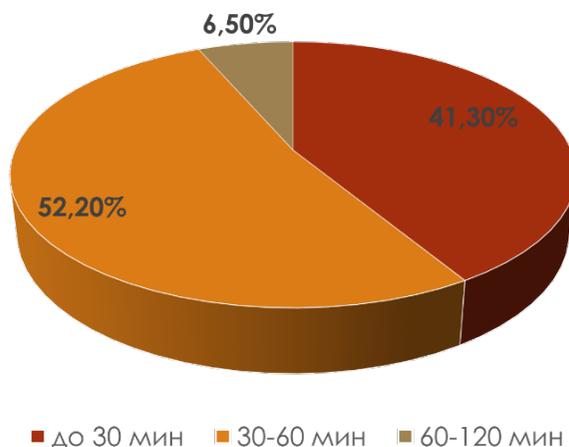


Рисунок 4. Временной интервал «ПМК-Госпитализация в цЧКВ»

Еще один интервал, который мы исследовали – это время от первого медицинского контакта до начала чрескожного коронарного вмешательства. Этот интервал включает в себя доставку пациента в цЧКВ и так называемый интервал «дверь-баллон». Среднее время составило 102,88 (± 51,32) минут, что также соответствует стандартам медицинской помощи. По данным центров Восточной Европы и общим данным регистра, это время составило 197,6 мин. и 195,2 мин. соответственно. В нашем случае не происходит задержек ни на этапе скорой медицинской помощи (СМП), ни на этапе приемного покоя нашего центра. Таких результатов в нашем регионе удалось достичь при помощи ряда преобразований. В рамках регионального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" расширено количество региональных и первичных сосудистых центров (на 2024 г. в г. Красноярск функционирует 5 РСЦ), проводится постоянное дооснащение центров [7].

Постоянное мониторингирование временных показателей при лечении ОКС является основой для

эффективной организации медицинской помощи. Этот вопрос активно изучается в российских и зарубежных исследованиях. В последние годы отмечается сокращение времени от начала симптомов до открытия инфаркт-связывающей артерии, что скорее связано с системными факторами, с разработкой строгих стандартов оказания помощи при острых формах ИБС, а не с улучшением осведомленности населения о симптомах и опасности ОКС. Так, по данным мониторинга ОКС, в России за 2022 г. среднее время от начала симптомов до открытия инфаркт-связывающей артерии составило 232 минуты (по данным нашего исследования – 240 минут) [8]. По данным крупного шведского регистра SWEDENHEART, (2021 г.) временной интервал гораздо меньше – 165 минут [9].

#### **Выводы:**

1. Временной интервал транспортировки пациентов бригадой СМП до ЦЧКВ составляет 33 минуты и полностью соответствует существующим стандартам качества оказания помощи при ОКСпST.
2. Временной интервал «ПМК-пЧКВ» составляет 90 минут и также соответствует стандартам.
3. Основная задержка происходит на этапе «симптом-ПМК», что продолжает оставаться краеугольной проблемой данного вопроса. Этот показатель зависит от осведомленности населения о симптомах и опасности ОКС. Более молодые пациенты (до 60 лет) вызывали бригаду СМП достоверно раньше, чем пациенты более возрастных групп. Этот факт, вероятно, связан с более стертой клинической картиной у возрастных пациентов в сравнении с молодыми.
4. Для улучшения осведомленности населения о сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе остром коронарном синдроме, необходимо проводить просветительские работы, такие как «школы здоровья», создавать информационные порталы, где информация будет отражена в понятной форме. Такие работы возможно проводить в амбулаторной сети, на рабочих местах. Результатом этой деятельности должны быть более раннее распознавание симптомов ОКС больными и сокращение времени от начала симптомов до вызова СМП.

*Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2-13г, одобрена этическим комитетом.*

#### **Участие авторов в исследовании:**

Концепция и дизайн статьи – Харьков Е.И., Петрова М.М., Цибульская Н.Ю.

Сбор и обработка данных – Лобанова А.Н.

Описание материалов и методов – Лобанова А.Н.

Описание результатов исследования – Лобанова А.Н.

Обсуждение результатов и выводов – Лобанова А.Н., Харьков Е.И., Петрова М.М., Цибульская Н.Ю.

Редактирование статьи – Лобанова А.Н., Петрова М.М., Цибульская Н.Ю.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

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

**Материалы статьи соответствуют научным специальностям:**

3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология.

#### **Список литературы:**

1. Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб./ Д 31 Росстат. – М., 2023. – 256 с.
2. Гинзбург М.Л., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8 (2) : 141–8. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-141–148.

3. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016; 4 : 16–24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
4. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Клинико-anamnestические и демографические особенности пациентов с инфарктом миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН–ИМ. Кардиология. 2024; 64 (4) : 3–13. doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2625.
5. Uwe Zeymer, Peter Ludman, Nicolas Danchin, Petr Kala. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2021) 42, 4536–4549. doi:10.1093/eurheartj/ehab342.
6. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”). Российский кардиологический журнал. 2017; (6) : 122–131. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-122-131.
7. Региональная программа красноярского края "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (в ред. Распоряжения Правительства Красноярского края от 27.06.2024 N 540-р).
8. Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Анализ российских национальных показателей реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом в 2022 г. Эндovasкулярная хирургия. 2023; 10 (3): 260–9. DOI: 10.24183/2409-4080-2023-10-3-260-269.
9. SWEDHEART. Annual report 2022. 2023. [Internet] Av. at: https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2022-english-2/viewdocument/3479.

#### References:

1. Demographic yearbook of Russia. 2023: Stat. Sat. /D 31 Rosstat. – М., 2023. – 256 с.
2. Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., et al. The analysis of factors influencing the terms of hospital admission in patients with acute coronary syndrome (according to the LIS study data — Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). Rational Pharmacother. Card. 2012; 8 (2) : 141–8. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-141-148.
3. Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. on behalf of participants RECORD-3 registers. Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”. Characteristics of patients and treatment until discharge during initial hospitalization. Kardiologiya. 2016; 4 : 16–24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
4. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschchenko S.N. et al. Clinical, Anamnestic, and Demographic Characteristics of Patients with Myocardial Infarction in Russian Federation According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction – REGION–ИМ. Kardiologiya. 2024; 64 (4) : 3–13. https://doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2625.
5. Uwe Zeymer, Peter Ludman, Nicolas Danchin, Petr Kala. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2021) 42, 4536–4549. doi:10.1093/eurheartj/ehab342.
6. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in st elevation acute coronary syndrome patients (by the russian registry of acute coronary syndrome “RECORD-3”). Russian Journal of Cardiology. 2017; (6) : 122–131. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-122-131.
7. Regional program of the krasnoyarsk territory "Fight against cardiovascular diseases" (as amended by Order of the Government of the Krasnoyarsk Territory of 27.06.2024 N 540-p).
8. Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Analysis of Russian national indicators of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in 2022. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2023; 10 (3): 260–9 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2023-10-3-260-269.

9. SWEDHEART. Annual report 2022. 2023. [Internet] Av. at: <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2022-english-2/viewdocument/3479>.

***Сведения об авторах:***

- 1. Лобанова Анна Николаевна**, врач-кардиолог; e-mail: [Anochkad@mail.ru](mailto:Anochkad@mail.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5174-2325>.
- 2. Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; e-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>.
- 3. Харьков Евгений Иванович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО; e-mail: [Harkov-50@mail.ru](mailto:Harkov-50@mail.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8208-0926>.
- 4. Цибульская Наталья Юрьевна**, к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО; e-mail: [Solna33@yandex.ru](mailto:Solna33@yandex.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>.

***Author information:***

- 1. Lobanova A.N.**, cardiologist; e-mail: [Anochkad@mail.ru](mailto:Anochkad@mail.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5174-2325>.
- 2. Petrova M.M.**, DM, Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a PE course; e-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>.
- 3. Harkov E.I.**, DM, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a PE Course; e-mail: [Harkov-50@mail.ru](mailto:Harkov-50@mail.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8208-0926>.
- 4. Tsibulskaya N.Yu.**, Ph.D., Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a PE Course; cardiologist; e-mail: [solna33@yandex.ru](mailto:solna33@yandex.ru), ORCID: [0000-0003-0122-0884](http://orcid.org/0000-0003-0122-0884).

***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

Маруева Н.А., Ширшов Ю.А., Шильникова Т.Н., Ма-Ван-дэ А.Ю.  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ  
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

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

**Цель исследования:** изучить эффективность антиэпилептической терапии в достижении ремиссии приступов при отдельных генетических формах эпилепсии в детском возрасте.

**Материалы и методы.** Авторами проведено обследование 240 пациентов с эпилепсией за период с 2019 г. по 2023 г., в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Дети с генетическими формами эпилепсии составили 69 (28,8%) случаев, ремиссия была достигнута у 13 (18,8%) пациентов. Это были дети с отдельными формами генетических эпилепсий в возрасте от 5 до 14 лет (в среднем 10 лет), 7 (53,8%) девочек, 6 (46,2%) мальчиков: с генерализованной формой эпилепсии – 7 (53,8%) пациентов, в том числе 5 (30,8%) случаев детской абсансной эпилепсии; с фокальной формой – 5 (38,5%), все с самокупирующейся эпилепсией с центрально-темпоральными спайками; с неуточненной формой – 1 (7,7%).

**Результаты.** Продолжительность ремиссии составила от 6 месяцев до 7 лет 2 месяцев (в среднем – 3 года 8 месяцев). В стойкой ремиссии (1 год и более) находятся 11 (84,6%) детей, среди них полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия достигнута в 7 (63,6 %) случаях. В остальных случаях была зарегистрирована региональная и диффузная эпилептиформная активность в 3 (75,0%) и 1 (25,0%) случаев соответственно. Ремиссия достигнута в 5 (38,5 %) случаях на фоне приёма леветирацетама, 6 (46,1 %) – вальпроевой кислоты, 1 – карбамазепина (7,7%). Стойкая ремиссия возникла при назначении леветирацетама – 4 (36,3%) пациента, вальпроевой кислоты – 5 (45,4%), карбамазепина – 1 (9%). В стойкой ремиссии после отмены антиэпилептического препарата находится 1 чел. (7,7%).

**Заключение.** Большая часть детей, с отдельными формами генетических эпилепсий на фоне лечения антиэпилептическими препаратами, находится в стойкой ремиссии приступов, более половины наблюдаемых – в полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии. Преимущественно ремиссия приступов возникала при назначении вальпроевой кислоты и леветирацетама, с одинаковой частотой при генерализованной и фокальной формах генетической эпилепсии.

**Ключевые слова:** дети, генетическая эпилепсия, ремиссия приступов, электроэнцефалография, антиэпилептическая терапия

Marueva NA., Shirshov Y.A., Shil'nikova T.N., Ma-Van-de A.Y.  
**ANTIPILEPTIC DRUG EFFICACY IN CERTAIN GENETIC TYPES OF  
CHILDHOOD EPILEPSY**

*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Str., Chita, Russia, 672000.*

**Objective:** we aimed to study antiepileptic drug efficacy in achieving seizure remission in certain genetic types of childhood epilepsy.

**Materials and methods.** The authors studied 240 patients aged from 1 month to 18 years with epilepsy between 2019 and 2023. Children with genetic forms of epilepsy accounted for 69 (28,8%). In this group, remission was achieved in 13 (18,8%) of patients. Among them, there were 13 children (%) with certain forms of genetic epilepsy aged 5 to 4 (average 10 ± years), with 7 (53,8%) being girls and 6 (46,2%) being boys. There were 7 (53,8%) children with generalized epilepsy, including 5 (30,8%) cases of childhood absence epilepsy. 5 (38,5%) patients had focal epilepsy, all of them had self-controlling epilepsy with central temporal

*adhesions. The study included one patient with an unspecified type of epilepsy (7.7%).*

**Results.** *The duration of remission ranged from 6 months to 7 years 2 months (me – 3 years 8 months). 11 children (84,6%) were in stable remission for 1 year or longer. Complete clinical electroencephalographic remission was observed in 7 (53,9%) cases. In other cases, regional and diffuse epileptiform activity was recorded in 3 (75,0%) and 1 (25,0%) case, respectively. Remission was achieved in 5 children (38,5%) who were taking levetiracetam, 6 subjects (46,1%) – valproic acid, 1 person – carbamazepine (7,7%). Persistent remission was registered in 4 children (36,3%) who were prescribed levetiracetam, 5 children (45,4%) taking valproic acid and 1 person (9%) who was administered carbamazepine. 1 person (7,7%) was in stable remission after discontinuation of the antiepileptic drug.*

**Conclusion.** *Most of the children with certain types of genetic epilepsy under the treatment with antiepileptic drugs were in stable seizure remission. More than half of those observed were in a complete clinical electroencephalographic remission. Predominantly, seizure remission occurred with the administration of valproic acid and levetiracetam, with the same frequency in generalized and focal types of genetic epilepsy.*

**Keywords:** *children, genetic epilepsy, seizure remission, electroencephalography, antiepileptic therapy*

**Актуальность.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которое чаще всего встречается у детей в возрасте младше 5 лет – 60 случаев на 100 тыс. населения [1].

Эпилептический синдром у детей можно выявить в 1/3 случаев эпилепсии. Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy – ILAE), эпилептический синдром – это характерный набор клинических и электроэнцефалографических признаков, часто обусловленных специфическими этиологическими факторами (структурными, генетическими, метаболическими, иммунными и инфекционными). Эпилептические синдромы разделены у детей на группы в зависимости от возраста дебюта: с началом в неонатальном периоде и младенчестве (младше 2 лет), с началом в детском возрасте (2–12 лет), с началом в разном возрасте [1].

Среди эпилептических синдромов детского возраста ILAE (2022 г.) чаще встречаются самокупирующиеся фокальные эпилепсии (англ. self-limited focal epilepsies, SeLFE) и генерализованные эпилепсии, которые, как считается, имеют генетическую основу [1, 2]. Отличием детской абсансной эпилепсии (англ. childhood absence epilepsy – CAE) и SeLFE форм от других групп генетической эпилепсии является то, что диагноз устанавливается без молекулярно-генетического подтверждения на основании типичной совокупности клинической картины, результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ) и семейного анамнеза с выявлением родственников со сходными симптомами [1, 3].

Одним из наиболее часто выявляемых генетических эпилептических синдромов детского возраста является CAE, распространенность которой составляет от 1,5 до 12% среди пациентов с эпилепсией. Обычно при лечении CAE отмечается высокая эффективность антиэпилептической терапии и достижение ремиссии приступов в 65% и более [3, 4]. На SeLFE приходится до 25% всех эпилептических синдромов детского возраста. Важную роль в этиологии SeLFE играют генетические факторы. SeLFE развивается у здоровых в остальном детей, без патологии в когнитивной сфере и неврологическом статусе, с прекращением приступов у большинства пациентов к пубертатному периоду [1].

В Забайкальском крае распространенность генетических форм эпилепсии в 2014 г. составила 1,7 (459 чел.) на 1 000 детского населения, в том числе CAE – 0,15 (40 чел.), SeLFE – 0,1 (31 чел.) на 1 000 детского населения. Среди детей с генетическими эпилепсиями ремиссия была достигнута лишь в 26,8 % (30 чел.) случаев [5].

Цель лечения эпилепсии – в достижении стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов с обеспечением дальнейшей профессиональной и социальной адаптации пациентов, сохранение оптимального качества жизни [6]. Согласно данным литературы, достижение ремиссии приступов на фоне рациональной антиэпилептической терапии возможно у 60–70% пациентов с эпилепсией [7]. В настоящее время в России зарегистрировано 23 антиэпилептических препарата

(АЭП) с разными механизмами действия и различным профилем эффективности и безопасности [6]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), «не следует стремиться достичь свободы от приступов ценой серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание» [7]. Это особенно важно при лечении эпилептических синдромов детского возраста с относительно благоприятным прогнозом, таких как САЕ и SeLFE [3, 4]. Поэтому является актуальным изучение эффективности различных АЭП в достижении ремиссии приступов при генетических эпилепсиях в детском возрасте.

**Цель исследования:** изучить эффективность антиэпилептической терапии в достижении ремиссии приступов при отдельных генетических формах эпилепсии в детском возрасте.

**Материалы и методы.** Для ретроспективного исследования в электронной базе отделения консультативной помощи детям диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России и отделения детской реабилитации НУЗ «Академия здоровья» проведен анализ 240 осмотров неврологом-эпилептологом детей с эпилепсией в возрасте от 1 мес/ до 18 лет, за период с 2019 г. по 2023 г. Дети с генетическими формами эпилепсии составили 69 ( $28,8 \pm 2,9\%$ ) случаев, среди них ремиссия была достигнута у 13 ( $18,8 \pm 4,7\%$ ) пациентов. Это были дети с отдельными формами генетических эпилепсий в возрасте от 5 до 14 лет (медиана – 10 лет), 7 ( $53,8 \pm 13,8\%$ ) девочек, 6 ( $46,2 \pm 13,8\%$ ) мальчиков.

Для исследования применяли клинический, эпидемиологический, аналитический, статистический методы. Первичная статистическая обработка проведена программой Microsoft Office Excel 2010. Описательные статистики представлены абсолютными значениями, интенсивными и экстенсивными коэффициентами, для оценки статистической значимости различий двух совокупностей использовали критерий Фишера. Для количественных признаков производили расчет медианы. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Нами проведено исследование гендерных особенностей, возрастного профиля, продолжительности и качества ремиссии приступов и эффективности АЭП в достижении ремиссии приступов при отдельных формах генетической эпилепсии в детском возрасте. При исследовании статистически значимых гендерных отличий не выявлено, соотношение по полу среди девочек и мальчиков составило 1,2 : 1. Большинство пациентов принадлежало к детскому и подростковому возрасту от 5 до 14 лет (медиана – 10 лет).

Ремиссия приступов встречалась незначительно чаще, в 1,4 раза, при генерализованной форме эпилепсии, чем при фокальной – 7 ( $53,8 \pm 13,8\%$ ) и 5 ( $38,5 \pm 13,5\%$ ) случаев соответственно. Среди генерализованных генетических эпилепсий чаще диагностировали САЕ в 5 ( $71,4 \pm 17,1\%$ ) случаях, фокальная форма во всех случаях была представлена SeLFE. Именно эти эпилептические синдромы преобладают в детском возрасте [3, 4].

Генерализованные генетические формы эпилепсии с ремиссией приступов чаще встречались среди девочек, тогда как фокальные, напротив, среди мальчиков. Соотношение по полу между генерализованными и фокальными формами составило 2,5 : 1 и 1 : 2, соответственно, что совпадает с результатами других исследователей [1, 3, 4, 5]. Неуточненная форма генетической эпилепсии выявлена у одного ребёнка (7,7%).

Согласно данным литературы, САЕ и SeLFE обычно имеют благоприятный прогноз с прекращением приступов [1, 3, 4]. Результаты нашего исследования соответствуют имеющимся сведениям. Большая часть детей (11 ( $84,6 \pm 10,0\%$ )) находилась в стойкой ремиссии приступов (медиана – 3 года 8 месяцев). Достижение полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии приступов отмечалось у 7 ( $53,8 \pm 13,8\%$ ) пациентов. В остальных 6 случаях ( $46,2 \pm 13,8\%$ ) регистрировались патологические изменения при записи электроэнцефалограммы, незначительно чаще в виде региональной эпилептиформной активности, чем диффузной – в 3 ( $23,1 \pm 11,7\%$ ) и 1 ( $7,7 \pm 7,4\%$ ) случаях, соответственно. Сохранение активности у детей при САЕ и SeLFE объяснимо, поскольку постепенное уменьшение и полное исчезновение эпилептиформной активности при названных синдромах обычно происходит к 13–16 годам [8].

В настоящее время вальпроевая кислота рекомендована в лечении генерализованных и фокальных приступов у детей с 6 мес. [6] и является АЭП с доказанной высокой эффективностью, однако с рядом

побочных эффектов (например: тромбоцитопения), которые в некоторых ситуациях ограничивают его применение у детей [9]. Поэтому продолжается изучение эффективности и безопасности «новых» АЭП. В этой группе леветирацетам обладает отличным от других АЭП механизмом действия, имеет линейную кинетику, незначительную выраженность лекарственных взаимодействий, что благоприятно отличает его от других АЭП [7]. Однако этот АЭП одобрен в стартовой монотерапии генерализованных приступов у детей лишь с 12 лет, в дополнительной терапии фокальных приступов – с 1 мес. [6, 7]. В нашем исследовании назначение этих двух АЭП, как вальпроевой кислоты, так и леветирацетама, привело к достижению ремиссии приступов практически у равного числа пациентов. Ремиссия возникла при приёме вальпроевой кислоты в 6 ( $46,2 \pm 13,8\%$ ) случаях, леветирацетама – 5 ( $38,5 \pm 13,5\%$ ), и лишь у одного пациента ( $7,7 \pm 7,4\%$ ) на фоне терапии карбамазепином. Сопоставимое распределение числа случаев достижения ремиссии приступов, в зависимости от принимаемого АЭП, отмечалось и среди пациентов со стойкой ремиссией, рисунок 1.

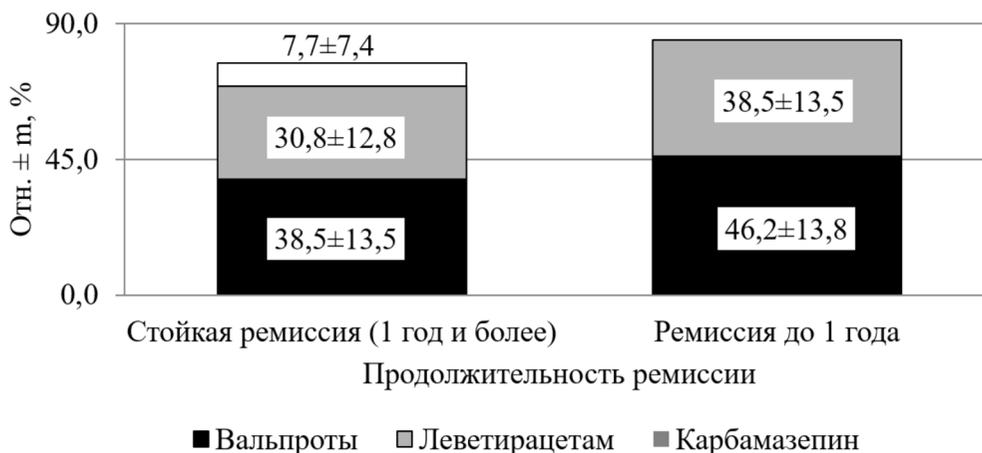


Рисунок 1. Распределение случаев ремиссии приступов у детей с отдельными формами генетической эпилепсии на фоне приёма АЭП в зависимости от её продолжительности (на 100 детей с ремиссией приступов с отдельными формами генетической эпилепсии)

В нашем исследовании (таблица 1), все случаи выявления региональной эпилептиформной активности (которая регистрировалась в височной и теменно-височной областях) при записи ЭЭГ отмечены у пациентов, получающих леветирацетам (3 ( $23,1 \pm 11,7\%$ )), из них 1 ( $7,7 \pm 7,4\%$ ) с генерализованной формой и 2 ( $15,4 \pm 10,0\%$ ) с фокальной формой генетической эпилепсии. Тогда как у детей, получающих вальпроевую кислоту, в ЭЭГ патологии не выявлено.

Таблица 1

Распределение случаев регистрации патологической активности в ЭЭГ у детей с ремиссией приступов при отдельных формах генетической эпилепсии на фоне антиэпилептической терапии (на 100 детей с ремиссией приступов, получающих АЭП)

Показатели ЭЭГ	N	АЭП					
		Вальпроевая кислота		Леветирацетам		Карбамазепин	
		абс., чел.	отн.±m,%	абс., чел.	отн.±m,%	абс., чел.	отн.±m,%
Без патологии	9	6	66,7±13,6	2	16,7±10,8	1	8,3±8,0
Региональная эпилептиформная активность	3	-	-	3	23,1 ± 11,7	-	-

**Примечание.** N – число детей, получающих АЭП.

В одном случае диффузная эпилептиформная активность зарегистрирована у ребёнка без АЭП ( $7,7 \pm 7,4\%$ ). Полученные данные о сохранении эпилептиформной активности у детей с отдельными формами генетических эпилепсий, получающих леветирацетам, согласуются с результатами исследования А.А. Холина и соавт. о возможном увеличении индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов при лечении эпилепсии у детей леветирацетамом [10].

**Выводы.** Таким образом, в нашем исследовании ремиссия приступов при генетических формах эпилепсии в детском возрасте чаще возникала при САЕ и SeLFE. В большинстве случаев достигается стойкая ремиссия приступов – 84,6%, полная клинико-электроэнцефалографической ремиссия – 53,8%. Ремиссия чаще отмечалась на фоне лечения вальпроевой кислотой (46,1%) или леветирацетамом (38,4%), с одинаковой частотой при фокальной и генерализованной формах. Обращает на себя внимание то, что патологические изменения при регистрации ЭЭГ у детей с ремиссией приступов при генетических формах эпилепсии выявлены только на фоне приёма леветирацетама (23,1%), во всех случаях это была региональная эпилептиформная активность. Все дети, получающие вальпроевую кислоту, находятся в полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии. Полученные нами данные дополняют имеющиеся сведения об эффективности АЭП в достижении клинической и электроэнцефалографической ремиссии приступов при генетических формах эпилепсии в детском возрасте.

***Исследование никем не финансировалось.***

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Маруева Н.А. – 90 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ литературы по теме исследования).

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

Шильникова Т.Н. – 2,5% (техническое редактирование).

Ма-Ван дэ А.Ю. – 2,5% (техническое редактирование).

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

Материалы статьи соответствует научной специальности: 3.1.24 – Неврология.

**Список литературы:**

1. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противозепилептической Лиги 2022 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022. 14 (2) 101–182. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123.
2. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. 9 (1). 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Малов А.Г. Идиопатические и симптоматические формы генетической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022. 14 (1). 91–95. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.107.
4. Щедеркина И.О., Шадрова А.А., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Детская абсансная эпилепсия, особенности оценки течения и исходов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. 9 (1). 69–78. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.069-078.
5. Маруева Н.А. Совершенствование организации неврологической помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами: на примере краевого противозепилептического центра [диссертация ... док. мед. наук]. К.: ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 2018.
6. Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Общероссийская общественная организация "Союз реабилитологов России". Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. 2022. [электронный ресурс]. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1).
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии. 2015. 10 (2). 38–53. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53.
8. Мухин К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические характеристики идиопатической фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками. Русский журнал детской неврологии. 2015. 10 (3). 7–14. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-3-7-14.

9. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2019. 14 (3). 37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58.
10. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Ильина Е.С., Мухин К.Ю. Агравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Русский журнал детской неврологии. 2014. 9 (1). 5-22. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-1-5-22.

## References

1. Blinov D.V. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania*. 2022. 14 (2). 101–182. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123. in Russian.
2. Avakyan G.N., Avakyan G.G. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nyesostoyaniya*. 2017. 9 (1). 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025. in Russian.
3. Malov A.G. Idiopathic and symptomatic forms of genetic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania*. 2022. 14 (1). 91–95. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.107. in Russian.
4. Schederkina I.O., Shadrova A.A., Zavadenko N.N., Koltunov I.E. Childhood absence epilepsy: specific features of the disease course and outcomes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017. 9 (1). 69–78. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.069-078. in Russian.
5. Marueva N.A. Improving the organization of neurological care for children with epilepsy and convulsive syndromes: on the example of the regional antiepileptic center [dissertation]. Krasnoyarsk. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. 2018. in Russian.
6. All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Specialists in Clinical Neurophysiology, All-Russian Public Organization "Union of Rehabilitologists of Russia". Epilepsy and status epilepticus in adults and children. Clinical guidelines. 2022. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1).
7. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra®) in the treatment of epilepsy: review of literature. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015. 10 (2). 38–53. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53. in Russian.
8. Mukhin K.Yu. Clinical and electroencephalographic characteristics of idiopathic childhood focal epilepsy with centrottemporal spikes. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015. 10 (3). 7–14. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-3-7-14. in Russian.
9. Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). *Russian Journal of Child Neurology*. 2019. 14 (3). 37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58. in Russian.
10. Kholin A.A., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Il'ina E.S., Mukhin K.Yu. Aggravation of epilepsy on levetiracetam therapy: 28 clinical observations, risk factors and possibility of prophylactic. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014. 9 (1). 5–22. (In Russ.) DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-1-5-22. in Russian.

## Сведения об авторах:

**1. Маруева Наталья Александровна** – д.м.н., врач невролог-эпилептолог, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [maruevana@mail.ru](mailto:maruevana@mail.ru); ORCID: 0000-0003-3546-7535.

**2. Ширшов Юрий Александрович** – к.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [shirshov51@mail.ru](mailto:shirshov51@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1128-8789.

**3. Шильникова Татьяна Николаевна** - ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [shilnikova78@mail.ru](mailto:shilnikova78@mail.ru); ORCID: 0009-0000-0741-2671.

**4. Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич** - ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru); РИНЦ – AuthorID: 1154310. ORCID: 0000-0002-9005-3581.

*Author information*

**1. Marueva N.A.** – Doctor of Medical Science, neurologist-epileptologist, docent of the Department Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [maruevana@mail.ru](mailto:maruevana@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3546-7535.

**2. Shirshov Y.A.** – Candidate of Medical Science, professor, Head of the Department of Neurology, Neorosurgery and Medical Genetics; e-mail: [shirshov51@mail.ru](mailto:shirshov51@mail.ru). ORCID: 0000-0002-1128-8789.

**3. Shil'nikova T.N.** – assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [shilnikova78@mail.ru](mailto:shilnikova78@mail.ru); ORCID: 0009-0000-0741-2671.

**4. Ma-Van-de A.Y.** – assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru); РИНЦ – AuthorID: 1154310. ORCID: 0000-0002-9005-3581.

*Информация.*

Дата опубликования 29.11.2024.

Макарчук Н.А., Хворова А.Д., Лончакова А.Ф., Солпов А.В., Таскина Е.С.  
**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$  НА ЛИМФОЦИТАРНУЮ АГРЕГАЦИЮ  
И ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ КЛАСТЕРООБРАЗОВАНИЕ**

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

**Цель исследования:** изучить прямую и опосредованную тромбоцитами межклеточную адгезию лимфоцитов, выделенных из крови, а также влияние на нее интерлейкина-2 и интерферона- $\alpha$ .

**Материалы и методы.** Цельную кровь 34-х практически здоровых лиц забирали с помощью вакуумных пробирок с цитратом Na. Лимфоцитарно-тромбоцитарную взвесь выделяли на градиенте фиколлюрографин. С помощью световой микроскопии определяли процент лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Влияние цитокинов изучали добавлением человеческих рекомбинантных интерлейкина-2 и интерферона- $\alpha$  в цельную кровь, которую затем инкубировали в термостате при 37 °C в течение 4 часов. После инкубации подсчитывали искомые показатели по вышеописанной методике. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Колмогорова (*Statistica 10*), достоверными отличия считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Обнаружено, что в общем пуле лимфоцитов помимо лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов ( $11 \pm 3,6\%$ ) присутствуют межклеточные агрегаты лимфоцитов ( $3 \pm 3,8$  на 100 клеток) и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры ( $2 \pm 0,6$  на 100 клеток). Выявлено, что внесение интерлейкина-2 (IL-2) увеличивало число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), а лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров – в 3,3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Напротив, инкубация образцов крови с интерфероном- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) снижала количество ЛТА (в 5,5 раз *versus* контроль,  $p < 0,001$ ) и практически устраняла способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры. Наличие исследуемых цитокинов в инкубируемой крови никак не повлияло на способность лимфоцитов образовывать лимфоцитарно-лимфоцитарные агрегаты.

**Заключение.** Выявлено, что IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры, а INF- $\alpha$  практически ее устраняет и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА. По нашему мнению, интересен тот факт, что эффект этих цитокинов проявился лишь в том случае, когда лимфоциты находились в контакте с тромбоцитами.

**Ключевые слова:** лимфоцитарный агрегат, лимфоцитарно-тромбоцитарный агрегат, лимфоцитарно-тромбоцитарный кластер, интерлейкин-2, интерферон- $\alpha$ , цитокины

Makarchuk N.A., Khvorova A.D., Lonchakova A.F., Solpov A.V., Taskina E.S.  
**INFLUENCE OF INTERLEUKIN-2 AND INTERFERON- $\alpha$  ON LYMPHOCYTE AGGREGATION  
AND LYMPHOCYTE-PLATELET CLUSTER FORMATION**  
*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

**The aim of the research** was to study the direct and platelet-mediated intercellular adhesion of blood-derived lymphocytes, as well as the influence of interleukin-2 and interferon- $\alpha$  on it.

**Materials and methods.** Whole blood samples from 34 apparently healthy individuals were collected using vacuum tubes containing sodium citrate (3,8%). A suspension of lymphocytes and platelets was isolated on a Ficoll-Urografin gradient. Light microscopy was used to determine the percentage of lymphocyte-platelet aggregates. The effect of cytokines was studied by adding human recombinant interleukin-2 and interferon- $\alpha$  to whole blood, and incubating for 4 hours in a thermostat at 37 °C. After incubation the necessary parameters were counted using the method described above. The results were expressed as mean values and standard deviations ( $\pm$  SD). Statistical processing of the data was performed using the Mann-Whitney U-test and the

*Kolmogorov criterion (Statistica 10), with differences considered significant at  $p < 0.05$ .*

**Results.** *The study showed that in addition to lymphocyte-platelet aggregates ( $11 \pm 3.6\%$ ), the total pool of lymphocytes also contained intercellular aggregates of lymphocytes ( $3 \pm 3,8$  per 100 cells) and lymphocyte-platelet clusters ( $2 \pm 0,6$  per 100 cells). It was found that the addition of interleukin-2 (IL-2) led to an increase in lymphocyte-platelet aggregates (LPA) and lymphocyte-platelet clusters by 1,8 times ( $p < 0,001$ ) and 3,3 times ( $p < 0,001$ ), respectively, compared to the control group. In contrast, incubation of blood samples with interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) led to a decrease in the number of LPA (by 5.5 times compared to the control,  $p < 0,001$ ) and almost prevented the ability of lymphocytes and platelets to form clusters. The presence of the above-mentioned cytokines in the incubated blood did not affect the ability of lymphocytes to form aggregates with each other.*

**Conclusion.** *It was found that IL-2 increases the ability of lymphocytes and platelets to form clusters, while IFN- $\alpha$  significantly reduces this ability and has an inhibitory effect on the ability of these cells to form LPA. In our opinion, it is important that the effects of these cytokines were manifested only upon contact of lymphocytes with platelets.*

**Keywords:** *lymphocyte-lymphocyte aggregate, lymphocyte-platelet aggregate, lymphocyte-platelet cluster; interleukin-2, interferon- $\alpha$ , cytokines*

Межклеточные адгезионные взаимодействия лежат в основе активации и последующей миграции лейкоцитов в толщу сосудистой стенки и в тканевое пространство в условиях нормы и патологии. Известно, что тромбоциты помимо участия в системе гемостаза оказывают влияние на клетки иммунной системы с помощью растворимых молекул и при непосредственном адгезионном контакте [1]. Широко изучено адгезионное взаимодействие тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, которое обеспечивает активацию лейкоцитов, модулирует процессы тромбообразования, обеспечивает миграцию клеток в зону поврежденного сосуда [2].

Доказано, что тромбоциты образуют коагрегаты с лимфоцитами и обеспечивают их прикрепление к субэндотелиальному матриксу в условиях потока [3]. Профессор Ю.А. Витковский ранее описал явление лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии [4]. Он определил, что Т-лимфоциты способны прикреплять тромбоциты на своей поверхности. Изучены также механизмы цитокиновой регуляции этого взаимодействия [5].

Изучены молекулярные мосты тромбоцитарно-лимфоцитарной адгезии, и доказана роль тромбоцитов в миграции лимфоцитов к поврежденной сосудистой стенке [6]. А.В. Солпов и соавторы [7] обнаружили способность тромбоцитов и лимфоцитов образовывать крупные кластерные скопления локально на поверхности поврежденной сосудистой стенки. При этом на поверхности экстрацеллюлярного матрикса активированные лимфоциты и тромбоциты формируют крупные клеточно-тромбоцитарные кластеры. Описанное ранее нами явление мы обозначили как лимфоцитарно-тромбоцитарная кластеризация. Именно на поверхности целостного внеклеточного матрикса в присутствии лимфоцитов тромбоциты способны к кластеризации. По нашему мнению, кластеризация тромбоцитов и лимфоцитов – важный триггерный фактор для лимфоцитарной адгезии к поврежденной сосудистой поверхности, где присутствует целостный субэндотелиальный матрикс, в условиях, соответствующих кровотоку [8, 9].

Известно, что интерлейкин-2, является цитокином, регулирующим функции лимфоцитов. Он продуцируется активированными Т-хелперами и способен связываться со специфическим клеточным рецептором IL-2R. Интерлейкин-2 оказывает пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-лимфоциты и В-клетки, а также на натуральные киллеры. Интерлейкин-2 (IL-2) также принимает участие во всех воспалительных, аллергических реакциях и противоопухолевом иммунитете [10].

Рекомбинантный интерферон-альфа — водорастворимый белок, оказывающий иммуномодулирующее и противовирусное действие. Иммуномодулирующее действие интерферона-альфа проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, усилении специфического цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, изменении количественного и качественного состава секретируемых цитокинов. Кроме того, известно, что этот цитокин подавляет функцию лимфоцитов и тромбоцитов, тем самым модулируя иммунный ответ ингибирующим образом [11]. Одним из таких

эффектов является угнетение пролиферации стимулированных *in vitro* Т-лимфоцитов и регуляция Т-клеточного иммунного ответа *in vivo* [12]. Свое действие на тромбоциты интерферон-альфа (INF- $\alpha$ ) оказывает путем снижения их количества [13].

Однако в литературе отсутствуют сведения о формировании лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов в цельной крови, а также не изучен факт влияния цитокинов на этот процесс.

**Целью исследования** явилось исследование прямой и опосредованной тромбоцитами межклеточной адгезии лимфоцитов, выделенных из крови, а также изучение влияния на нее интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ).

**Материалы и методы.** Цельную кровь 34-х практически здоровых лиц (мужчины и женщины 18–20 лет) забирали с помощью вакуумных пробирок с цитратом-Na (3,8%). Лимфоцитарно-тромбоцитарную взвесь выделяли на градиенте фиколл-урографин (плотность 1,076). С помощью световой микроскопии определяли количество лимфоцитарно-лимфоцитарных агрегатов на сто свободнолежащих лимфоцитов. За лимфоцитарно-лимфоцитарные агрегаты принимали несколько лимфоцитов, находящихся в адгезионном контакте, при этом в клеточном скоплении отсутствовали тромбоциты. Также оценивали число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые представляют собой единичные лимфоциты, вступившие в адгезионный контакт с тромбоцитами [4]. Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов выражали в процентах относительно ста свободно лежащих клеток. Кроме того, проводили подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, которые представляли собой скопления лимфоцитов и кровяных пластинок. Подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров в поле зрения осуществляли также на сто свободнолежащих клеток. Под относительной единицей (отн. ед.) лимфоцитарно-лимфоцитарных агрегатов (ЛЛА) и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров (ЛТК) подразумевали среднее количество лимфоцитов в одном клеточном агрегате или скоплении. Относительные единицы отражали степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК. В свою очередь, количество вовлеченных в контакт лимфоцитов характеризовало размеры клеточных агрегатов и кластеров. В начале исследования подсчет искомых параметров проводили в пуле свежeweделенных лимфоцитов доноров. Влияние цитокинов изучали в краткосрочных культурах путем добавления человеческих рекомбинантных IL-2 (конечная концентрация 20 нг/мл) и INF- $\alpha$  (конечная концентрация 50 МЕ/мл) в цельную кровь, которую затем инкубировали в термостате при 37 °C в течение 4-х часов. После инкубации выделяли лимфоциты и тромбоциты и подсчитывали изучаемые показатели по вышеописанной методике.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием Statistica 10 для Windows. Часть исследований подчинялись нормальному закону распределения, в этом случае рассчитывали t-критерий Стьюдента и стандартное отклонение ( $\pm$  SD). В случае, если изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна–Уитни и Вилкоксона для парных признаков, а также с помощью критерия Колмогорова, описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ .

От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

**Результаты исследования.** Обнаружено, что в общем пуле свежeweделенных лимфоцитов доноров помимо лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) (единичных клеток с тромбоцитами на поверхности в количестве  $11 \pm 3,6\%$ ) (рис. 1) присутствуют межклеточные агрегаты лимфоцитов ( $3 \pm 3,8$  на 100 кл.) и лимфоцитарно-тромбоцитарные скопления-кластеры ( $2 \pm 0,6$  на 100 кл.) (рис. 2). Количество лимфоцитов в агрегатах и кластерах составило  $2 \pm 0,6$  отн. ед. и  $3 \pm 0,6$  отн. ед. соответственно.

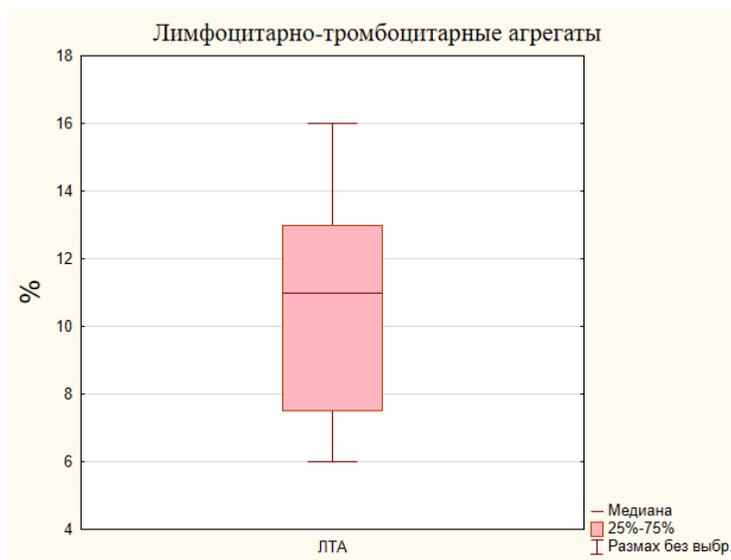


Рисунок 1. Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, выделенных из крови практически здоровых доноров

**Примечание:** % – относительное содержание ЛТА в общем пуле свежевыделенных лимфоцитов.

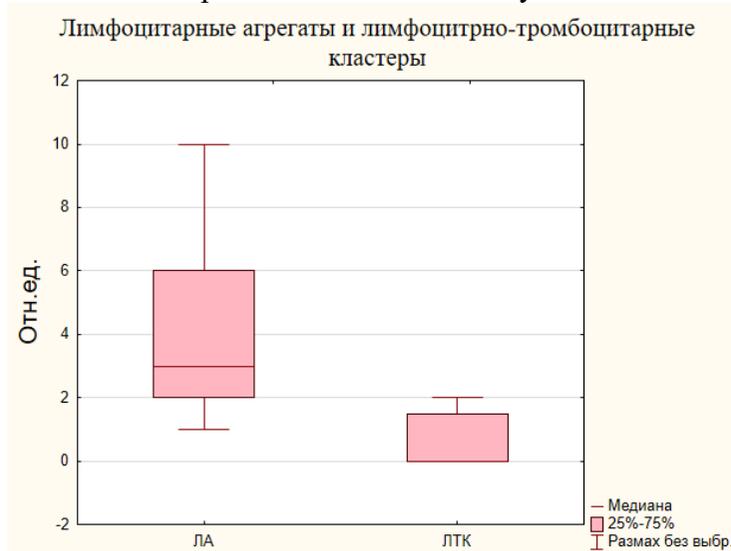


Рисунок 2. Содержание лимфоцитарных агрегатов и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, выделенных из крови практически здоровых доноров

**Примечание:** Отн. ед. – степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК.

Выявлено, что внесение IL-2 увеличивало число ЛТА в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных нами исследований (рис. 3) [3]. Также присутствие этого интерлейкина в инкубируемой крови увеличивало содержание ЛТК в 3,3 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контролем (рис. 4). Напротив, инкубация образцов крови с INF- $\alpha$  снижала количество ЛТА (в 5,5 раз versus контроль,  $p < 0,001$ ) (рис. 3) и практически устраняла способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры (рис. 4).

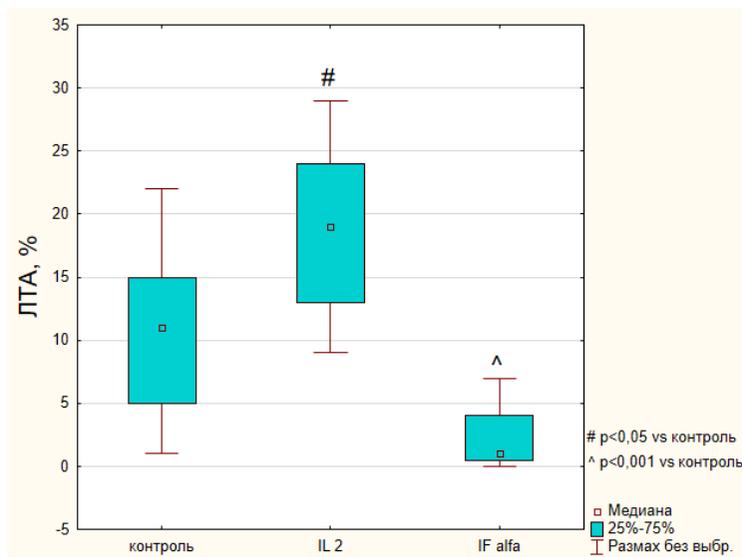


Рисунок 3. Влияние IL-2 и INF- $\alpha$  на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию в сравнении с группой контроля

**Примечание:** ЛТА, % – относительное содержание ЛТА после инкубации с IL-2 и INF- $\alpha$ .

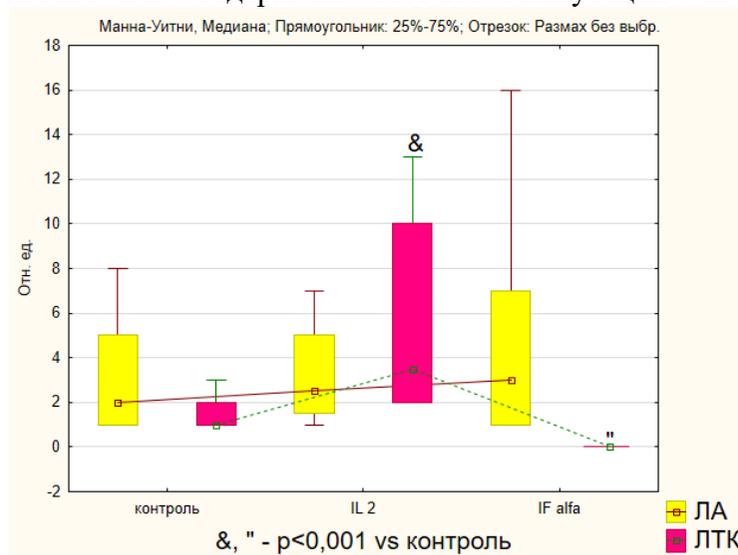


Рисунок 4. Влияние IL-2 и INF- $\alpha$  на лимфоцитарную агрегацию и лимфоцитарно-тромбоцитарное кластерообразование

**Примечание:** Отн. ед. – степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК после инкубации с IL-2 и INF- $\alpha$ .

Обнаружено, что внесение исследуемых нами цитокинов в культуру цельной крови не повлияло на способность лимфоцитов образовывать агрегаты друг с другом (ЛЛА) (рис. 4).

Таким образом, выявлено, что в свежесыведенных нативных образцах лимфоциты способны образовывать межлимфоцитарные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры-скопления. Причем инкубация цельной крови с IL-2 приводит к увеличению способности лимфоцитов и тромбоцитов формировать кластеры, а присутствие INF- $\alpha$  практически устраняет ее. Внесение исследуемых цитокинов не влияет на число межклеточных лимфоцитарных агрегатов.

**Обсуждение полученных результатов.** Известно, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами. ICAM-1 – молекула клеточной поверхности, вовлеченная в феномен ЛТА, экспрессируется субпопуляциями лимфоцитов. Взаимодействие с этим лигандом может усиливать экспрессию поверхностных молекул лимфоцитов (CD4+ и CD16+) и тем самым повышать чувствительность Т-лимфоцитов к фибронектину. В то же время молекулы ICAM-1 не являются единственными лигандами для адгезии лимфоцитов и тромбоцитов на внеклеточном матриксе. В

механизме образования ЛТА участвуют интегриновые и неинтегриновые мосты, такие как  $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ - и  $\beta 1$ -связанные интегрины, Р-селектин – PSGL и CD40 – CD40L [14].

Нами описана способность лимфоцитов, выделенных из крови практически здоровых людей, образовывать гомотипичные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры.

Мы предполагаем, что лимфоциты вступают в межклеточное адгезионное взаимодействие друг с другом с участием молекул межклеточной адгезии на их поверхности. Известно, что на покоящихся лимфоцитах присутствуют молекулы адгезии ICAM-1, иммуноглобулин-подобные домены которых напрямую взаимодействуют с сайтами связывания LFA-1, экспрессированными на других лимфоцитах [15]. Также V.R. Swarte на клеточной линии Т- и В-лимфоцитов установлено, что эти лейкоциты способны образовывать гомотипичные межклеточные агрегаты с участием L-селектина (CD 62L). Причем активация экспрессии L-селектина усиливала степень межклеточного взаимодействия [16]. Рядом работ установлена способность антител против молекулы CD-19 индуцировать межлимфоцитарную агрегацию, причем эффект зависел от количества внесенных антител. Для оценки степени лимфоцитарной агрегации авторами успешно применялся метод проточной цитометрии, а также выявлена повышенная способность лимфоцитов к агрегации при некоторых лимфопролиферативных заболеваниях [17]. По нашему мнению, вероятной причиной межлимфоцитарных адгезионных контактов также могут служить тромбоцитарные и лейкоцитарные микровезикулы, которые в небольшом количестве присутствуют в нормальной кровотоке и играют роль посредников между различными видами лейкоцитов. Известно, что клеточные микрочастицы несут на своей поверхности большое количество адгезивных молекул, которые часто находятся в активном состоянии и охотно прилипают к клеточной мембране [18]. Ранее нами установлено, что CD4+ лимфоциты клеточной линии способны формировать гетеротипичные кластеры на поверхности экстрацеллюлярного матрикса, особенно при действии сдвиговой силы культуральной жидкости [9]. Наличие лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, обнаруженное в настоящей работе в нативной клеточной суспензии, указывает на способность лимфоцитов и кровяных пластинок формировать подобные образования в кровотоке. Вероятно, кластеризация осуществляется в основном на поверхности сосудистой стенки, поскольку тромбоциты, которые связаны со стенкой поврежденного сосуда, поддерживают адгезию лимфоцитов. Дополнительная активация тромбоцитов при контакте с сосудистой стенкой приводит к усилению образования тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов. Подобные процессы наблюдаются у моноцитов, которые способны также формировать кластеры-скопления с тромбоцитами. Доказано, что кровяные пластинки обеспечивают контакт клеток с эндотелиальной поверхностью [19], причем адгезия моноцитов к эндотелию может поддерживаться моноцитарно-моноцитарными взаимодействиями, приводящими к образованию клеточных агрегатов на стенке сосуда (кластеров) [20].

Нами выявлено, что IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры. Известно, что IL-2 – провоспалительный цитокин, который стимулирует мононуклеарные клетки и лимфоциты, которые в свою очередь влияют на тромбоциты. Установлено, что IL-2 опосредованно через мононуклеары стимулирует тромбоциты при участии Platelet-4-factor (хемокин, который высвобождается из альфа-гранул активированных тромбоцитов во время агрегации тромбоцитов), увеличивая размер тромбоцитов и вызывая их активацию [21, 22]. Таким образом, повышенная адгезия тромбоцитов, индуцированная IL-2, может привести к повышенной агрегации кровяных пластинок и их коагрегации с лейкоцитами в микрососудах, что может способствовать развитию различных патологических состояний, связанных с изменением микроциркуляции [23].

Нами установлено, что INF- $\alpha$  в краткосрочной культуре практически устраняет способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА. Рядом авторов доказано, что IFN- $\alpha$  оказывает значительное влияние на морфологию тромбоцитов, вызывая снижение их количества, изменение размера кровяных пластинок и увеличение числа крупных тромбоцитов. При этом IFN- $\alpha$  снижает экспрессию Р-селектина на тромбоцитах, концентрацию sP-селектина и тромбоцитарного фактора роста в плазме крови [24]. Таким образом, INF- $\alpha$  стабилизирует активированные тромбоциты и снижает их взаимодействие с лейкоцитами у практически здоровых лиц [25].

Примечательно, что эффекты исследованных нами цитокинов проявились на лимфоцитарные комплексы (ЛТА и ЛТК) только в случае наличия тромбоцитов в составе этих образований. На межлимфоцитарную агрегацию влияния IL-2 и INF- $\alpha$  выявлено не было. Таким образом, для эффекта исследуемых цитокинов на межлимфоцитарную адгезию необходим исходный контакт последних с кровяными пластинками.

Полученные данные указывают на важную роль кровяных пластинок в межлимфоцитарном адгезивном взаимодействии их опосредованном участии в цитокиновой регуляции, что расширяет наше представление о физиологии этих самых малых по размерам, но, возможно, и самых многофункциональных форменных элементах крови. Сопоставляя наши результаты и полученные ранее сведения о лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, можно предположить, что новые данные о клеточно-пластиночной кластеризации позволят углубить представление о патогенезе сосудистых нарушений и иммунологических реакций при многих заболеваниях.

#### **Выводы:**

1. Лимфоциты, выделенные из крови практически здоровых людей, способны образовывать лимфоцитарные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры.
2. IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры, а INF- $\alpha$  практически ее устраняет и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА.
3. Эффект этих цитокинов проявляется лишь в том случае, когда лимфоциты находятся в контакте с тромбоцитами.
4. Действие IL-2 и INF- $\alpha$  никак не влияет на способность лимфоцитов образовывать гомотипичные агрегаты.

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

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

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

Макарчук Н.А. – 25% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Лончакова А.Ф. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Солпов А.В. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

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

3.3.3 – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., Watson S.P. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019. Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
2. Singh A., Coulter A.R., Trainor P.J., et al. Flow cytometric evaluation of platelet-leukocyte conjugate stability over time: methodological implications of sample handling and processing. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Jan. 51 (1). 120–128. doi: 10.1007/s11239-020-02186-5.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную. *Медицинская иммунология.* 2002. 4 (2). 135–136.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно–тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология.* 1999. 4. 35–37.
5. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов 1 $\beta$ , 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-

- тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом. Иммунология. 2006. 141–143.
6. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно–тромбоцитарную адгезию. Тромбоз, гемостаз, реология. 2002. 1. 34–36.
  7. Солпов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии [диссертация ... док. мед. наук]. Чита: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2015.
  8. Shenkman B., Brill G., Solpov A. et al. CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of  $\beta 1$  (CD29) –  $\beta 2$  (CD18) related integrins and non– integrin receptors. Cellular Immunology. 2006. 242 (1). 52–59.
  9. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. Thrombosis and Haemostasis. 2006. 95. 815–821.
  10. G Pol J., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. J Exp Med. 2020 Jan 6. 217 (1). e20191247. doi: 10.1084/jem.20191247.
  11. Sowa M., Sun H., Wang T., et al. Inhibiting the P2Y12 Receptor in Megakaryocytes and Platelets Suppresses Interferon-Associated Responses. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2024 Sep. 9(9). 1126–1140. doi: 10.1016/j.jacbts.2024.05.014.
  12. Hong Y., Bai M., Qi X., et al. Suppression of the IFN- $\alpha$  and - $\beta$  Induction through Sequestering IRF7 into Viral Inclusion Bodies by Nonstructural Protein NSs in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Infection. J Immunol. 2019 Feb 1. 202 (3). 841–856. doi: 10.4049/jimmunol.1800576.
  13. Date I., Koya T., Sakamoto T., et al. Interferon- $\alpha$ -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. Vaccines. 2021. 9 (1). 10. doi: 10.3390/vaccines9010010.
  14. Peshkova A.D., Saliakhutdinova S.M., Sounbuli K., et al. The differential formation and composition of leukocyte-platelet aggregates induced by various cellular stimulants. Thrombosis Research. 2024 Sep. 241. 109092. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109092.
  15. Haydinger C.D., Ashander L.M., Tan A.Ch.R., Smith J.R. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. Biology 2023. 12 (5). 743. doi: 10.3390/biology12050743.
  16. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. Front. Immunol. 2019. 10. 1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068
  17. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. Methods Mol Biol. 2019. 2032. 311-321. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6\_17.
  18. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., et al. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thromboinflammation. Res Pract Thromb Haemost. 2019 Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
  19. Mereweather L.J., Constantinescu-Bercu A., Crawley J.T.B., et al. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. Int J Mol Sci. 2023 Jan 9. 24 (2). 1266. doi: 10.3390/ijms24021266.
  20. Rolling C.C., Barrett T.J., Berger J.S. Platelet-monocyte aggregates: molecular mediators of thromboinflammation. Front Cardiovasc Med. 2023 May 15. 10. 960398. doi: 10.3389/fcvm.2023.960398.
  21. Huang M., Wang L., Zhang Q., et al. Interleukins in Platelet Biology: Unraveling the Complex Regulatory Network. Pharmaceuticals. 2024. 17 (1). 109. doi: 10.3390/ph17010109.
  22. Rolfes V., Ribeiro L.S., Hawwari I., et al. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. Cell Rep. 2020 May 12. 31 (6). 107615. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615.
  23. Lentsch A.B., Edwards M.J., Miller F.N. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: a potential mechanism of toxicity. J Lab Clin Med. 1996 Jul. 128 (1). 75–82. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90115-8.
  24. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H., et al. Interferon- $\alpha 2b$ –induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. Blood. 2008. 112 (3): 542-550. doi: 10.1182/blood-2007-12-125906.
  25. Li L., Han D-K., Lu J. Interferon- $\alpha$  induced severe thrombocytopenia: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol. 2010 Mar 21. 16 (11). 1414–1417. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1414.

**References:**

1. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., Watson S.P. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019. Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
2. Singh A., Coulter A.R., Trainor P.J., et al. Flow cytometric evaluation of platelet-leukocyte conjugate stability over time: methodological implications of sample handling and processing. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Jan. 51 (1). 120–128. doi: 10.1007/s11239-020-02186-5.
3. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Influence of cytokines on lymphocytic-platelet. *Medical immunology.* 2002. 4 (2). 135–136. in Russian.
4. Vitkovsky, Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. *Immunology.* 1999. №. 4. 35–37. in Russian.
5. Vitkovsky Yu.A. Influence of interleukins 1 $\beta$ , 2, 10 and 16 on the interaction of lymphocyte-platelet aggregates with the extracellular matrix. *Immunology.* 2006. 141–143. in Russian.
6. Solpov A.V. Influence of cytokines on lymphocytic-platelet adhesion. *Thrombosis, hemostasis, rheology.* 2002. 1. 34–36. in Russian.
7. Solpov A.V. Platelet-leukocyte adhesion in normal and pathological conditions [dissertation]. Chita. State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2015. in Russian.
8. Shenkman B., Brill G., Solpov A. et al. CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of  $\beta$ 1 (CD29) –  $\beta$ 2 (CD18) related integrins and non– integrin receptors. *Cellular Immunology.* 2006. 242 (1). 52–59.
9. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. *Thrombosis and Haemostasis.* 2006. 95. 815–821.
10. G Pol J., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. *J Exp Med.* 2020 Jan 6. 217 (1). e20191247. doi: 10.1084/jem.20191247.
11. Sowa M., Sun H., Wang T., et al. Inhibiting the P2Y12 Receptor in Megakaryocytes and Platelets Suppresses Interferon-Associated Responses. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2024 Sep. 9(9). 1126–1140. doi: 10.1016/j.jacbts.2024.05.014.
12. Hong Y., Bai M., Qi X., et al. Suppression of the IFN- $\alpha$  and - $\beta$  Induction through Sequestering IRF7 into Viral Inclusion Bodies by Nonstructural Protein NSs in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Infection. *J Immunol.* 2019 Feb 1. 202 (3). 841–856. doi: 10.4049/jimmunol.1800576.
13. Date I., Koya T., Sakamoto T., et al. Interferon- $\alpha$ -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. *Vaccines.* 2021. 9 (1). 10. doi: 10.3390/vaccines9010010.
14. Peshkova A.D., Saliakhutdinova S.M., Sounbuli K., et al. The differential formation and composition of leukocyte-platelet aggregates induced by various cellular stimulants. *Thrombosis Research.* 2024 Sep. 241. 109092. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109092.
15. Haydinger C.D., Ashander L.M., Tan A.Ch.R., Smith J.R. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology* 2023. 12 (5). 743. doi: 10.3390/biology12050743.
16. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front. Immunol.* 2019. 10. 1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068
17. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol.* 2019. 2032. 311–321. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6\_17.
18. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., et al. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
19. Mereweather L.J., Constantinescu-Bercu A., Crawley J.T.B., et al. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 9. 24 (2). 1266. doi: 10.3390/ijms24021266.
20. Rolling C.C., Barrett T.J., Berger J.S. Platelet-monocyte aggregates: molecular mediators of thromboinflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 15. 10. 960398. doi: 10.3389/fcvm.2023.960398.
21. Huang M., Wang L., Zhang Q., et al. Interleukins in Platelet Biology: Unraveling the Complex Regulatory Network. *Pharmaceuticals.* 2024. 17 (1). 109. doi: 10.3390/ph17010109

22. Rolfes V., Ribeiro L.S., Hawwari I., et al. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. Cell Rep. 2020 May 12. 31 (6). 107615. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615.
23. Lentsch A.B., Edwards M.J., Miller F.N. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: a potential mechanism of toxicity. J Lab Clin Med. 1996 Jul. 128 (1). 75–82. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90115-8.
24. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H., et al. Interferon- $\alpha$ 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. Blood. 2008. 112 (3): 542–550. doi: 10.1182/blood-2007-12-125906.
25. Li L., Han D-K., Lu J. Interferon- $\alpha$  induced severe thrombocytopenia: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol. 2010 Mar 21. 16 (11). 1414–1417. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1414.

**Сведения об авторах:**

1. Макаrchук Наталья Алексеевна, ассистент кафедры офтальмологии; e-mail: [serebryakova\\_natalia.al@mail.ru](mailto:serebryakova_natalia.al@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>, Elibrary - 5403-5230.
2. Хворова Анастасия Дмитриевна, врач-рентгенолог; e-mail: [anastasiya.khvorova@gmail.com](mailto:anastasiya.khvorova@gmail.com).
3. Лончакова Анастасия Фёдоровна, врач-эндокринолог; e-mail: [nastya\\_mirolubova@mail.ru](mailto:nastya_mirolubova@mail.ru).
4. Солпов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии; e-mail: [alexeysolpov@yandex.ru](mailto:alexeysolpov@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>.
5. Таскина Елизавета Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; e-mail: [taskins@yandex.ru](mailto:taskins@yandex.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>.

**Information about the authors:**

1. Makarchuk N.A., assistant of the department of ophthalmology; e-mail: [serebryakova\\_natalia.al@mail.ru](mailto:serebryakova_natalia.al@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>, Elibrary - 5403-5230.
2. Khvorova A.D., radiologist; e-mail: [anastasiya.khvorova@gmail.com](mailto:anastasiya.khvorova@gmail.com).
3. Lonchakova A.F., endocrinologist; e-mail: [nastya\\_mirolubova@mail.ru](mailto:nastya_mirolubova@mail.ru).
4. Solpov A.V., MD, Ph.D. Med, professor of the department of normal physiology; e-mail: [alexeysolpov@yandex.ru](mailto:alexeysolpov@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>.
5. Taskina E.S., Candidate of Medical Sciences, associate professor of the department of ophthalmology; e-mail: [taskins@yandex.ru](mailto:taskins@yandex.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>.

**Информация.**

Дата опубликования 29.11.2024.

<sup>1</sup>Пузырева Л.В., <sup>2</sup>Сергеева В.В., <sup>3</sup>Сиволапова О.Н.

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Омск, ул. 19 Партсъезда 16, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Инфекционный стационар для детей Городской клинической больницы № 1 им. А.Н. Кабанова», 644042, Омск, ул. Перелета 7а;

<sup>3</sup>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Роспотребнадзора по Омской области, 644001, Омск, Российская Федерация

### Резюме.

**Цель исследования:** провести анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории Омской области с выделением доли вирусных диарей у лиц до 17 лет.

**Материалы и методы.** Использовались основные отчетные формы Роспотребнадзора за период с 2017г. по 2023 г. Применялись методы описательной статистики, анализ динамических рядов. Осуществлялось построение прогноза.

**Результаты.** В регионе острые кишечные инфекции чаще остаются неизвестной природы. Среди острых кишечных инфекций с установленной причиной лица до 17 лет составляли более 70,0%. При построении прогноза выявлено, что на 2024 год ситуация не изменится.

Из выявленных причин диарейного синдрома чаще регистрировались вирусы, такие как ротавирус, Норволк, энтеровирус. За семь лет доля ротавирусной инфекции составила 82,6%, норовирусная инфекция – 8,7%, энтеровирусная инфекция – 6,9%. У лиц до 17 лет ротавирусное поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось в 74,8%, норовирусное заболевание – у 59,9%, энтеровирусное кишечное проявление – у 98,6% детей. В целом за исследуемый период доля вирусных кишечных инфекций у лиц до 17 лет составила 75,0% от всех подтвержденных случаев среди населения.

Проанализированы вспышки кишечной инфекции в регионе. Среднее значение вспышечной заболеваемости за 7 лет составило  $0,64 \pm 0,003\%$  от числа всех зарегистрированных случаев острой кишечной инфекции. Преимущественно очаги инфекции находились в детских дошкольных учреждениях, где источником являлись люди, а путь передачи был контактно-бытовой. Во всех случаях была подтверждена вирусная кишечная инфекция.

Лидирующей причиной возникновения очагов кишечной инфекции явился вирус Норволк (54,1%). Вспышка изолированной ротавирусной инфекции была установлена в 35,1%, а в сочетании с норовирусом – 2,7%. Энтеровирус явился причиной групповой заболеваемости в 8,1% случаев. Очаги норовирусной инфекции в 100% случаев встречались в детских дошкольных учреждениях.

**Заключение.** В Омской области сохраняется тенденция к низкой верификации диарейного синдрома у населения, что влияет на недо выявления больных или носителей острых кишечных возбудителей. Среди населения преобладают вирусные диареи, среди которых лица до 17 лет составляют большую часть.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, вирусные кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, вспышечная заболеваемость, дети.

<sup>1</sup>Puzyreva L.V., <sup>2</sup>Sergeeva V.V., <sup>3</sup>Sivolapova O.N.ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF VIRAL ETIOLOGY  
IN THE OMSK REGION<sup>1</sup>*Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
st. 19 Party Congress 16, 644099, Omsk, Russia;*<sup>2</sup>*Infectious Diseases Hospital for Children, Pereleta St. 7a, 644112, Omsk, Russia;*<sup>3</sup>*Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Office of  
Rospotrebnadzor for Omsk Region, 644001, Omsk, Russia***Abstract.**

**The aim of the research.** to analyze the incidence of acute intestinal infections in the Omsk region, identifying the proportion of viral diarrhea in individuals under 17 years of age.

**Materials and methods.** The main reporting forms of Rospotrebnadzor for the period from 2017 to 2023 were used. Descriptive statistics methods and dynamic series analysis were applied. A forecast was built.

**Results.** In the region, acute intestinal infections often remain of unknown origin. Among acute intestinal infections with an established cause, persons under 17 years of age accounted for more than 70,0%. When building a forecast, it was revealed that the situation will not change for 2024.

Of the identified causes of diarrheal syndrome, viruses such as rotavirus, Norwalk, and enterovirus were most often recorded. Over seven years, the share of rotavirus infection was 82,6%, norovirus infection – 8,7%, enterovirus infection – 6,9%. In persons under 17 years of age, rotavirus gastrointestinal tract lesions were observed in 74,8%, norovirus disease in 59,9%, and enterovirus intestinal manifestation in 98,6% of children. In general, during the study period, the share of viral intestinal infections in persons under 17 years of age was 75,0% of all confirmed cases among the population. Outbreaks of intestinal infection in the region were analyzed. The average value of outbreak incidence over 7 years was  $0,64 \pm 0,003$  % of all registered cases of acute intestinal infection. Foci of infection were mainly located in preschool institutions, where the source was people, and the route of transmission was contact-household. In all cases, viral intestinal infection was confirmed. The leading cause of foci of intestinal infection was the Norwalk virus (54,1%). An outbreak of isolated rotavirus infection was detected in 35,1%, and in combination with norovirus – 2,7%. Enterovirus was the cause of group morbidity in 8,1% of cases. Norovirus infection foci in 100% of cases were found in preschool institutions.

**Conclusion.** In the Omsk region, there is a tendency for low verification of diarrheal syndrome in the population, which affects the under-detection of patients or carriers of acute intestinal pathogens. Viral diarrhea prevails among the population, among which people under 17 years of age make up the majority.

**Keywords:** acute intestinal infections, viral intestinal infections, rotavirus infection, norovirus infection, outbreaks, children

Острые кишечные инфекции являются неотъемлемой частью сосуществования человека с вирусной и бактериальной микрофлорой и являются частой причиной возникновения не только спорадических случаев заболевания, но и вспышек среди населения. Известно, что у каждого человека в среднем один раз в год, как минимум, встречается один эпизод диареи [1]. Несомненно, что эта группа заболеваний влияет на трудоспособность заболевших, требует лечения и не всегда в амбулаторных условиях, что приводит к экономическим затратам здравоохранения.

Заболеванию острыми кишечными инфекциям (ОКИ) подвержены все слои населения, однако гораздо чаще эта нозология регистрируется среди детского населения [1, 2]. В России количество случаев ОКИ с неустановленной этиологией ежегодно выше, чем с верифицированным возбудителем. Аналогичная ситуация наблюдается и во многих регионах страны, в том числе и в Омской области [6].

Не смотря на наличие вакцинации более десяти лет, ротавирусная инфекция по-прежнему остается наиболее актуальным заболеванием у лиц до 17 лет [1, 2, 3, 4]. Не теряет своей актуальности и норовирусная инфекция, для которой характерны заболевания среди контактных лиц в очаге инфекции [5].

**Цель исследования:** оценить заболеваемость ОКИ населения с выделением доли вирусных кишечных инфекционных заболеваний среди детского населения на территории Омской области за 7 лет.

**Материалы и методы.** Для работы использовались отчетные формы Роспотребнадзора форма № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (за месяц), форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма № 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний». Анализировались формы № 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром, профессиональном отравлении, необычной реакцией на прививку», № 060/у «Журнал учета инфекционных заболеваний», № 026/у «Медицинская карта ребенка для школы» за 2017–2023 гг.

Использовались эпидемиологические методы исследования: описательный метод, эпидемиологическая диагностика, эпидемиологический анализ.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Проводился анализ динамических рядов с выравниванием методом скользящей средней. Осуществлялся прогноз на 2024 год. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) ( $M \pm SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении средних арифметических показателей использовался t-критерий Стьюдента, при  $p < 0,05$  – различия были значимы.

**Результаты и их обсуждение.** В Омской области ОКИ среди населения занимают одно из лидирующих мест, при этом доля неустановленной этиологии остается достаточно высокой. В среднем за семь лет заболеваемость ОКИ с неустановленной этиологией всего населения составляла  $223,7 \pm 54,65$  на 100 тыс. Заболеваемость установленной ОКИ по этиологии в среднем за изучаемый период наблюдалась  $125,9 \pm 37,65$  на 100 тыс. населения. Причина заболеваний была установлена только в  $56,2 \pm 7,5\%$  случаев от всех зарегистрированных кишечных инфекций в регионе. В дальнейшем, прогностически в 2024 г. у жителей Омской области этиология диарейного синдрома будет чаще неустановленной и составит 164,9 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Заболеваемость ОКИ с неустановленной этиологией в Омской области в 2023 г. составила 221,9 на 100 тыс. населения, что оказалось меньше аналогичного показателя по РФ (286,02 на 100 тыс. населения). ОКИ установленной этиологии напротив гораздо выше в стране, чем в регионе: 134,13 против 108,9 в области на 100 тыс. населения [6].

Показатель заболеваемости ОКИ у детей с верифицированным возбудителем установленной этиологии был гораздо выше по сравнению с ОКИ неустановленной этиологии. Средние данные за анализируемый период ОКИ установленной и неустановленной этиологии составляли  $850,2 \pm 161,69$  и  $518,4 \pm 171,89$  на 100 тыс. детей, соответственно. При проведении анализа динамических рядов в 2023 г. отмечается темп прироста заболеваемости ОКИ выявленного возбудителя на 8,7%, а неустановленной этиологии – темп снижения на 26,7%. При построении прогноза на следующий период времени в 2024 г. у детей отмечается тенденция к снижению ОКИ неустановленной этиологии (рис. 1).

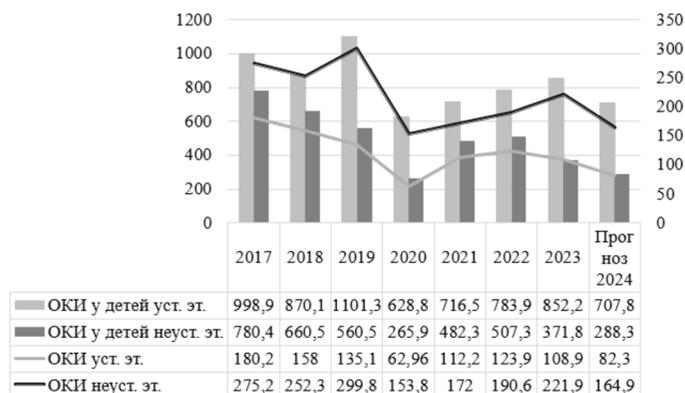


Рисунок 1. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) всего населения и детей установленной и неустановленной этиологии на 100 тыс. анализируемого населения на территории Омской области за период с 2017 г. по 2023 г.

Доля лиц до 17 лет, заболевших ОКИ, с установленной причиной чаще составляла более 70,0%, со средними значениями за семь лет  $77,2 \pm 0,22\%$ . Среди пациентов с неустановленной этиологией ОКИ детей до 17 лет заболевало ежегодно меньше ( $p < 0,03$ ), что соответствует  $46,6 \pm 0,1\%$ . Заболеваемость ОКИ установленной этиологии у пациентов до 17 лет в среднем равняется  $850,2 \pm 149,69$ , а неустановленной –  $518,4 \pm 171,89$  на 100 тыс. детского населения.

Высокая доля верификации диарейного синдрома у детей объясняется настороженностью родителей, частым вызовом врача на дом или госпитализацией в стационар, где уже в приемном отделении проводится диагностика заболевания с забором биоматериала [2, 3].

Всего за 7 лет в Омской области ОКИ были зарегистрированы у 48 705 пациентов, среди которых с установленной этиологией было 35,3% (17172). Пациентов с подтвержденной бактериальной этиологией было 8,5% (1 454), а с вирусной – 91,5% (15 718) больных. Очевидно, что ОКИ вирусной этиологии чаще верифицируются по сравнению с бактериальными. При сравнении средних значений ОКИ вирусной и бактериальной этиологии выявлены значимые отличия ( $t = 2,73$ ,  $p = 0,02$ ) (табл. 1). Аналогичные данные описывают и другие научные коллективы. В России в последние годы отмечается превалирование вирусной этиологии диарейного синдрома над бактериальной кишечной инфекцией [3, 4, 5].

Таблица 1.

Количество зарегистрированных случаев острых кишечной инфекции установленной вирусной или бактериальной этиологии в Омской области за период с 2017 г. по 2023 г. (абс.).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	M ± SD
ОКИ уст. эт. абс.	3565	3098	2673	1246	2161	2382	2047	2453,1 ± 754,2
ОКИ уст. вир. эт. абс. (%)*	3356 (94,1%)	2829 (91,3%)	2486 (93,0%)	1030 (82,7%)	2006 (92,8%)	2185 (91,7%)	1826 (89,2%)	2245,4 ± 746,8
ОКИ уст. бакт. эт. абс. (%)*	209 (5,9%)	269 (8,7%)	187 (7,0%)	216 (17,3%)	155 (7,2%)	197 (8,3%)	221 (10,8%)	207,7 ± 34,9
<b>Примечание:</b> ОКИ – острые кишечные инфекции, уст. эт. – установленной этиологии, вир. – вирусной этиологии, бакт. – бактериальной этиологии. * - различия статистически значимы (t-критерий Стьюдента).								

Самый высокий показатель ОКИ установленной этиологии наблюдался в 2017 г. В дальнейшем отмечалось снижение заболеваемости до 2020 г., что, вероятнее всего, было связано с развитием эпидемии новой коронавирусной инфекции в регионе и перепрофилированием коек инфекционных стационаров.

Заболеваемость ротавирусной инфекцией за изучаемый период превалировала и составляла всегда более 65% от всех зарегистрированных случаев вирусных кишечных заболеваний, что также наблюдалось в центральной части России [4]. На втором месте среди верифицированных наблюдаются ОКИ, вызванные вирусом Норволк. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией в регионе находится на третьем месте среди всех выявленных ОКИ вирусной этиологии. Максимальная заболеваемость наблюдалась в 2017 г. (21,22 на 100 тыс. населения) с последующим снижением до 2022 г. (2,19 на 100 тыс. населения) (рис. 2). Среди подтвержденных вирусных кишечных инфекций встречались и другие нозологии, например гепатит А, аденовирусная инфекция, однако их доля была незначительной.

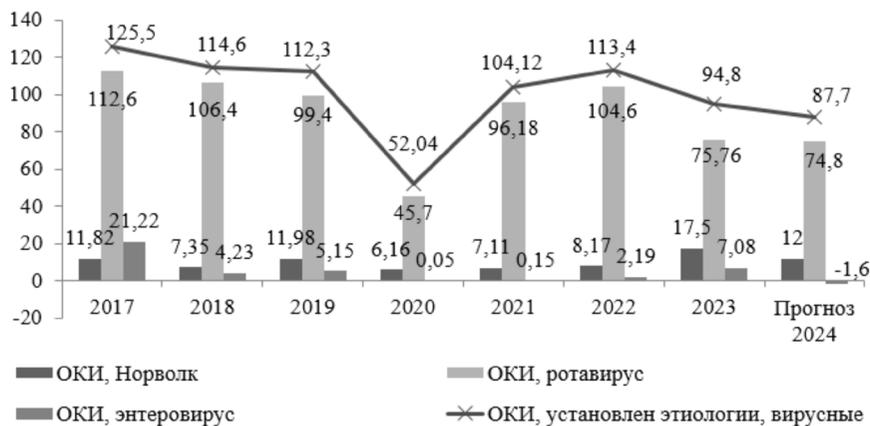


Рисунок 2. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) установленной этиологии, в том числе вызванными вирусами Норволк, ротавирусом и энтеровирусом на территории Омской области за период с 2017 г. по 2023 г. на 100 тыс. населения

Из подтвержденных случаев ОКИ вирусной этиологии за 7 лет (15 718) на долю ротавирусной инфекции приходилось 82,6% (12 988), норовирусную инфекцию – 8,7% (1 360), энтеровирусную – 6,9% (1 084), гепатит А – 1,8% (286) случаев заболевания. Проанализировав количество случаев вирусной ОКИ по возрасту, выявили, что у лиц до 17 лет ротавирусное поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось в 74,8% (9 713), норовирусное заболевание – у 59,9%, энтеровирусное кишечное проявление – у 98,6% детей. В целом за исследуемый период доля вирусных ОКИ у лиц до 17 лет составила 75,0% от всех подтвержденных случаев среди населения.

В целом наши данные совпадают с данными по России, где на первом месте среди вирусных диарей регистрируется ротавирусная инфекция, на втором – диареи, вызванные Норволк и на третьем – энтеровирусные кишечные инфекции [5].

За 7 лет в регионе было зарегистрировано 37 вспышек ОКИ. В очагах инфекции были проведены все необходимые мероприятия. Был выявлен источник заболевания, определен круг обследованных, проведены диагностические лабораторные обследования. Всего пострадало 260 человек, среди которых детей, заболевших в очаге до 17 лет, было 91,9% (239). Среднее значение вспышечной заболеваемости за 7 лет составило  $0,64 \pm 0,003\%$  от числа всех зарегистрированных случаев ОКИ. Преимущественный путь передачи инфекционного кишечного заболевания был контактно-бытовой (67,6%). Пищевой путь передачи ОКИ был зарегистрирован в 24,3%, водный – 8,1% случаев. Большая доля вспышек ОКИ была выявлена в детских дошкольных учреждениях, что составило 75,7% (28 случаев). Гораздо меньше очагов кишечной инфекции было зарегистрировано в общеобразовательных учреждениях (13,5% – 5 случаев). В летнем оздоровительном лагере зафиксирована единственная вспышка ОКИ в 2018 г. (2,7%), а среди населения было выявлено 8,1% (3 случая) очагов кишечной инфекции.

Лидирующей причиной возникновения очагов кишечной инфекции явился вирус Норволк (20 очагов), на долю которого пришлось 54,1%. Вспышка изолированной ротавирусной инфекции была установлена в 35,1% (13 очагах), а в сочетании с норовирусом – 2,7% (1 очаг). Энтеровирус явился причиной групповой заболеваемости в 8,1% (3 очага) случаев. Очаги норовирусной инфекции в 100% случаев встречались в детских дошкольных учреждениях. Там же была зарегистрирована сочетанная вирусная вспышка в 2023 г. рота- и норовирусное кишечное заболевание. Очаги ротавирусной инфекции в 46,2% случаев выявлялись в детских дошкольных, в 23,1% – в общеобразовательных учреждениях, в лагере (7,7%) и среди населения (23,1%). Вспышка энтеровирусной инфекции была зарегистрирована среди детского населения в дошкольных (33,3%) и общеобразовательных учреждениях (66,7%).

Необходимо отметить результаты эпидемиологических исследований в очагах инфекции. Для выявления источника заболевания проводится забор воды централизованных и децентрализованных источников, водоемов I категории и продовольственного сырья. За исследуемый период был обнаружен возбудитель ротавирусной инфекции в водоеме I категории в 2017 г. (3,7% из 27 обследованных) и в

централизованном источнике воды в 2018 (0,2% из 527) и 2019 г. (0,55% из 610). В остальной временной период положительных результатов при обследовании воды и продовольственного сырья не было выявлено. Источником инфекции чаще был больной человек или вирусоноситель (91,9%).

**Заключение.** На территории Омской области сохраняется высокая заболеваемость населения ОКИ неустановленной этиологии, при этом доля лиц до 17 лет в этой группе составляет в среднем  $46,6 \pm 0,1\%$ . На территории области острый диарейный синдром с установленным возбудителем чаще регистрировался у детей со средними значениями за изучаемый период  $850,2 \pm 161,69$  на 100 тыс. детского населения. Среди выявленных возбудителей вирусная этиология регистрировалась в 91,5% случаев от всех выявленных ОКИ, и в динамике отмечается снижение регистрации бактериальной диареи по сравнению с вирусной. Из вирусных диарей чаще выявлялся ротавирус, на втором месте вирус Норволк и на третьем – энтеровирус.

При анализе вспышек ОКИ выявлено, что во всех случаях это были вирусные диареи с превалированием контактно-бытового пути передачи (67,6%), преимущественно выявленные в детских дошкольных учреждениях (75,7%). Источником инфекции чаще был больной человек или вирусоноситель (91,9%).

Таким образом, вирусные диареи остаются ведущей причиной возникновения ОКИ у лиц до 17 лет, что требует дальнейшего анализа и выработки тактики и методов профилактических мероприятий среди всех слоев населения.

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

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Пузырева Л.В. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Сергеева В.В. – 25% (анализ литературы по теме исследования, проведение статистической обработки данных).

Сиволапова О.Н. – 25% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

#### ***Соответствие научной специальности.***

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.2.2 – Эпидемиология;

3.1.22 – Инфекционные болезни.

#### **Список литературы:**

1. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Кузнецова В.Г. Острые кишечные инфекции у детей и возможности применения метабиотиков. Лечащий врач. 2017. (2). 73–78.
2. Мешкова Н.А., Руженцева Т.А. Рациональная профилактика осложнений острых кишечных инфекций в педиатрии. Лечащий врач. 2019. (2). 60–63.
3. Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей. Журнал инфектологии. 2020. 12 (2). 113–118. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-113-118>.
4. Голиусов А.А., Ковалев В.А., Линок А.В., Локтионова М.Н., Филатова Н.Н. Особенности эпидемического процесса острых кишечных инфекций на территории Москвы. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. 7 (4). 39-43. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14006.
5. Сергевнин В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. 19 (4). 14–19. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19>.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав

потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.

**References:**

1. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Kuznetsova V.G. Acute intestinal infections in children and the possibilities of using metabiotics. *Lechashchiy vrach*. 2017. (2). 73–78. in Russian.
2. Meshkova N.A., Ruzhentseva T.A. Rational prevention of complications of acute intestinal infections in pediatrics. *Lechashchiy vrach*. 2019. (2). 60–63. in Russian.
3. Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G. Features of the etiology and epidemiology of combined acute intestinal infections in children. *Zhurnal infektologii*. 2020. 12 (2). 113–118. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-113-118>. in Russian.
4. Goliusov A.A., Kovalev V.A., Linok A.V., Loktionova M.N., Filatova N.N. Features of the epidemic process of acute intestinal infections in Moscow. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018. 7 (4). 39–43. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14006. in Russian.
5. Sergevni V.I. Modern trends in the long-term dynamics of the incidence of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2020. 19 (4). 14–19. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19). in Russian.
6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. 364 p. in Russian.

**Сведения об авторах.**

**1. Пузырева Лариса Владимировна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней; e-mail: [puzirevalv@mail.ru](mailto:puzirevalv@mail.ru); SPIN-код: 8647-3727, AuthorID: 743714; ORCID: [0000-0003-0495-3645](https://orcid.org/0000-0003-0495-3645).

**2. Сергеева Виктория Владимировна** – врач-педиатр; e-mail: [lupanova2123@mail.ru](mailto:lupanova2123@mail.ru); ORCID: 0009-0006-6636-073X.

**3. Сиволапова Ольга Николаевна** – ведущий специалист – эксперт эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека e-mail: [Yason\\_1970@mail.ru](mailto:Yason_1970@mail.ru); ORCID: 0009-0007-2502-7372.

**Information about the authors.**

**1. Puzyreva L.V.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Children's Infectious Diseases; e-mail: [puzirevalv@mail.ru](mailto:puzirevalv@mail.ru); SPIN-код: 8647-3727, AuthorID: 743714; ORCID: [0000-0003-0495-3645](https://orcid.org/0000-0003-0495-3645).

**2. Sergeeva V.V.** – pediatrician; e-mail: [lupanova2123@mail.ru](mailto:lupanova2123@mail.ru); ORCID: 0009-0006-6636-073X.

**3. Sivolapova O.N.** – Leading specialist – expert of epidemiological surveillance of the Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human; e-mail: [Yason\\_1970@mail.ru](mailto:Yason_1970@mail.ru); ORCID: 0009-0007-2502-7372.

**Информация.**

Дата опубликования 29.11.2024.

Степанов Е.А., Баясхаланова Ц.Б., Фефелова Е.В.,

Степанов А.В., Терешков П.П., Степанова М.О., Цыбиков Н.Н.

**ИЗМЕНЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ ТРИПТОФАНА И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В  
ТКАНИ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ СУСТАВА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

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

**Цель исследования:** выявить изменения метаболизма триптофана и цитокинов в ткани синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите.

**Материалы и методы исследования.** Опыты были проведены на 40 крысах линии WISTAR. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутривенная инъекция раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в неполном адъюванте Фрейнда. В тканях синовиальной оболочки коленного сустава определяли содержание триптофана, кинуренина, 3-гидроксикинуренина, L-5-гидротриптофана методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией, и концентрацию цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$ . Их определяли с помощью наборов для мультиплексного анализа Rat Inflammation Panel V02 (Biolegend, США) на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3.

**Результаты.** Было установлено, что концентрация цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNF $\alpha$  была высокой в острый период развития ревматоидного артрита. При экспериментальном ревматоидном артрите повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути и снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути. Установлены прямые корреляционные связи IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNF $\alpha$  с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому и серотониновому пути.

**Выводы.** При ревматоидном артрите изменяется метаболизм триптофана и содержание IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метаболиты триптофана, цитокины

Stepanov E.A., Bayaskhalanova C.B., Fefelova E.V.,

Stepanov A.V., Tereshkov P.P., Stepanova M.O., Tsybikov N.N.

**CHANGES IN TRYPTOPHAN METABOLISM AND CYTOKINE CONCENTRATION IN  
SYNOVIAL JOINT TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

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

**The aim of the research.** To identify changes in tryptophan and cytokine metabolism in synovial joint tissue in rheumatoid arthritis.

**Research materials and methods.** The experiments were performed on 40 WISTAR rats. At the beginning of the study, each animal of the experimental groups received an intraperitoneal injection of collagen type 2 solution (Chondrex, Inc., USA) in Freund's incomplete adjuvant. The content of tryptophan, kynurenine, 3-hydroxykinurinine, L-5-hydroxytryptophan by HPLC with fluorimetric and spectrophotometric detection, and the concentration of cytokines: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$  were determined in the tissues of the synovial membrane of the knee joint. They were determined using Rat Inflammation Panel V02 multiplex assay kits (Biolegend, USA) on a Cytomics FC500 flow cytofluorimeter (Beckman Coulter, USA). Statistical analysis was performed using the Jamovi program version 2.3.

**Results.** The concentration of cytokines: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$  was found to be high during the acute development of rheumatoid arthritis. With experimental rheumatoid arthritis, the content of tryptophan

*metabolites along the kynurenine pathway increases and the concentration of metabolites along the serotonin pathway decreases. Direct positive correlations of IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$  with the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway have been established.*

**Conclusions.** *Tryptophan metabolism and IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, and TNF $\alpha$  content are altered in rheumatoid arthritis.*

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, tryptophan metabolites, cytokines*

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, включает в себя воспаление как синовиальной оболочки, так и соединительной ткани суставов. Причина заболевания неизвестна, хотя важную роль могут играть определенные факторы, такие как генетика, эпигенетика, наличие антител к цитруллинированному белку (АСРА) и ревматоидного фактора (РФ), микробиом и иммунная система. Хотя лечение противоревматическими препаратами контролирует воспаление и уменьшает разрушение костей, общие показатели ремиссии РА по-прежнему остаются на низком уровне. Поэтому выяснение патогенеза РА крайне необходимо [1].

Воспаление, возникающее у пациентов с РА, обусловлено клеточно-опосредованным иммунным ответом. Это заболевание характеризуется наличием провоспалительной среды за счет таких цитокинов, как фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  и интерлейкин IL-6, а также снижением количества регуляторных Т-клеток (Tregs) [2]. Цитокины, влияющие на Т- и В-лимфоциты, играют ключевую роль, усиливая иммунный ответ на собственные ткани [3]. Дисбаланс между клетками Th17 и Treg, преждевременное старение Т-лимфоцитов и чрезмерная выработка антител плазмочитами не только усугубляют воспаление, но и ускоряют разрушение костей [4].

Ревматоидная синовиальная оболочка содержит большое количество CD4+ Т-клеток, что указывает на патогенную роль Т-лимфоцитов при этом заболевании. В-клетки также участвуют в патогенезе заболевания путем повышенного синтеза аутоантител к коллагену, излишнего стимулирования Т-клеточного звена иммунной системы посредством экспрессии костимулирующих молекул, повышенной выработкой в большей степени провоспалительных цитокинов [5].

Производные триптофана проявляют иммуномодулирующие свойства, которые могут как усугублять, так и облегчать воспаление при РА [6]. Так, при воспалительном артрите и связанных с ним заболеваниях кинуренин защищает от развития заболевания, а ингибирование или удаление индоламин-2,3-диоксигеназы увеличивает его тяжесть. Данные по участию метаболитов триптофана в развитии РА являются довольно противоречивыми [7].

#### **Цель исследования.**

Целью настоящего исследования явилось выявление изменений метаболизма триптофана и цитокинов в ткани синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите.

#### **Материалы и методы исследования.**

Исследование было проведено на 40 крысах линии WISTAR, средний возраст особей – 18–20 недель, вес – 200–300 г. В ходе эксперимента они были разделены на 4 группы (по 10 животных), три из которых экспериментальные, четвертая – контроль. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутрибрюшинная инъекция раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда [8].

Эксперимент проводился в соответствии с национальными рекомендациями для ухода и использования лабораторных животных и ухода за ними, одобренными Комитетом по этике животных. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (СИЖС) в 1985 г. По окончании эксперимента животных забивали передозировкой фторотанового наркоза. Протокол локального этического комитета №124 от 10.11. 2022 г.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 7, 14, 21 дни, далее осуществляли забор материала (суставы с околосуставными тканями) на морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Оценку содержания метаболитов триптофана у животных, выведенных из эксперимента,

выполняли путем забора синовиальной сумки коленных суставов, после чего полученный материал взвешивали и пропорционально весу добавляли фосфатный буферный раствор. Затем осуществляли гомогенизацию при помощи гомогенизатора QIAGEN TISSUELYSER LT. В тканях определяли содержание триптофана (TRP), кинуренина (KYN), 3- гидрокскинуридина (ЗНКYN), L-5-гидротриптофана (5HTp) методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Концентрацию интерлейкинов IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, фактора некроза опухоли – TNFa определяли в гомогенате тканей синовиальной сумки коленных суставов, используя наборы для мультиплексного анализа Rat Inflammation Panel V02 (Biolegend, США) с помощью проточного цитофлуориметра Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскела–Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводилось по парное сравнение с помощью критерия Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Корреляционная зависимость определялась с использованием ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и обсуждение.**

На первом этапе мы решили оценить при экспериментальном РА изменения в работе клеток, участвующих в иммунных реакциях по уровню наиболее известных цитокинов (табл. 1).

Таблица 1.

Концентрация цитокинов при экспериментальном ревматоидном артрите в гомогенате тканей синовиальной оболочки сустава

Показатель	Интактная группа	Индукцированный ревматоидный артрит		
		7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
IL10 пг/мл	37,2 (32, 2; 41,8)	500,3 (402,4; 555,7)*	135,5 (114,6; 156,7)	36,5 (31,8;42,7)**
TNFa пг/мл	11,4 (8,9; 14,1)	93,2 (85,7; 99,4)*	12,6 (8,9; 15,8)	13,1 (11,2; 16,2)**
IL18 пг/мл	93,5 (87,3; 99,6)	140 (134,3; 147,6)*	102 (96,7; 108,1)	52,8 (48,3; 57,1)**
IL1b пг/мл	23,9 (20,3; 26,7)	114,4 (109,8; 119,6)*	65,5 (61,3; 70,5)	23,8 (20,9; 27,1)**
IL6 пг/мл	185,6 (179,1; 192,7)	622,9 (610,4;636,8)*	250,8 (242,4; 259,6)	222,1 (213,2; 232,4)**
IL17A пг/мл	36,1 (31,7; 42,9)	52,8 (45,6; 60,2) *	46,6 (38,8; 52,4)	42,7 (35,9; 49,1) **

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  между 1 и 2 группами.

\*\*  $p < 0,05$ . между 2 и 4 группами

Было установлено, что содержание IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNFa резко возрастает к 7 суткам экспериментального РА (острый период). Наибольшее увеличение наблюдалось в остром периоде у противовоспалительного цитокина IL10 в 13,5 раз. К 21 суткам содержание молекул IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFa снижается.

РА связан как с местными, так и с системными воспалительными процессами за счет aberrантной регуляции воспалительных путей и дисбаланса нескольких медиаторов воспаления. Несмотря на то, что некоторые цитокины обладают двойкой функцией во многих иммунных реакциях чаще TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-18 и IL-1b усиливают воспаление и рекрутирование лейкоцитов, в то время как контррегуляторные цитокины IL-4 и IL-10 уменьшают воспаление. Нарушение регуляции и дисбаланс этих систем является

механизмом аутоиммунной дисфункции, наблюдаемой при РА. Активированные макрофаги в тканях суставов больных РА секретируют различные провоспалительные цитокины. Так, TNF- $\alpha$  активирует фибробласты, а IL-1 $\beta$  вызывает их пролиферацию. Эта цепочка реакций впоследствии активирует ядерный фактор транскрипции-kB (NF-kB), который является одним из основных воспалительных путей, наблюдаемых при РА. В этом пути рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа-B (RANKL), который посредством повышенной активности остеокластов участвует в регенерации и ремоделировании кости, одновременно запускается и продуцирует высокие уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [9]. Повышенная экспрессия NF-kB также приводит к увеличению уровня металлопротеиназ (ММП), особенно ММП-2 и ММП-9, которые являются ферментами, ответственными за разрушение хряща в синовиальной жидкости пациентов с РА. Кроме того, IL-1 $\beta$  обнаруживается в относительно более высоких концентрациях в синовиальных тканях пациентов с РА, что также посредством активации NF-kB индуцирует выработку IFN- $\gamma$  Т-клетками и естественными клетками-киллерами в синовиальных тканях. Экспрессия IL-17 и IL-6 в сыворотке коррелируют с клинической активностью заболевания РА. Таким образом, цитокиновые процессы, ответственные за прогрессирование заболевания и воспаление при РА, включают сложные механизмы обратной связи, главным образом, между интерлейкинами IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-18 и TNF- $\alpha$  [10]. IL-10 ингибирует как созревание, так и дифференцировку остеокластов. Высокий уровень IL-10 ингибирует активность провоспалительных цитокинов и также снижает экспрессию IL-6 и TNF- $\alpha$  [11].

С патогенезом РА связано большое количество разнообразных клеточных реакций, которые включают активацию воспалительных клеток, экспрессию различных цитокинов, локальных факторов роста и локальный ангиогенез. Предполагается, что стойкое воспаление при РА обусловлено взаимодействием Т-клеток, макрофагов и фибробластов. Нарушение аутоотолерантности и активация антигенспецифичных Т-клеток антигенпрезентирующими клетками, особенно дендритными, является решающим этапом в развитии аутоиммунных заболеваний [12, 13]. Воспаленные суставы характеризуются тяжелым синовитом и эрозией прилегающих хрящей и костей. Одной из причин повреждения тканей является обилие провоспалительных цитокинов, секретируемых нейтрофилами [5, 14]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза TNF- $\alpha$  и IL-6, в сыворотке и суставах вызывают чрезмерное разрушение костей [15].

В следующей серии экспериментов мы изучили изменения в обмене аминокислоты триптофана при экспериментальном РА. Нами установлено, что при экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути – KYN и 3HKYN, в то же время снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути – 5HTp (табл. 2).

Таблица 2.

Концентрация метаболитов триптофана в гомогенатах синовиальной оболочки суставов при экспериментальном ревматоидном артрите

Метаболит	Интактная группа	Индукцированный ревматоидный артрит		
		7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
TRP, $\mu\text{mol/l}$	1,09 (1,01; 1,19)	1,02 (0,82; 1,04)	1,1 (0,97; 1,14)	1,21 (1,14; 1,35)
KYN, $\mu\text{mol/l}$	0,034 (0,011; 0,044)	0,067 (0,0666; 0,076) *	0,074 (0,0726; 0,079)	0,087 (0,0762; 0,0882) **
3HKYN, $\mu\text{mol/l}$	15,7 (15,5; 18,3)	15,9 (14,4; 17,0)	15,7 (12,3; 19,1)	18,9 (17,5; 20,3) **
5HTp, $\mu\text{mol/l}$	11,8 (11,3; 12,5)	3,30 (2,80; 3,89) *	3,76 (3,60; 5,72)	4,42 (4,24; 6,88)**

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  между 1 и 2 группами.

\*\*  $p < 0,05$ . между 1 и 4 группами

Начальная стадия заболевания РА связана с изменениями иммунной системы с последующей выработкой аутоантител, нацеленных на различные молекулы, включая модифицированные собственные

эпитопы. На следующих стадиях заболевания как дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы, так и В- и Т-лимфоциты вносят вклад в усиление хронического воспалительного состояния. Фундаментальной аномалией при РА является неадекватный рост иммунных и стромальных клеток, что предъявляет высокие метаболические требования для выработки энергии и биосинтетических предшественников. Одним из наиболее важных путей получения энергии является метаболизм Трп до ацетилКоА и синтез из него НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>. Накапливающиеся данные свидетельствуют о важной связи между РА и метаболизмом аминокислот, в частности Трп. Трп, редкая незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза белка и образования многих молекул, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Большая часть Трп метаболизируется по кинурениновому пути, а оставшаяся превращается в серотонин и мелатонин по серотониновому пути. В настоящее время установлено, что кинурениновый путь является важным регулятором функции иммунной системы [16].

Трп вступает в серотониновый путь, когда фермент триптофангидроксилаза превращает эту незаменимую аминокислоту в 5НТрп, который затем последовательно превращается в серотонин, мелатонин и другие метаболиты. Помимо активности в качестве нейромедиатора (серотонин) или гормона/хронобиотика (мелатонин), метаболиты Трп, вырабатываемые по серотониновому пути, обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием посредством множества биохимических механизмов. Таким образом, снижение их концентрации приводит к усилению воспаления при РА. Возможно, угнетение серотонинового пути объясняет серьезные депрессивные расстройства, встречающиеся у пациентов с РА [17].

Нами выявлены значимые положительные связи IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNF $\alpha$  с KYN ( $r = 0,44-0,79$ , при этом  $p < 0,05$ ) и отрицательные с 5НТрп ( $r = 0,41-0,68$ , при этом  $p < 0,05$ ). Прямые положительные корреляции IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути свидетельствует о важной роли обмена Трп в патологических процессах при РА. Это подтверждает и ряд исследований, проведенных в последние годы. В частности, ингибиторы TNF могут повышать уровень триптофана и уменьшать тяжесть течения РА [18].

#### **Выводы:**

1. При экспериментальном РА содержание цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNF $\alpha$  резко возрастает к 7 суткам экспериментального РА, а затем к 21 суткам происходит резкое снижение их концентрации.
2. При экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана – KYN, 3HKYN и снижается концентрация 5НТрп.
3. Имеются выраженные корреляционные связи между содержанием IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF $\alpha$  с KYN и 5НТрп.

Однако следует отметить, что роль метаболитов Трп в иммунном ответе при РА все еще остается предметом изучения и требует дальнейших исследований для полного понимания его влияния на различные типы иммунокомпетентных клеток.

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

Степанов Е. А. – 15% (существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

Баясхаланова Ц.Б. – 15% (существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

Фефелова Е.В. –15% (доработка или исправление рукописи).

Степанов А. В. –15% (написание рукописи).

Степанова М.О. –15% (ответственность за целостность всех частей рукописи).

Терешков П.П. – 15% (окончательное утверждение для публикации).

Цыбиков Н.Н. – 10% (окончательное утверждение для публикации).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Соответствие научной специальности**

Материалы представляемой статьи соответствуют научной специальности – 3.3.3. – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Deane K.D. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2024. 36 (3). 225–234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013.
2. Pascual-García S., Martínez-Peinado P., López-Jaén A.B. et al. Analysis of Novel Immunological Biomarkers Related to Rheumatoid Arthritis Disease Severity. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (15). 12351. doi: 10.3390/ijms241512351.
3. Yang M., Zhu L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2024. 25 (5). 2688. doi: 10.3390/ijms25052688.
4. Фефелов А.А., Баясхаланова Ц.Б., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологические и иммунологические изменения тканей при экспериментальном пародонтите у крыс. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023. 1. 74-81. doi: 10.52485/19986173\_2023\_1\_74.
5. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol.* 2023. 34(3). 284-291. doi: 10.31138/mjr.20230801.
6. Lu Z.F., Hsu C.Y., Younis N.K., Mustafa M.A. et al. Exploring the significance of microbiota metabolites in rheumatoid arthritis: uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS.* 2024. doi: 10.1111/apm.13401.
7. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2023 Oct 23;14:1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
8. Šteigerová M., Šíma M., Slanař O. Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis: Role of Immune Cells with Associated Cytokines and Antibodies, Comparison with Rheumatoid Arthritis. *Folia Biol (Praha).* 2023. 69 (2). 41–49. doi: 10.14712/fb2023069020041.
9. Ilchovska D., Barrow M. An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews.* 2021. 20(2). 102741. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102741.
10. Lanspa M., Kothe B., Pereira M.R. et al. A Systematic Review of Nutritional Interventions on Key Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Comorbid Depression: Is a More Comprehensive Approach Required? *Cureus.* 2022. 15. 14 (8). e28031. doi: 10.7759/cureus.28031.
11. Ni S., Shan F., Geng J. Interleukin-10 family members: Biology and role in the bone and joint diseases. *Int Immunopharmacol.* 2022. 108. 108881. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108881.
12. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol.* 2024. 36 (1). 9–16. doi: 10.1093/intimm/dxad041.
13. Zhang J., Liu H., Chen Y. et al. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2024. 15. 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919.
14. Wang S., Yang N., Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2024. 13. 1043-2760(24)00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005.
15. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med.* 2024 Mar; 47 (1) : 6–11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931.
16. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2023. 14. 1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
17. Brock J., Basu N., Schlachetzki J.C.M. et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023. 19 (12). 790–804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w.
18. Bartikoski B.J., De Oliveira M.S., Do Espírito Santo R.C. et al. A Review of Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis: Bringing New Insights in Disease Pathogenesis, Treatment and Comorbidities. *Metabolites.* 2022. 12 (5). 394. doi: 10.3390/metabo12050394.

**References:**

1. Deane K.D. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024. 36 (3). 225–234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013.
2. Pascual-García S., Martínez-Peinado P., López-Jaén A.B. et al. Analysis of Novel Immunological Biomarkers Related to Rheumatoid Arthritis Disease Severity. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (15). 12351. doi: 10.3390/ijms241512351.
3. Yang M., Zhu L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2024. 25 (5). 2688. doi: 10.3390/ijms25052688.
4. Fefelov A.A., Bayaskhalanova C.B., Tereshkov PP, Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Morphological and immunological tissue changes in experimental periodontitis in rats. *Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2023. 1. 74-81. doi: 10.52485/19986173\_2023\_1\_74 (In Russian).
5. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2023. 34 (3). 284–291. doi: 10.31138/mjr.20230801. oo
6. Lu Z.F., Hsu C.Y., Younis N.K., Mustafa M.A. et al. Exploring the significance of microbiota metabolites in rheumatoid arthritis: uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS*. 2024. doi: 10.1111/apm.13401.
7. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023 Oct 23;14:1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
8. Šteigerová M., Šíma M., Slanař O. Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis: Role of Immune Cells with Associated Cytokines and Antibodies, Comparison with Rheumatoid Arthritis. *Folia Biol (Praha)*. 2023. 69 (2). 41–49. doi: 10.14712/fb2023069020041.
9. Ilchovska D., Barrow M. An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2021, 20 (2). 102741. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102741.
10. Lanspa M., Kothe B., Pereira M.R. et al. A Systematic Review of Nutritional Interventions on Key Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Comorbid Depression: Is a More Comprehensive Approach Required? *Cureus*. 2022. 15. 14 (8). e28031. doi: 10.7759/cureus.28031.
11. Ni S., Shan F., Geng J. Interleukin-10 family members: Biology and role in the bone and joint diseases. *Int Immunopharmacol*. 2022. 108. 108881. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108881.
12. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol*. 2024. 36 (1). 9–16. doi: 10.1093/intimm/dxad041.
13. Zhang J., Liu H., Chen Y. et al. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2024. 15. 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919.
14. Wang S., Yang N., Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024. 13. 1043-2760(24)00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005.
15. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2024 Mar; 47 (1) : 6–11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931.
16. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023. 14. 1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
17. Brock J., Basu N., Schlachetzki J.C.M. et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. 19 (12). 790-804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w.
18. Bartikoski B.J., De Oliveira M.S., Do Espírito Santo R.C. et al. A Review of Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis: Bringing New Insights in Disease Pathogenesis, Treatment and Comorbidities. *Metabolites*. 2022. 12 (5). 394. doi: 10.3390/metabo12050394.

*Сведения об авторах:*

- 1. Степанов Евгений Александрович** – аспирант кафедры патологической физиологии; e-mail: [eugen3-stepanov@ya.ru](mailto:eugen3-stepanov@ya.ru); ORCID: 0009-0002-4882-5776; Author ID РИНЦ 1199763.
- 2. Баясхаланова Цындыма Болотовна**, ассистент кафедры гистологии; e-mail: [bayasxalanovac@rambler.ru](mailto:bayasxalanovac@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-3926-3014; Researcher ID ADH-2478-2022; Author ID РИНЦ 923860.
- 3. Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии; e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru); ORCID: 0000-0002-0724-0352; Researcher ID G-1422-2017; Author ID РИНЦ 520408; Author ID Scopus 56612390300.
- 4. Степанов Александр Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии; e-mail: [avstep@rambler.ru](mailto:avstep@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-8593-6662; Researcher ID V-4562-2017; Author ID РИНЦ 575286; Author ID Scopus 57195034570.
- 5. Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии; e-mail: [tpp6915@mail.ru](mailto:tpp6915@mail.ru); ORCID: 0000-0002-8601-3499; Author ID РИНЦ 520402.
- 6. Степанова Мария Олеговна**, ассистент кафедры патологической физиологии e-mail: [mariyanovikova1996@gmail.com](mailto:mariyanovikova1996@gmail.com); ORCID: 0009-0007-4636-7288; Author ID РИНЦ 1239492.
- 7. Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии; e-mail: [thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru); ORCID: 0000-0002-0975-2351; Researcher ID AAA-8365-2020; Author ID РИНЦ 520407; Author ID Scopus 57202693187.

*Информация.*

Дата опубликования 29.11.2024.

<sup>1</sup>Сущенко Р.А., <sup>2</sup>Панченко А.С.**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ФИБРИНОЛИЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЕФАЛОГЕМАТОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

**Введение.** Длительная резорбция кефалогематомы может сопровождаться формированием хирургических осложнений. Темпы резорбции кефалогематомы имеют неопределенную динамику и могут зависеть от особенностей гемостаза у новорожденных.

**Цель исследования** – определить уровень показателей тромбообразования и фибринолиза в плазме венозной крови у новорожденных с кефалогематомами.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 90 новорожденных, 30 – с кефалогематомами средних и больших размеров (выполняли пункцию кефалогематомы), 30 – с кефалогематомами малых размеров (пункцию не выполняли). Контрольная группа – 30 здоровых новорожденных. Уровень показателей тромбообразования и фибринолиза определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytoflex LX с использованием наборов для мультиплексного анализа.

**Результаты.** На 10-е сутки уровень протромбина у новорожденных первой группы превышал показатели группы контроля в 1,33 раза и в 1,47 раза у второй группы исследования. На 10-е сутки концентрация антитромбина III в первой и второй группах превышала показатели группы контроля в 5,28 и в 8,82 раза, а на 28-е сутки исследования – в 6,9 и 7,28 раза. Концентрация ингибитора активации плазминогена I типа в первой и второй группах была выше, чем в группе контроля в 3,11 и 5,25 раза на 10-е сутки, а на 28-е сутки исследования – в 2,88 и 3,93 раза. Уровень D-димера на 10-е сутки в первой и второй группах был выше в 1,43 и 1,71 раза, а на 28-е сутки в обеих группах в 1,6 раза превышал показатели контрольной группы.

**Заключение.** Репарация при кефалогематомах сопряжена с механизмами резорбции поднадкостничного кровоизлияния и зависит от фибринолитической активности системы гемостаза. Вероятно, изоляция кефалогематомы от системного кровотока в условиях ингибирования активности плазминогена может являться причиной длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния.

**Ключевые слова:** кефалогематома, новорожденный, антитромбин III, PAI-1, D-димер, фибринолиз

<sup>1</sup>Sushchenko R.A., <sup>2</sup>Panchenko A.S.**CHANGES IN THE INDICATORS OF THROMBUS FORMATION AND FIBRINOLYSIS IN THE PATHOGENESIS OF CEPHALOHEMATOMA IN NEWBORNS**<sup>1</sup>*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Str., Chita, 672000, Russian Federation;*<sup>2</sup>*St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation*

**Background.** Long-term resorption of cephalohematoma may be accompanied by the formation of surgical complications. The rate of resorption of cephalohematoma has uncertain dynamics and may depend on the characteristics of hemostasis in newborns.

**Aim.** To define the level of thrombus formation and fibrinolysis in venous blood plasma in newborns with cephalohematomas.

**Methods.** There were 90 newborns under observation, 30 – with medium and large-sized cephalohematomas (the cephalohematoma was punctured), 30 – with small-sized cephalohematomas (the cephalohematoma was not punctured). The control group – 30 healthy newborns. The level of thrombosis and fibrinolysis indicators was determined by flow cytometry on a Cytoflex LX device using multiplex analysis kits.

**Results.** On the 10th day, the level of prothrombin in newborns of the first group was 1,33 times higher than in the control group, and 1,47 times higher than in the second group of the study. On the 10th day, the concentration of antithrombin III in the first and second groups exceeded the control group by 5,28 and 8,82 times, and on the 28th day of the study by 6,9 and 7,28 times. The concentration of type 1 plasminogen activation inhibitor in the first and second groups was higher than in the control group by 3,11 and 5,25 times on the 10th day, and on the 28th day of the study by 2,88 and 3,93 times. The level of D-dimer on the 10th day in the first and second groups was 1,43 and 1,71 times higher, and on the 28th day in both groups it was 1,6 times higher than the control group.

**Conclusion.** Reparation for cephalohematomas is associated with mechanisms of resorption of subperiosteal hemorrhage and depends on the fibrinolytic activity of the hemostatic system. It is likely that the isolation of the cephalohematoma from the systemic circulation under conditions of inhibition of plasminogen activity may be the cause of long-term persistence of subperiosteal hemorrhage.

**Keywords:** cephalohematoma, newborn, antithrombin III, PAI-1, D-dimer, fibrinolysis

Кефалогематома представляет собой субпериостальное кровоизлияние, возникающее вследствие интранатального повреждения головы [1]. Частота возникновения кефалогематом, по данным литературы варьирует от 0,2% до 10% случаев и не имеет тенденции к снижению [2]. Сепарация надкостницы происходит постепенно в течение нескольких часов или дней после рождения и обусловлена гидродинамическим давлением изливающейся крови [3, 4]. Процесс формирования кефалогематомы и ее объем постнатально неконтролируемые и могут быть связаны с рядом нарушений гемостаза и механизмами кровотока [5, 6]. Описаны случаи популяционного различия ранней манифестации кровотоков при наследственных нарушениях коагуляционного звена гемостаза [7]. Остановка поднадкостничного кровотока происходит не только вследствие активации системы гемостаза, но и по причине формирования тампонады, обеспечивающей временный гемостатический эффект [8, 6]. Данное обстоятельство не позволяет достоверно оценить эффективность коагуляционного звена гемостаза и может способствовать отсроченному кровотоку с увеличением объема кефалогематомы. Остановка кровотока обеспечивается формированием гемостатического тромба, блокирующего поврежденный сосуд. В случае сепарации надкостницы излитие крови происходит в патологическое субпериостальное пространство и сопровождается образованием тромботических масс в полости кефалогематомы. Система гемостаза не только направлена на устранение последствий альтерации, но и участвует в репаративных процессах при кровоизлияниях. Процесс репарации поднадкостничного кровоизлияния взаимосвязан с темпами резорбции содержимого кефалогематомы. В большинстве клинических наблюдений кефалогематома подвергается спонтанной резорбции в течение короткого времени [1, 2]. Однако может наблюдаться ее длительная персистенция с развитием осложнений, требующих хирургического лечения [9, 10]. Неопределенность темпов репарации может зависеть от биологического равновесия коагуляционного звена гемостаза и активности фибринолиза у новорожденных с кефалогематомами. Изучение уровня показателей тромбообразования и фибринолиза в плазме крови у новорожденных с кефалогематомами стало предметом нашего исследования.

**Цель исследования** – определить уровень показателей тромбообразования и фибринолиза в плазме венозной крови у новорожденных с кефалогематомами.

#### **Материалы и методы.**

Под наблюдением находилось 90 новорожденных. Новорожденные были распределены по трем группам. Первую группу (n = 30) составили новорожденные с кефалогематомами средних (5–8 см в диаметре) и больших размеров (более 8 см). Пациентам первой группы выполняли отсроченное пункционное лечение кефалогематомы на 10-е сутки жизни. Вторую группу (n = 30) представляли новорожденные с кефалогематомами малых размеров (до 5 см). У пациентов второй группы пункцию

кефалогематомы не выполняли. Контрольная группа состояла из 30 здоровых новорожденных. Пациентам первой и второй групп проводили лабораторное и инструментальное обследование на 10-е и 28-е сутки жизни. Новорожденным из группы контроля обследование проводили однократно. Во всех случаях было получено добровольное информированное согласие у законного представителя ребенка. Исследование было проведено с учетом требований этического комитета ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 года) и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Критерии включения: доношенные новорожденные (срок гестации 37–41 неделя), отсутствие противопоказаний к инвазивному обследованию и лечению, наличие кефалогематомы, согласие законного представителя на проведение исследования. Критерии исключения: недоношенность, наличие в семейном анамнезе врожденных нарушений системы гемостаза, противопоказания к проведению инвазивных манипуляций. Лабораторное исследование включало определение уровня тканевого фактора (TF), протромбина, антитромбина III (АТ III), плазминогена, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активации плазминогена 1 типа (PAI-1) и D-димера в плазме венозной крови у новорожденных. Забор крови осуществляли в утренние часы перед кормлением и до проведения пункционного хирургического лечения (на 10-е сутки) у новорожденных со средними и большими объемами кефалогематомы. Уровень показателей тромбообразования и фибринолиза определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytoflex LX (Beckman Coulter Inc., USA) с использованием наборов для мультиплексного анализа Human Thrombosis и Human Fibrinolysis Panel (BioLegend, USA).

Статистический анализ проводили с учетом рекомендаций Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и руководства «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [11]. Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные имели распределение, отличное от нормального, и были описаны с применением медианы (Me) и перцентилей (25; 75). Для оценки равенства медиан, полученных количественных показателей применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (H), при  $p < 0,05$  различия считали значимыми. При наличии статистически значимой разницы между группами, выполняли попарное сравнение показателей с использованием критерия Манна–Уитни (U) и поправки Бонферрони. Оценку значимости динамических изменений показателей осуществляли с использованием теста Вилкоксона (T-критерий преобразован в величину Z (Z-score)). Для статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corporation, USA).

### Результаты.

Достоверных различий между исследуемыми группами по уровню содержания в плазме венозной крови TF, плазминогена и t-PA выявлено не было.

На 10-е сутки исследования уровень протромбина в плазме крови у пациентов первой группы был выше в 1,33 [0,91; 4,48] раза, чем у новорожденных из группы контроля ( $U = 256,0$ ,  $p = 0,004$ ). При этом концентрация протромбина в плазме крови у новорожденных со средними и большими объемами поднадкостничного кровоизлияния превышала в 1,47 [0,2; 7,36] раза показатели группы с малым объемом кефалогематом ( $U = 262,0$ ,  $p = 0,005$ ). На 28-е сутки наблюдения статистически значимых различий по уровню содержания в крови протромбина в исследуемых группах не отмечено.

На 10-е сутки уровень АТ III у пациентов со средними и большими объемами поднадкостничного кровоизлияния превышал в 8,82 [3,57; 11,76] раза показатель контрольной группы ( $U = 32,0$ ,  $p < 0,001$ ). Концентрация в плазме крови АТ III в группе с малыми объемами кровоизлияния была выше в 5,28 [2,37; 8,76] раза, чем в группе контроля ( $U = 71,0$ ,  $p < 0,001$ ). На 28-е сутки исследования концентрация АТ III в плазме венозной крови у пациентов первой группы исследования была выше в 7,28 [3,07; 9,2] раза, чем у новорожденных из группы контроля ( $U = 22,0$ ,  $p < 0,001$ ). У пациентов второй группы исследования уровень АТ III превышал в 6,9 [3,05; 11,52] раза показатель группы контроля ( $U = 60,0$ ,  $p < 0,001$ ).

Уровень PAI-1 в первой группе был выше в 3,11 [2,4; 13,6] раза, чем у новорожденных из группы контроля на 10-е сутки исследования ( $U = 74,0$ ,  $p < 0,001$ ), а во второй группе концентрация PAI-1

превышала в 5,25 [4,09; 10,08] раза показатель контрольной группы ( $U = 89,0$ ,  $p < 0,001$ ). На 28-е сутки концентрация PAI-1 у пациентов со средними и большими кефалогематомами была выше в 2,88 [2,75; 6,85] раза, чем в группе контроля ( $U = 26,0$ ;  $p < 0,001$ ). При этом уровень PAI-1 у новорожденных с малым объемом кровоизлияния превышал в 3,93 [3,77; 16,6] раза значения аналогичного показателя контрольной группы ( $U = 65,0$ ,  $p < 0,001$ ).

Установлено, что концентрация D-димера в плазме венозной крови у пациентов первой и второй групп наблюдения статистически отличалась от показателей контрольной группы на 10-е и 28-е сутки. На 10-е сутки исследования концентрация D-димера у пациентов со средними и большими объемами поднадкостничного кровоизлияния превышала в 1,43 [0,26; 9,57] раза показатели контрольной группы ( $U = 218,0$ ,  $p = 0,001$ ). При этом уровень D-димера в плазме венозной крови у пациентов с малым объемом кровоизлияния был выше в 1,71 [1,47; 4,03] раза, чем в группе контроля ( $U = 130,0$ ,  $p < 0,001$ ). На 28-е сутки концентрация D-димера в плазме крови у пациентов первой группы превышала в 1,6 [0,31; 42,11] раза данный показатель группы контроля ( $U = 182,0$ ,  $p < 0,001$ ). Схожие показатели получены и во второй группе наблюдения. Уровень D-димера во второй группе был выше в 1,6 [1,41; 3,52] раза, чем у новорожденных из группы контроля ( $U = 134,5$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты исследования показателей тромбообразования и фибринолиза приведены в таблице.

Таблица. Table. 1

Сравнение показателей тромбообразования и фибринолиза в плазме крови новорожденных с кефалогематомами и их изменение в динамике  
Comparison of indicators of thrombus formation and fibrinolysis in the blood plasma of newborns with cephalohematomas and their changes in dynamics

Показатель/ Indicator	Период исследования (сутки)/ Period of study (day of life)	Группы исследования/Study groups			Тестовая статистика/ Test statistics df=2
		Контроль/ Control n=30	Группа 1/ Group 1 n=30	Группа 2/ Group 2 n=30	
Тканевой фактор (нг/мл)/ Tissue factor (ng/ml)	10	0,23 [0,20; 0,25]	0,24 [0,23; 0,35]	0,24 [0,18; 0,43]	H=4,36, p=0,11
	28		0,24 [0,23; 0,31]	0,21 [0,1; 25,9]	H=3,99, p=0,13
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -0,41; p=0,68	Z= -1,47; p=0,14	Z-score
Протромбин (мкг/мл)/ Prothrombin (mcg/ml)	10	24,8 [22,3; 31,4]	33,1 [28,6; 100,1]	22,4 [13,6; 140,8]	H=10,69, p=0,005
	28		30,8 [16,9; 79,2]	26,2 [14,1; 109,0]	H=5,52, p=0,06
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -1,12; p=0,26	Z= -0,36; p=0,71	Z-score
Антитромбин III (мкг/мл)/ Antithrombin III (mcg/ml)	10	17,6 [17,6; 36,1]	155,3 [128,9; 207,0]	93,1 [85,8; 154,3]	H=49,24, p<0,001
	28		128,2 [111,1; 162,0]	121,5 [110,4; 202,8]	H=49,08, p<0,001
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -1,04; p=0,29	Z= -1,33; p=0,18	Z-score
Плазминоген (мкг/мл)/ Plasminogen (mcg/ml)	10	53,6 [52,1; 54,4]	52,3 [51,5; 58,3]	53,5 [49,7; 54,7]	H=0,31, p=0,85
	28		53,4 [52,7; 55,4]	53,1 [51,5; 54,1]	H=0,32, p=0,85
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -0,10; p=0,91	Z= -0,25; p=0,80	Z-score
Тканевой активатор плазми- ногена (нг/мл)/ Tissue plasminogen activator (ng/ml)	10	1,29 [1,14; 1,34]	1,34 [1,18; 1,63]	1,43 [1,25; 1,73]	H=1,95, p=0,37
	28		1,2 [0,98; 2,9]	1,24 [1,13; 1,50]	H=0,12, p=0,94
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -1,35; p=0,17	Z= -1,27; p=0,20	Z-score
Ингибитор активации плаз- миногена I типа (нг/мл)/ Plasminogen activation inhibitor-1 (ng/ml)	10	16 [14,9; 16,7]	49,8 [40,1; 203,4]	84,1 [68,4; 150,3]	H=39,94, p<0,001
	28		46,1 [46,0; 102,1]	63 [63,0; 247,4]	H=48,48, p<0,001

Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -0,98; p=0,32	Z= -1,16; p=0,24	Z-score
D-димер (нг/мл)/ D-dimer (ng/ml)	10	2,28 [2,13; 2,54]	3,27 [0,67; 20,4]	3,92 [3,75; 8,6]	H=23,53, p<0,001
	28		3,66 [0,81; 89,7]	3,66 [3,6; 7,5]	H=25,52, p<0,001
Динамика изменений/ Dynamics of changes			Z= -0,32; p=0,75	Z= -0,19; p=0,85	Z-score

**Примечание** - Показатели представлены медианой Me [25; 75], H – критерий Краскела–Уоллиса (значимость при  $p < 0,05$ ).

**Note** - The indicators are presented as median Me [25; 75], H – Kruskal–Wallis test (significance at  $p < 0.05$ ).

### Обсуждение.

Функционирование системы плазменного гемостаза у новорожденных значительно отличается от взрослых и находится в альтернативном балансе коагуляции и фибринолиза [12]. В физиологических условиях транзиторный дефицит витамин К-зависимых прокоагулянтов компенсируется снижением активности первичных антикоагулянтов и компонентов фибринолиза [13, 14].

В результате проведенного исследования мы отметили ряд изменений показателей тромбообразования и фибринолиза у пациентов периода новорожденности с кефалогематомами. Физиологический механизм родов, а также родовые травмы создают условия для высвобождения ТФ, запускающего каскадный механизм коагуляционного гемостаза [14]. Более выраженная степень повреждения тканей у пациентов с кефалогематомами должна отражаться на концентрации свободно-циркулирующего ТФ. Однако полученные данные показали отсутствие статистически значимой разницы уровня ТФ у новорожденных исследуемых групп во всех временных контрольных точках. Отсутствие различий можно объяснить кратковременным периодом альтерации, сопровождавшимся высвобождением большого количества ТФ и завершённой репарацией мягких тканей в зоне повреждения к 10-м суткам у пациентов с кефалогематомами.

Отмечено, что уровень протромбина в плазме крови у новорожденных с кефалогематомами средних и больших размеров превышал значение показателей группы контроля и пациентов с малыми размерами поднадкостничного кровоизлияния на 10-е сутки исследования. При этом наличия статистической разницы между группами контроля и группой с малым объемом кровоизлияния выявлено не было. После пункционного удаления содержимого кефалогематомы у пациентов с большими объемами кровоизлияния концентрация протромбина в плазме крови динамически не изменялась. Данный факт может свидетельствовать о более выраженной прокоагуляционной активности плазмы у новорожденных с объемными поднадкостничными кровоизлияниями.

Одной из физиологических особенностей плазменного звена гемостаза у новорожденных считается транзиторное снижение уровня первичных физиологических антикоагулянтов [14–16]. Однако исследование выявило значительное преобладание уровня антитромбина III у пациентов с кефалогематомами по отношению к группе здоровых новорожденных на 10-е и 28-е сутки исследования. При этом концентрация антитромбина III у пациентов с кефалогематомами в обеих группах достигала величин референсного интервала у взрослых без существенных колебаний показателей в динамике. Наличие статично высокого уровня АТ III у пациентов с поднадкостничными кровоизлияниями может указывать на смещение биологического равновесия системы гемостаза в сторону гипокоагуляции.

В процессе исследования фибринолитического звена коагуляционного гемостаза статистически значимых различий в концентрации плазминогена и уровня тканевого активатора плазминогена у новорожденных в исследуемых группах не получено. В то же время у пациентов с поднадкостничным кровоизлиянием, независимо от объема и периода наблюдения, регистрировалось увеличение концентрации PAI-1 в плазме венозной крови по отношению к группе здоровых детей. Можно предположить, что повышение уровня PAI-1 в плазме крови у новорожденных с кефалогематомами может являться одним из звеньев патогенеза, удлиняющих самостоятельную резорбцию кефалогематомы за счет ингибирования фибринолиза.

Формирование кефалогематомы происходит в результате повреждения сосудов надкостницы и эмиссариев с последующим излитием крови в поднадкостничное пространство [17]. Излитие крови

сопровождается сепарацией надкостницы от подлежащей кости с образованием замкнутой полости. Запуск каскада реакций гемостаза завершается формированием внутри патологически сформированной полости и просвете поврежденных сосудов гемостатического тромба. Образование тромба вызывает активацию системы фибринолиза, направленной на деградацию фибрина. Одними из продуктов деградации фибрина с длительным периодом элиминации являются D-димеры [18–19]. В результате проведенного исследования мы выявили наличие статистической разницы по уровню D-димера в плазме крови у новорожденных с кефалогематомами в сравнении со здоровыми детьми, но при этом существенного повышения концентрации продуктов распада фибрина, указывающих на активный фибринолиз у пациентов с поднадкостничными кровоизлияниями, не отмечалось. Скорость фибринолиза может зависеть от структуры и свойства тромба и определяться физическими факторами, такими как площадь ферментативного контакта и проницаемостью для фибринолитических ферментов [20]. Пункционное удаление продуктов лизиса тромба из полости кефалогематомы на 10-е сутки у пациентов со средними и большими объемами кровоизлияний не сопровождалось динамическим уменьшением концентрации D-димера в плазме крови. Факт отсутствия колебания концентрации D-димера после удаления из полости кефалогематомы продуктов лизиса тромба указывает на изолированность от системного кровотока поднадкостничного кровоизлияния, что может являться дополнительным звеном патогенеза, вызывающим длительную резорбцию кровоизлияния.

#### **Заключение.**

Репарация при кефалогематомах сопряжена с механизмами резорбции поднадкостничного кровоизлияния и зависит от фибринолитической активности системы гемостаза. Вероятно, изоляция кефалогематомы от системного кровотока в условиях ингибирования активности плазминогена может являться причиной длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния.

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

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

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

Концепция и дизайн исследования – Панченко А.С., Сущенко Р.А.; сбор материала, анализ и интерпретация данных – Сущенко Р.А.; статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, написание текста – Сущенко Р.А.; редактирование текста – Панченко А.С.; обсуждение окончательной версии статьи – Панченко А.С., Сущенко Р.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

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

Материалы статьи соответствует научной специальности: 3.3.3 – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Иова А.С. Особенности ведения новорождённых с кефалогематомами: индивидуализированный подход и минимальная инвазивность. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2020. 3-4 (70–72). 101–105.
2. Киосов А.Ф., Галиаскарова А.Р. Факторы риска и клинические особенности формирования кефалогематом у новорожденных детей. Уральский медицинский журнал. 2019. 15 (183). 23–27. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.07.
3. Rhodes A., Neuman J., Blau J. Occipital mass in antenatal sonography. J Neonatal Perinatal Med. 2019. 12 (3). 321–324. DOI: 10.3233/NPM-1872.
4. Offringa Y., Mottet N., Parant O., et al. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery. Arch Gynecol Obstet. 2019. 299 (5). 1283–1288. DOI: 10.1007/S00404-019-05115-X.
5. Ekéus C., Wrangsell K., Penttinen S., et al. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction). J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. 31 (18). 2402–2408. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344631.
6. Üçer M., Taçyıldız A.E., Aydın I., Akkoyun K.N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. Cureus. 2021. 13 (4). 14415. DOI: 10.7759/CUREUS.14415.

7. Atiq F., Saes J.L., Punt M.C., K.P.M. van Galen, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *E Clinical Medicine*. 2021. 29. 32. DOI: ORG/10.1016/J.ECLINM.2021.100726.
8. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., et al. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy. *Plast Reconstr Surg*. 2021. 148 (2). 409–417. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008199.
9. Kopacz A., Nagy L., Demke J. Bilateral Cephalohematoma With Sagittal Synostosis and Scaphocephaly. *J Craniofac Surg*. 2020. 31 (3). 260–261. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006223.
10. Wong C.H., Foo C.L., Seow W.T. Calcified cephalohematoma: classification, indications for surgery and techniques. *J Craniofac Surg*. 2006. 17 (5). 970–9. DOI: 10.1097/01.SCS.0000229552.82081.DE.
11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком): Учебное пособие. М.: Логосфера. 2022. 143 с.
12. Khizroeva J., Makatsariya A., Vorobev A., Bitsadze V., Elalamy I., Lazarchuk A., et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (18). 13864. DOI: 10.3390/IJMS241813864.
13. Козлова Е.Л. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011. 4 (30). 13–19.
14. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. *Практика педиатра*. 2020. 1. 49–52.
15. Кишкун А.А. Диагностика нарушений плазменного гемостаза у новорожденных. *Лабораторная медицина*. 2022. 13. 35–46. DOI: 10.58953/15621790\_2022\_13\_35.
16. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. 17 (4). 100–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113.
17. Сущенко Р.А., Панченко А.С. Современные аспекты диагностики и лечения кефалогематом у новорожденных. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022. 1. 11–19. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_11.
18. Горшкова Ю.Г. D-димер как маркер гиперкоагуляции и венозных тромбоэмболических осложнений. *Лабораторная медицина*. 2023. 14 (3–4). 69–73. DOI 10.58953/15621790\_2023\_14\_3-4\_69.
19. Гильманов А.Ж. D-димер: Что? Как? У кого? С какой целью? Клинико-лабораторный консилиум. 2009. 6 (31). 38–46.
20. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал*. 2013. 94 (5). 711–718.

## References

1. Iova A.S. Osobennosti vedeniya novorozhdyonnyh s kefalogematomami: individualizirovannyj podhod i minimal'naya invazivnost'. *StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya*. 2020. 3–4(70–72). 101–105. in Russian).
2. Kiosov A.F., Galiaskarova A.R. Risk factors and clinical features of the formation of cephalhematoma in newborns. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2019. 15 (183). 23–27. doi: 10.25694/urmj.2019.15.07. in Russian.
3. Rhodes A., Neuman J., Blau J. Occipital mass in antenatal sonography. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019. 12 (3). 321–324. DOI: 10.3233/NPM-1872.
4. Offringa Y., Mottet N., Parant O., et al. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2019. 299 (5). 1283–1288. DOI: 10.1007/S00404-019-05115-X.
5. Ekéus C., Wrangsell K., Penttinen S., et al. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018. 31 (18). 2402–2408. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344631.
6. Üçer M., Taçyıldız A.E., Aydın I., Akkoyun K.N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. *Cureus*. 2021. 13 (4). 14415. DOI: 10.7759/CUREUS.14415.
7. Atiq F., Saes J.L., Punt M.C., K.P.M. van Galen, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *E Clinical Medicine*.

2021. 29. 32. DOI: ORG/10.1016/J.ECLINM.2021.100726.
8. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., et al. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy. *Plast Reconstr Surg.* 2021. 148 (2). 409–417. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008199.
  9. Копач А., Nagy L., Demke J. Bilateral Cephalohematoma With Sagittal Synostosis and Scaphocephaly. *J Craniofac Surg.* 2020. 31 (3). 260–261. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006223.
  10. Wong C.H., Foo C.L., Seow W.T. Calcified cephalohematoma: classification, indications for surgery and techniques. *J Craniofac Surg.* 2006. 17 (5). 970–9. DOI: 10.1097/01.SCS.0000229552.82081.DE.
  11. Mudrov V.A. Algoritmy statisticheskogo analiza dannyh biomedicinskih issledovanij s pomoshch'yu paketa programm SPSS (dostupnym yazykom): Uchebnoe posobie. M.: Logosfera. 2022. 143 p.
  12. Khizroeva J., Makatsariya A., Vorobev A., Bitsadze V., Elalamy I., Lazarchuk A., et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (18). 13864. DOI: 10.3390/IJMS241813864.
  13. Kozlova E.L. Features of hemostasis system in early neonatal period. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2011. 4 (30). 13–19. in Russian.
  14. Cherkasova S.V. Gemostaz novorozhdennyh. *Praktika pediatra.* 2020. 1. 49–52. in Russian.
  15. Kishkun A.A. Diagnosis of plasma hemostasis disorders in newborns. *Laboratornaya medicina.* 2022. 13. 35–46. DOI 10.58953/15621790\_2022\_13\_35. in Russian.
  16. Kol'cova E.M., Balashova E.N., Pantelev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018. 17 (4). 100–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113. in Russian.
  17. Sushchenko R.A., Panchenko A.S. Modern aspects in diagnostics and treatment cephalohematomas of newborns. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2022. 1. 11–19. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_11. in Russian.
  18. Gorshkova Y.G. D-dimer as a marker of hypercoagulation and venous thromboembolic disease complications. *Laboratornaya medicina.* 2023. 14 (3-4). 69–73. DOI 10.58953/15621790\_2023\_14\_3-4\_69. in Russian.
  19. Gil'manov A.Z. D-dimer: CHto? Kak? U kogo? S kakoj cel'yu? *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2009. 6 (31). 38–46. in Russian.
  20. Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2013. 94 (5). 711–718. in Russian.

#### ***Сведения об авторах:***

**1. Сущенко Руслан Алексеевич**, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии; e-mail: [ruslansushko@bk.ru](mailto:ruslansushko@bk.ru); ID РИЦН – 1133825; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8050-0159>.

**2. Панченко Александра Сергеевна**, д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии; e-mail: [sashawomen18@mail.ru](mailto:sashawomen18@mail.ru); ID РИЦН – 520451; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>.

#### ***Information about authors:***

**1. Sushchenko R.A.** – Assistant of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery; e-mail: [ruslansushko@bk.ru](mailto:ruslansushko@bk.ru); ID РИЦН – 1133825; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8050-0159>.

**2. Panchenko A.S.** – Dr Sc. (Med), Professor of the Department of Neonatology with courses in neurology and obstetrics-gynecology; e-mail: [ruslansushko@bk.ru](mailto:ruslansushko@bk.ru); ID РИЦН – 1133825; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8050-0159>.

#### ***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173\_2024\_3\_93

УДК : 616.831-005.4:616-092

**Ma-Van-dэ A.Ю., Фефелова Е.В., Ширшов Ю.А., Маруева Н.А.  
РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ЧАСТЬ II**

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

**Резюме.** Проблема сосудистых заболеваний головного мозга, в частности, острое нарушение мозгового кровообращения, не теряет своей актуальности. Несмотря на проводимую первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, уровень заболеваемости ишемическим инсультом среди населения Российской Федерации остаётся высоким. Достаточно отлаженная система маршрутизации пациентов с острыми сосудистыми катастрофами и мультидисциплинарный подход в лечении не всегда гарантируют удовлетворительный результат. Широкая распространённость заболевания, высокая степень инвалидизации и смертности, снижение возраста заболевших, экономические потери, связанные с реабилитацией пациентов и длительно сохраняющейся их нетрудоспособностью, диктуют необходимость поиска новых и эффективных подходов в диагностике и лечении данного состояния.

В настоящее время с целью разработки адъювантной терапии проводятся исследования, направленные на изучение патогенетического каскада реакций, возникающих в момент острой церебральной ишемии. На основании полученных результатов разрабатываются дополнительные возможности в лечении и дальнейшей реабилитации пациентов.

В представленном литературном обзоре собраны и проанализированы актуальные данные по проблематике ишемического инсульта. Рассмотрена роль отдельных молекул семейства фактора некроза опухолей, принимающих непосредственное участие в развитии и протекании мозгового инфаркта, а также влияющих на дальнейший прогноз выживаемости и восстановления пациентов.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, микроглия, нейровоспаление, нейродегенерация, цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли

**Ma-Van-de A.Yu., Fefelova E.V., Shirshov Yu.A., Marueva N.A.  
THE ROLE OF INDIVIDUAL NEUROINFLAMMATION MOLECULES IN PATHOGENESIS  
ISCHEMIC STROKE. PART II**

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

**Abstract.** The problem of cerebrovascular diseases, in particular acute cerebrovascular accident, does not lose its relevance. Despite the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, the incidence of ischemic stroke among the population of the Russian Federation remains high. A well-established system of routing patients with acute vascular accidents and a multidisciplinary approach to treatment do not always guarantee a satisfactory result. The widespread prevalence of the disease, a high degree of disability and mortality, a decrease in the age of patients, economic losses associated with the rehabilitation of patients and their long-term disability dictate the need to find new and effective approaches to the diagnosis and treatment of this condition.

Currently conducted studies are aimed at studying the pathogenetic cascade of reactions that occur at the time of acute cerebral ischemia, in order to develop adjuvant therapy. Based on the results obtained, additional

*options are being developed in the treatment and further rehabilitation of patients. The presented literature review collects and analyzes current data on the problem of ischemic stroke. The role of individual molecules of the tumor necrosis factor family, which are directly involved in the development and course of cerebral infarction, but also affect the further prognosis of survival and recovery of patients, is considered.*

**Keywords:** *cerebrovascular diseases, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, microglia, neuroinflammation, neurodegeneration, cytokines, interleukins, tumor necrosis factor*

### **Введение.**

Известно, что артериальный тромбоз церебральных сосудов даёт старт многоступенчатому воспалительному каскаду патологических реакций в веществе головного мозга, что закономерно приводит к запуску процессов нейровоспаления. Активация микроглии, а также нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, которые могут мигрировать из периферической крови, обуславливает нейровоспаление. Местная воспалительная реакция в очаге ишемии приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что, в свою очередь, способствует дополнительному поступлению провоспалительных молекул из периферической крови, тем самым усиливая активность воспаления в ткани головного мозга. Параллельно с вышеописанными событиями, по принципу обратной связи и при определённых условиях (объём очага ишемии, соматический фон и др.) возможно развитие реакции иммуносупрессии, направленной на деактивацию иммунологических реакций в зоне мозгового инфаркта. В свою очередь, активация иммуносупрессивных механизмов может сыграть негативную роль и повысить риск развития инфекционных осложнений у больных [1]. Активация лимфоидных органов, повышение уровня провоспалительных медиаторов, цитокинов и хемокинов начинается сразу после формирования очага инфаркта мозга и может продолжаться неопределённое время [2].

Цитокинами называют группу информационных молекул, которые принимают активное участие в функционировании системы иммунитета в норме и при различных патологических состояниях. За продукцию биологически активных веществ в центральной нервной системе (ЦНС), в первую очередь, отвечают клетки микроглии.

Ключевым в развитии реакций воспаления, затрагивающих широкий спектр органов и систем, является фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). TNF – цитокин, был описан в 1975 году, его основная функция заключается в координации взаимодействия иммунных молекул и контроле иммунных реакций организма. Установлено, что TNF принимает участие в воспалительных процессах не только напрямую, но и опосредованно, а также активирует механизм апоптоза клеток [3]. Семейство TNF обширно и включает на сегодняшний день 19 лигандов, каждый из которых способен связываться с одним или несколькими рецепторами. Данные связи необходимы для различных биологических процессов, таких как активация иммунной системы, про- и противовоспалительные реакции, репарация тканей, апоптоз. Изучение различных путей взаимодействия TNF с рецепторами может способствовать открытию новых возможностей в таргетной терапии различных заболеваний, в том числе и cerebrovasкулярных.

**Цель исследования:** провести поиск, сбор и анализ данных по теме участия молекул нейровоспаления в патогенезе ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** При проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН. Поиск литературы осуществлён с использованием ключевых слов: ишемический инсульт (ischemic stroke), микроглия (microglia), нейровоспаление (neuroinflammation), фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor), интерлейкины (interleukins), цитокины (cytokines).

### **Результаты.**

В некоторых литературных источниках указывается возможная взаимосвязь между концентрацией различных лигандов TNF в плазме крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и ишемического инсульта [4]. При ишемическом инсульте TNF- $\alpha$  способствует активации микроглии, индуцирующей нейровоспаление. В рамках воспалительного каскада реакций в очаге

ишемии, активированная микроглия запускает процесс синтеза провоспалительных цитокинов. Данный механизм был продемонстрирован в исследовании Kim с соавторами (2022 г.), которые установили связь между повышением концентрации TNF- $\alpha$  в веществе головного мозга и увеличением уровня других провоспалительных молекул, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкин-6 (IL-6) [5].

Взаимодействие TNF- $\alpha$  с различными агентами осуществляется при помощи рецепторов: TNFR1 и TNFR2. Известно, что активация TNFR1 в большинстве случаев приводит к каскаду сигналов, вызывающих апоптоз клеток, в то время как активация TNFR2 способствует запуску процессов нейропротекции и нейрорепарации. Баланс этой системы в конечном итоге определяет вероятность выживаемости нейроцитов, что в конечном счете обуславливает клинический исход для пациента [6].

Отдельного внимания заслуживают исследования влияния TNF- $\alpha$  на развитие когнитивных нарушений у пациентов после острой церебральной катастрофы. Опубликованы данные о роли TNF- $\alpha$  в развитии когнитивных нарушений вплоть до деменции у лиц, перенесших ишемический инсульт. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности после перенесенного ишемического инсульта в плазме крови определяется более высокий уровень концентрации TNF- $\alpha$  в сравнении с группой контроля без когнитивного дефицита [7].

TRAIL\TNFSF10 (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) – является одним из лигандов семейства фактора некроза опухолей, который, связываясь с рецептором TNF, вызывает развитие апоптоза клеток.

Привлечение молекул, индуцирующих смерть клетки, осуществляется с помощью взаимодействия с рецепторами TRAIL-R1 и TRAIL-R2 [8]. Экспрессия TRAIL в основном протекает на поверхности иммунных клеток, где он и играет в конечном итоге решающую роль в деградации ядра и последующей гибели. Процесс стимуляции экспрессии TRAIL регулируется интерферонами типа 1 и 2 (INF 1, 2) на Т-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [9].

Начало истории изучения TRAIL связано с открытием его активности в отношении злокачественных клеток. В опытах на лабораторных мышах установлено, что мыши с дефицитом TRAIL были больше подвержены канцерогенезу и последующему метастазированию [10, 11].

Дальнейшие исследования позволили предположить, что TRAIL может принимать участие и в других процессах, оказывая различные эффекты на органы и системы в целом. Изучение TRAIL в контексте кардиоваскулярной патологии отражено в метаанализе, проведенном Kuang N. с соавторами (2023 г.). Существует вероятность, что пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых уровень TRAIL в плазме крови повышен, имеют более неблагоприятный прогноз выживаемости и восстановления в случае развития острых сосудистых событий [12]. Полученные результаты отечественных исследований демонстрируют высокую корреляционную связь между показателями концентрации маркеров апоптоза, в том числе и TRAIL, и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов, что является благоприятным фоном хронических и внезапных коронарных событий [13]. Достаточно интересным является участие TRAIL в контексте острой цереброваскулярной патологии. Опубликованы данные исследований, в результате которых установлена возможная зависимость тяжести течения ишемического инсульта от значений концентрации TRAIL в плазме крови на момент начала заболевания [14]. Исследователи сходятся во мнении, что, несмотря на достаточно массивный объем проводимых изысканий, полученных данных о функциональных способностях TRAIL на сегодняшний день недостаточно.

TWEAK\TNFSF12 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis). TWEAK (слабый индуктор апоптоза, подобный фактору некроза опухоли), является членом суперсемейства фактора некроза опухоли, основными функциями которого являются контроль пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза клеток, также принимает участие в процессах ангиогенеза и воспаления. Активность функций осуществляется через широкий спектр внутриклеточных сигнальных путей. Идентифицированы два рецептора TWEAK: Fn14, активный в отношении мембраносвязанной формы TWEAK; и CD163, элиминирующий растворимую форму TWEAK. Эффекты TWEAK зависят от рецептора, с которым он связывается, типа тканей, где этот процесс разворачивается, присутствия в этот момент других цитокинов. Результаты исследований указывают на роль TWEAK при различных метаболических и аутоиммунных заболеваниях, а также при ишемическом инсульте [15].

При моделировании ишемического инсульта на лабораторных мышах выявлено резкое повышение в плазме крови концентрации F $\alpha$ 14 и достаточно быстрое снижение уровня TWEAK до референсных значений в течение первых суток [16]. В другой работе установлено, что повышение уровня F $\alpha$ 14 в нейронах и усиление активности TWEAK в микроглии необходимо для элиминации повреждённых синапсов и поддержания нормальной функциональной активности оставшихся [17]. Исследование Nagy с соавторами (2021 г.) в модели на мышах показало, что ингибирование TWEAK и его рецептора F $\alpha$ 14 после возникновения ишемического инсульта приводит к более благоприятному прогнозу восстановления. Необходимо также отметить, что TWEAK не активирует апоптоз синапсов самостоятельно, а только в присутствии определённых цитокинов – TNF- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [18]. При всём многообразии клинических исследований, роль TWEAK при различных патологических состояниях не до конца ясна, что, в конечном счёте, обуславливает необходимость продолжения работ в данной области.

TNFSF14\LIGHT – это трансмембранный белок, который продуцируется при активации Т-лимфоцитов. Основная его функция заключается в синтезе провоспалительных цитокинов через сигнальный путь NF- $\kappa$ B [19]. В проведённых исследованиях было установлено, что LIGHT участвует в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, рассеянный склероз. Блокирование взаимодействия LIGHT и его рецептора приводило к снижению активности воспаления и более благоприятному прогнозу заболевания [20]. Достоверных исследований, оценивающих влияния LIGHT на течение ишемического инсульта, в настоящий момент недостаточно, но стоит отметить, что такие работы в данное время проводятся. Представлены данные о связи повышенной концентрации в плазме крови LIGHT и риском развития сердечно-сосудистых событий с неблагоприятным исходом. В исследовании Angerfors с соавторами (2023 г.) определена корреляция между высоким уровнем LIGHT в плазме и неблагоприятным исходом ишемического инсульта [21]. В другой работе было выявлено, что низкая концентрация LIGHT в крови пациентов, перенесших ишемический инсульт, может служить прогностическим критерием развития постинсультной эпилепсии. Патогенетический механизм данного осложнения не до конца ясен, поэтому в настоящее время проводится дальнейшее изучение этой проблемы на большей выборке исследуемых [22].

#### **Заключение.**

Несмотря на определённые достижения в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, данная проблема остаётся актуальной по настоящее время. Ишемический инсульт, как одно из возможных осложнений патологии сердечно-сосудистой системы, характеризуется достаточно высокой степенью распространённости, инвалидизации и смертности населения.

Работы, направленные на изучение возможности прогнозирования риска развития заболевания, а также возможности влияния на его течение и исход, ведутся повсеместно. Получены различные результаты, свидетельствующие о том, что молекулы семейства фактора некроза опухоли в той или иной степени оказывают воздействие на мозговую ткань, тем самым определяя течение и исход церебрального инфаркта, развитие в последующем неврологического дефицита в виде когнитивных нарушений и постинсультной эпилепсии. Роль некоторых агентов в нейровоспалении не до конца ясна и может иметь двойное значение. Поэтому, учитывая многогранность и неоднозначность научных данных, актуальность продолжения дальнейших изысканий в данной области не вызывает сомнений.

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

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 60% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фефелова Е.В. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю.А. – 15% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Маруева Н.А. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

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

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

**Список литературы.**

1. Wang H., Zhang S., Xie L., Zhong Z., Yan F. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke. *International Immunopharmacology*. 2023. 120 (1). 110332.
2. Ghelani D.P., Kim H.A., Zhang S.R., Drummond G.R., Sobey C.G., et al. Ischemic stroke and infection: A brief update on mechanisms and potential therapies. *Biochemical Pharmacology*. 2021. 193. 114768.
3. van Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2023. 23 (5). 289–303.
4. Yuan S., Carter P., Bruzelius M., Vithayathil M., Kar S., et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2020. 59. 102956.
5. Kim H.J., et al. Role of TNF- $\alpha$  in neuroinflammation and neurodegeneration after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2022. 19 (1). 123.
6. Mok H. J., et al. Balanced signaling through TNFR1 and TNFR2 in the central nervous system: Implications for stroke. *Cell Reports*. 2022. 39 (5). 110870.
7. Loga-Andrijić N., Petrović N.T., Filipović-Danić S., Marjanović S., Mitrović V., et al. The Significance of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Cognitive Impairment among First-Ever Acute Ischaemic Stroke Patients. *Psychiatria Danubina*. 2021. 33. 37–42.
8. Sag D., Ayyildiz Z.O., Gunalp S., Wingender G. The role of TRAIL/DRs in the modulation of immune cells and responses. *Cancers (Basel)*. 2019. 11. 1–34.
9. Ehrlich S., Infante-Duarte C., Seeger B., Zipp F. Regulation of soluble and surface-bound TRAIL in human T cells, B cells, and monocytes. *Cytokine*. 2003. 21. 24 (6). 244–253.
10. Grosse-Wilde A., Voloshanenko O., Bailey S.L., Longton G.M., Schaefer U., et al. TRAIL-R deficiency in mice enhances lymph node metastasis without affecting primary tumor development. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. 118. 100–110.
11. Rossin A., Miloro G., Hueber A.O. TRAIL and FasL functions in cancer and autoimmune diseases: towards an increasing complexity. *Cancers (Basel)*. 2019. 11. 639.
12. Kuang N., Shu B., Yang F., Li S., Zhang M. TRAIL or TRAIL-R2 as a Predictive Biomarker for Mortality or Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2023. 81 (5). 348–354.
13. Захарьян Е.А., Фомочкина И.И. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023. 11. 74–81.
14. Mihalovic M., Mikulenka P., Línková H., Neuberg M., Štětkářová I., et al. Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) in Patients after Acute Stroke: Relation to Stroke Severity, Myocardial Injury, and Impact on Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. 11 (9). 2552.
15. Ratajczak W., Atkinson S.D., Kelly C. The TWEAK/Fn14/CD163 axis-implications for metabolic disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. 23 (3). 449–462.
16. Inta I., Frauenknecht K., Dörr H., et al. Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008. 275. 117–120.
17. Cheadle L., Rivera S.A., Phelps J.S., et al. Sensory Experience Engages Microglia to Shape Neural Connectivity through a Non-Phagocytic Mechanism. *Neuron (journal)*. 2020. 108. 451–468.
18. Nagy D., Ennis K.A., Wei R., et al. Developmental synaptic regulator, TWEAK/Fn14 signaling, is a determinant of synaptic function in models of stroke and neurodegeneration. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America. 2021. 118.

19. Mauri D.N., Ebner R., Montgomery R.I., Kochel K.D., Cheung T.C. et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator. *Immunity*. 1998. 8. 21–30.
20. Ware C.F., Croft M., Neil G.A. Realigning the LIGHT signaling network to control dysregulated inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 2022. 219.
21. Angerfors A., Brännmark C., Lagging C., Tai K., Månby Svedberg R., et al. Proteomic profiling identifies novel inflammation-related plasma proteins associated with ischemic stroke outcome. *Journal of Neuroinflammation*. 2023. 20 (1). 224.
22. Abaira L., López-Maza S., Quintana M., Fonseca E., Toledo M., et al. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy. *European stroke journal*. 2024. 9 (3). 763–771.

## References.

1. Wang H., Zhang S., Xie L., Zhong Z., Yan F. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke. *International Immunopharmacology*. 2023. 120 (1). 110332.
2. Ghelani D.P., Kim H.A., Zhang S.R., Drummond G.R., Sobey C.G., et al. Ischemic stroke and infection: A brief update on mechanisms and potential therapies. *Biochemical Pharmacology*. 2021. 193. 114768.
3. van Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2023. 23 (5). 289–303.
4. Yuan S., Carter P., Bruzelius M., Vithayathil M., Kar S., et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2020. 59. 102956.
5. Kim H.J., et al. Role of TNF- $\alpha$  in neuroinflammation and neurodegeneration after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2022. 19 (1). 123.
6. Mok H. J., et al. Balanced signaling through TNFR1 and TNFR2 in the central nervous system: Implications for stroke. *Cell Reports*. 2022. 39 (5). 110870.
7. Loga-Andrijić N., Petrović N.T., Filipović-Danić S., Marjanović S., Mitrović V., et al. The Significance of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Cognitive Impairment among First-Ever Acute Ischaemic Stroke Patients. *Psychiatria Danubina*. 2021. 33. 37–42.
8. Sag D., Ayyildiz Z.O., Gunalp S., Wingender G. The role of TRAIL/DRs in the modulation of immune cells and responses. *Cancers (Basel)*. 2019. 11. 1–34.
9. Ehrlich S., Infante-Duarte C., Seeger B., Zipp F. Regulation of soluble and surface-bound TRAIL in human T cells, B cells, and monocytes. *Cytokine*. 2003. 21. 24 (6). 244–253.
10. Grosse-Wilde A., Voloshanenko O., Bailey S.L., Longton G.M., Schaefer U., et al. TRAIL-R deficiency in mice enhances lymph node metastasis without affecting primary tumor development. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. 118. 100–110.
11. Rossin A., Miloro G., Hueber A.O. TRAIL and FasL functions in cancer and autoimmune diseases: towards an increasing complexity. *Cancers (Basel)*. 2019. 11. 639.
12. Kuang N., Shu B., Yang F., Li S., Zhang M. TRAIL or TRAIL-R2 as a Predictive Biomarker for Mortality or Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2023. 81 (5). 348–354.
13. Zakharyan E.A., Fomochkina I.I. Relationship of apoptosis markers with the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries and clinical and instrumental characteristics of patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023. 11. 74–81.
14. Mihalovic M., Mikulenka P., Línková H., Neuberger M., Štětkářová I., et al. Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) in Patients after Acute Stroke: Relation to Stroke Severity, Myocardial Injury, and Impact on Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. 11 (9). 2552.
15. Ratajczak W., Atkinson S.D., Kelly C. The TWEAK/Fn14/CD163 axis-implications for metabolic disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. 23 (3). 449–462.
16. Inta I., Frauenknecht K., Dörr H., et al. Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic

- stroke. Journal of the Neurological Sciences. 2008. 275. 117–120.
17. Cheadle L., Rivera S.A., Phelps J.S., et al. Sensory Experience Engages Microglia to Shape Neural Connectivity through a Non-Phagocytic Mechanism. Neuron (journal). 2020. 108. 451–468.
  18. Nagy D., Ennis K.A., Wei R., et al. Developmental synaptic regulator, TWEAK/Fn14 signaling, is a determinant of synaptic function in models of stroke and neurodegeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021. 118.
  19. Mauri D.N., Ebner R., Montgomery R.I., Kochel K.D., Cheung T.C. et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator. Immunity. 1998. 8. 21–30.
  20. Ware C.F., Croft M., Neil G.A. Realigning the LIGHT signaling network to control dysregulated inflammation. Journal of Experimental Medicine. 2022. 219.
  21. Angerfors A., Brännmark C., Lagging C., Tai K., Månsby Svedberg R., et al. Proteomic profiling identifies novel inflammation-related plasma proteins associated with ischemic stroke outcome. Journal of Neuroinflammation. 2023. 20 (1). 224.
  22. Abaira L., López-Maza S., Quintana M., Fonseca E., Toledo M., et al. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy. European stroke journal. 2024. 9 (3). 763–771.

#### *Сведения об авторах:*

1. **Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич** – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru). РИНЦ – AuthorID: 1154310. ORCID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Фефелова Елена Викторовна** – д.м.н., профессор кафедры патофизиологии; e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.
3. **Ширшов Юрий Александрович** – к.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [shirshov51@mail.ru](mailto:shirshov51@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1128-8789.
4. **Маруева Наталья Александровна** – д.м.н., врач невролог-эпилептолог, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: [maruevana@mail.ru](mailto:maruevana@mail.ru); ORCID: 0000-0003-3546-7535.

#### *Information about the authors:*

1. **Ma-Van-de A.Y.** – assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru). РИНЦ – AuthorID: 1154310. ORCID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Fefelova E.V.** – MD, Professor, Department of Pathophysiology; e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.
3. **Shirshov Y.A.** – Candidate of Medical Science, professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [shirshov51@mail.ru](mailto:shirshov51@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1128-8789.
4. **Marueva N.A.** – Doctor of Medical Science, neurologist-epileptologist, docent of the Department Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; e-mail: [maruevana@mail.ru](mailto:maruevana@mail.ru); ORCID: 0000-0003-3546-7535.

#### *Информация.*

Дата опубликования 29.11.2024.

Таскина Е.С., Кибалина И.В., Мудров В.А.  
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА  
НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

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

**Резюме.** Преэклампсия представляет собой мультисистемное заболевание, которое может включать сердечно-сосудистые изменения, гематологические нарушения, печеночную и почечную недостаточность, церебральные и зрительные симптомы. В настоящее время наличие отека диска зрительного нерва при преэклампсии характеризует заболевание как тяжелое. Наличие отека диска зрительного нерва не всегда характеризует вазогенный отек головного мозга с повышением внутричерепного давления. Формирование ступенчатости границ и отека диска зрительного нерва может быть связано с нарушением ауторегуляции в головке диска зрительного нерва вследствие повышения артериального давления и наличия эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Поэтому следует дифференцировать истинный отек диска зрительного нерва от псевдоотека. Проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный описанию патогенетических механизмов развития отека диска зрительного нерва при преэклампсии. В исследовании использовались информационные базы: eLibrary, PubMed, Scopus, Cochrane Library, MEDLINE за период с 2015 г. до мая 2024 г. В данном литературном обзоре представлены возможные патогенетические механизмы развития отека диска зрительного нерва на фоне преэклампсии, а также современные подходы к дифференциальной диагностике отека диска зрительного нерва от псевдоотека. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития отека диска зрительного нерва при гипертензивных расстройствах беременности для выявления пациенток группы риска и оптимизации тактики их ведения и лечения.

**Ключевые слова:** преэклампсия, гипертензивные расстройства беременности, патогенез, отек диска зрительного нерва, псевдоотек зрительного нерва, повышение внутричерепного давления

Taskina E.S., Kibalina I.V., Mudrov V.A.  
**PATHOGENETIC MECHANISMS OF PAPILLEDEMA DEVELOPMENT  
ON PREECLAMPSIA**

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

**Abstract.** Preeclampsia is a multisystem disease that can include cardiovascular changes, hematological disorders, liver and kidney failure, cerebral and visual symptoms. Currently, the presence of papilledema in preeclampsia characterizes the disease as severe. However, it is likely that the presence of papilledema does not always characterize vasogenic cerebral edema with increased intracranial pressure. The formation of blurred borders and papilledema may also be associated with impaired autoregulation in the head of the optic disc due to increased blood pressure and the presence of endothelial dysfunction in preeclampsia. It is also important to differentiate the true papilledema from the pseudopapilledema. The study carried out a detailed systematic analysis of modern domestic and foreign literature, devoted to the pathogenetic mechanisms of papilledema development in preeclampsia. The study used such information databases as: eLibrary, PubMed, Scopus, Cochrane Library, MEDLINE for the period from 2015 to May 2024. This literature review presents possible pathogenetic mechanisms of the development of papilledema against on preeclampsia, as well as modern approaches to the differential diagnosis of papilledema from pseudopapilledema. Further study of the pathogenetic mechanisms of papilledema development in hypertensive pregnancy disorders is necessary to identify high-risk patients and optimize their management and treatment tactics.

**Keywords:** *preeclampsia, hypertensive disorders of pregnancy, pathogenesis, papilledema, pseudopapilledema, increased intracranial pressure*

К гипертензивным расстройствам во время беременности относится хроническая артериальная гипертензия (возникающая до беременности или в течение первых 20 недель беременности, которая обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов), гестационная артериальная гипертензия (впервые зафиксированная после 20 недель беременности и не сопровождающаяся значимой протеинурией) и преэклампсия [1]. Преэклампсия является одним из самых опасных осложнений беременности и ежегодно становится причиной более 70 000 материнских и 500 000 внутриутробных смертей во всем мире [2]. При этом более 70% материнских смертельных исходов имеют неврологическую причину, обусловленную отеком головного мозга, внутричерепным кровоизлиянием и эклампсией [3].

Преэклампсия, часто проявляющаяся в виде впервые возникшей артериальной гипертензии ( $\geq 140$  и / или 90 мм рт. ст. соответственно, при двухкратном измерении, независимо от уровня АД в анамнезе) и протеинурии (более или равной 0,3 г/л в суточной моче) после 20-й недели беременности, может быстро прогрессировать до серьезных осложнений, таких как тромбоцитопения, нарушение функции печени, почечная недостаточность, отек легких, церебральные и/или зрительные расстройства [2–4]. В то время как диагностические критерии преэклампсии появляются после 20 недель беременности, исходные патофизиологические механизмы формируются намного раньше [5]. В настоящее время в описании патогенеза преэклампсии используется «двухэтапная модель», в которой первая стадия заболевания включает нарушение плацентации и снижение плацентарной перфузии, а вторая охватывает общее повреждение и дисфункцию эндотелия матери. Аномальная плацентация вызывает хроническую ишемию плаценты и окислительный стресс, вызывая выброс веществ в кровотоки матери, к которым относятся свободные радикалы, окисленные липиды и антиангиогенные факторы, которые ответственны за генерализованную эндотелиальную дисфункцию [1, 2, 5, 6].

Тактика ведения беременности при гипертензивных расстройствах во время беременности определяется клиническими рекомендациями «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», утвержденными Министерством здравоохранения РФ 05 сентября 2024 г. Согласно данным клиническим рекомендациям наличие у беременной неврологических (церебральных) симптомов в виде головной боли, нарушения зрения, а также отека зрительного нерва является одним из дополнительных критериев для постановки диагноза тяжелой преэклампсии [4]. Понимание патофизиологических механизмов нарушения церебральной ауторегуляции и развития отека диска зрительного нерва (ДЗН) важно с позиции ведения беременных пациенток с преэклампсией и эклампсией.

**Морфофункциональная связь глаза и головного мозга.** Сетчатка глаза и головной мозг состоят из нейронов и имеют общее эмбриональное происхождение. Зрительный нерв является прямым продолжением белого вещества головного мозга и, в отличие от других черепно-мозговых нервов, окружен мозговыми оболочками [7]. Твёрдая и арахноидальная оболочки сливаются, образуя оболочку зрительного нерва. Спинномозговая жидкость из хиазмальной цистерны проникает в подоболочечное пространство внутриканальцевого и внутриглазничного сегментов зрительного нерва. Ток спинномозговой жидкости осуществляется не только по направлению к главному яблоку, но и в обратном направлении. Нормальными значениями ликворного давления при измерении стандартным методом (при люмбальной пункции) считаются 120–150 мм вод. ст. В течение суток ВЧД в норме может колебаться от 100 до 250 мм вод. ст., а при патологии – от 50 до 980 мм вод. ст. [8].

Непосредственно за глазным яблоком субарахноидальное пространство несколько шире, чем на остальном протяжении зрительного нерва, и имеет слепой конец [8]. Фиброзные трабекулы между мягкой мозговой и арахноидальной оболочками обеспечивают плотное прилегание их на большей части длины зрительного нерва. Однако в месте перехода интраорбитальной части зрительного нерва в интраокулярную трабекулы более эластичны [9]. Данные анатомические особенности обеспечивают ампулообразное растяжение оболочек зрительного нерва при повышении давления ликвора в месте их прикрепления к склере на расстоянии 6–8 мм позади глазного яблока. При этом точка максимального

растяжения находится примерно на 3 мм кзади от глазного яблока [9].

Центральная нервная система (ЦНС) и сетчатка глаза защищены от циркулирующих соединений и клеток. Глаз имеет гематоретинальный барьер (ГРБ), а ЦНС – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Эти барьеры очень похожи: оба состоят из нефенестрированных эндотелиальных клеток, соединенных плотными соединениями. Эндотелиальные клетки, образующие ГЭБ и ГРБ, способны обеспечивать нейроны кислородом и глюкозой в адекватных концентрациях и предотвращать поток потенциально опасных молекул и патогенных клеток. При этом и глаз, и головной мозг имеют ограниченные возможности ауторегуляции и регенерации [7].

**Особенности ауторегуляции сосудов сетчатки и хориоидеи.** Повышенное артериальное давление влияет на кровообращение в хориоидеи раньше, чем в сетчатке, предположительно из-за анатомических различий и механизмов ауторегуляции. Спазм сосудов сетчатки в течение длительного времени не имеет клинической симптоматики. По мнению Urfalioglu S. et al. (2019), утолщение хориоидеи, по данным оптической когерентной томографии, наблюдаемое при преэклампсии, вызвано венозным застоем [10]. При этом толщина хориоидеи коррелирует с уровнем белка и креатинина в моче [11]. Эндотелиальная дисфункция и спазм сосудов хориоидеи приводят к фибриноидному некрозу сосудов хориоидеи (гипертоническая хориоидопатия) с окклюзией хориокапилляров и развитием серозной отслойки сетчатки [12].

Капилляры зрительного нерва и решетчатой пластинки имеют такое же строение, как и капилляры ЦНС и сетчатки. В отличие от хориокапилляров они не фенестрированы, и клетки эндотелия имеют плотные соединения. Система кровоснабжения головки ДЗН располагается на 4 уровнях. Поверхностный слой нервных волокон получает питание в основном от ретинальных артериол, исходящих из центральной артерии сетчатки. В кровоснабжении височной части этих волокон иногда принимают участие задние короткие цилиарные артерии, идущие из глубже расположенного преламинарного отдела, а также, в редких случаях, цилиоретинальная артерия. Учитывая анатомические особенности кровоснабжения, именно височные отделы ДЗН наиболее подвержены повреждению вследствие повышенного внутриглазного давления при глаукоме [13].

Лaminaрный уровень является той частью головки зрительного нерва, которая соответствует уровню расположения склеры и полностью кровоснабжается непосредственно веточками задних коротких цилиарных артерий либо через круг Цинна-Галлера. Ретроламинарный уровень располагается за решетчатой пластинкой и кровоснабжается двумя сосудистыми системами: периферической центрипетальной системой, образованной возвратными ветвями, берущими начало от перипапиллярной хориоидеи и круга Цинна-Галлера (или от задних коротких цилиарных артерий), и аксиальной центрифугальной сосудистой системой (присутствует в 75% случаев), состоящей из мелких ветвей из интраокулярной части центральной артерии сетчатки [13]. Поэтому изучение нарушения ауторегуляции в головке зрительного нерва при развитии отека ДЗН с учетом особенностей кровоснабжения следует считать перспективным.

**Возможные патогенетические механизмы развития отека диска зрительного нерва при гипертензивных расстройствах во время беременности.** В настоящее время предполагается, что возможными патогенетическими механизмами появления отека ДЗН при преэклампсии являются: развитие вазогенного отека головного мозга с повышением внутричерепного давления при гипертонической энцефалопатии, нарушение ауторегуляции головки зрительного нерва с развитием гипертонической оптической нейропатии, а также ишемия зрительного нерва вследствие передней ишемической оптической нейропатии [14]. При этом все перечисленные механизмы не являются взаимоисключающими.

Также возможно развитие псевдоотека ДЗН, не связанного с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией на фоне гипертензивных расстройств во время беременности. Важно дифференцировать наличие отека ДЗН от псевдоотека (друзы ДЗН, косовой врез ДЗН, миопический ДЗН с косым врезом, малые размеры ДЗН, перипапиллярные гиперрефлективные овоидные массоподобные структуры, миелиновые волокна ДЗН, врожденные аномалии ДЗН, витреопапиллярный тракционный синдром), не связанного с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией на фоне

преэклампсии [15]. Важна разработка критериев, способных диагностировать и прогнозировать течение преэклампсии у пациенток с отеком ДЗН. Учитывая данный факт, необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития отека ДЗН при гипертензивных расстройствах беременности, что позволит выявлять пациенток высокой группы риска по развитию тяжелых церебральных осложнений и способствовать оптимизации их тактики ведения и лечения.

**Патогенетические механизмы возникновения истинного отека (застойного) диска зрительного нерва при вазогенном отеке головного мозга с повышением внутричерепного давления при гипертонической энцефалопатии.** Нарушение церебральной ауторегуляции с развитием гиперперфузии и эндотелиальная дисфункция при преэклампсии приводят к развитию вазогенного отека головного мозга, который в значительной степени объясняет клинические проявления синдрома задней лейкоэнцефалопатии, судорожных припадков и инсульта у данных беременных [16, 17].

При прогрессирующей артериальной гипертензии может наблюдаться повышение внутричерепного давления (ВЧД) с дальнейшим развитием отека (застойного) диска зрительного нерва (ДЗН) [8]. Повышенное давление спинномозговой жидкости передается в субарахноидальное пространство интраорбитальной части зрительного нерва, расположенного непосредственно за глазом. Повышенное поступление ликвора приводит к растяжению оболочек зрительного нерва [18]. Одним из дополнительных анатомических факторов, способствующих задержке спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве интраорбитальной части зрительного нерва является наличие короткого узкого костного канала зрительного нерва в малом крыле клиновидной кости, соединяющем полость черепа с глазницей [19].

Цереброспинальная жидкость по своему составу является низкобелковой средой, которая циркулирует в замкнутом ликворном пространстве и оказывает гидростатическое давление на его стенки [14]. При повышении гидростатического давления над онкотическим происходит пропотевание жидкой части ликвора через оболочки в интерстициальную ткань ретробульбарной части зрительного нерва, что вызывает застой аксоплазматического тока в поверхностном слое нервных волокон и преламинарной области головки зрительного нерва [8]. Вторично возникает сдавление центральной вены сетчатки, что приводит к повышению локального гидростатического давления, венозному застою, утечке и накоплению жидкой части плазмы крови с прогрессированием интерстициального отека и набуханием нервных волокон ретробульбарной части зрительного нерва и формированием отека ДЗН [20]. При усиливающемся некомпенсированном отеке ДЗН может также происходить сдавление центральной артерии сетчатки с нарушением трофики нервных волокон и их атрофией [8, 21].

Фундускопия отека ДЗН при синдроме задней обратимой энцефалопатии на фоне преэклампсии/эклампсии не обладает высокой чувствительностью в рамках диагностики повышения ВЧД, поскольку для его появления или исчезновения могут потребоваться дни [14, 22]. Это явление можно объяснить тем фактом, что в области канала зрительного нерва сообщение между внутричерепным субарахноидальным пространством и оболочкой зрительного нерва при повышенном ВЧД уменьшено почти до капиллярных размеров, что приводит к медленному выравниванию давления ликвора в оболочках зрительного нерва и полости черепа [18].

Начальными изменениями, характеризующими ранний отек ДЗН при хроническом повышении ВЧД, являются набухание и исчерченность нервных волокон, связанные с застоем аксоплазматического потока. Ступенчатость границ ДЗН сначала появляется на нижнем полюсе, затем на верхнем полюсе, затем в носовой части и, наконец, в височной части диска, зависит от количества и/или размера нервных волокон, расположенных в разных частях головки нерва. Гиперемия ДЗН появляется сравнительно позже, чем нечеткость границ и отек ДЗН. Другие сосудистые изменения, например, расширение капилляров, микроаневризмы и кровоизлияния, также являются поздними изменениями. Наличие венозной пульсации сетчатки можно увидеть при хорошо выраженном отеке ДЗН [14, 20].

**Патогенетические механизмы возникновения отека диска зрительного нерва, возникшего в результате нарушений сосудистой ауторегуляции в головке диска зрительного нерва.** Появление отека ДЗН при преэклампсии не всегда характеризует гипертоническую энцефалопатию. В настоящее время предполагается, что причиной формирования двухстороннего отека ДЗН при злокачественной

гипертензии, помимо повышенного ВЧД при гипертонической энцефалопатии, является также нарушение ауторегуляции головки зрительного нерва при гипертонической ретинопатии [14, 20]. Патогенез гипертензивной оптической нейропатии при преэклампсии до сих пор остается не в полной мере изученным. Возможно, гипертоническая оптическая нейропатия представляет собой отдельную форму неартериальной передней ишемической оптической нейропатии [20].

Первоначальным признаком гипертонической оптической нейропатии является отек ДЗН, который развивается при повышении артериального давления. Изменения ДЗН коррелируют с уровнем артериальной гипертензии и другими сосудистыми изменениями на глазном дне [20]. Несмотря на значительное внимание, уделяемое артериальной гипертензии и ее осложнениям, патогенез гипертонической ретинопатии и оптической нейропатии, особенно начало ее возникновения, еще не в полной мере изучен. Считается, что первым изменением, которое происходит в ответ на повышение артериального давления на фоне генерализованной эндотелиальной дисфункции при преэклампсии, является умеренный спазм сосудов сетчатки [23]. Данное изменение обусловлено локальной регуляцией кровотока и попыткой организма контролировать объем крови в сосудистом русле с помощью миогенных и метаболических механизмов. Между тем выявлены противоречивые данные о том, изменяется ли диаметр вен на ранних стадиях гипертонии. Расширение вен связано с ишемией сетчатки и гипоперфузией, которые проявляются позже при гипертонической ретинопатии [20, 23].

Негативное влияние преэклампсии на орган зрения проявляется в расстройстве гемодинамики глаза, формировании ретинального вазоспазма с развитием гиповолемии, нарастающим по мере увеличения тяжести преэклампсии. Эндотелий регулирует сосудистый тонус сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, синтезируя как вазоконстрикторы, так и вазодилататоры, которые в нормальных условиях должны находиться в условиях взаимного баланса [1, 2, 5]. Ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии играет повышение выработки вазоконстрикторов – эндотелина (Endothelin, EDN), растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt1) и растворимого эндоглина (Soluble Endoglin, sEng), приводящее к их дисбалансу с вазодилататором оксидом азота (Nitric Oxide, NO). Негативное влияние данного дисбаланса при преэклампсии на головной мозг и орган зрения проявляется в расстройстве локальной гемодинамики, формировании вазоспазма и тромбоза сосудов с развитием гиповолемии и тканевой ишемии, нарастающим по мере увеличения тяжести заболевания [24–26].

Учитывая, что сосудам сетчатки не хватает автономной иннервации, основными регуляторами размера сосудов сетчатки являются эндотелиальные клетки сосудов [27]. Циркулирующие вазоактивные гормоны, в частности EDN-1, оказывают ограниченное влияние на размер сосудов сетчатки, пока сохраняется гематоретинальный барьер [25–26]. Однако вазоактивные вещества оказывают серьезное влияние, если они достигают сосудов сетчатки извне, что обеспечивает их прямой контакт с гладкомышечными клетками и перицитами. Вероятность того, что вазоактивные молекулы достигают сосудов извне, особенно высока в головке зрительного нерва и вокруг него. Существует три потенциальных источника EDN-1, достигающих вен сетчатки извне: циркулирующая кровь, поврежденные артерии и гипоксическая ткань. Обнаружено, что данный вазоактивный гормон в крови может напрямую достигать гладкомышечных клеток сосудов сетчатки тремя способами: диффузия из расширенных капилляров сосудистой оболочки в ДЗН, диффузия из микрососудов преламинарной части ДЗН, поскольку эти сосуды не обладают нормальными свойствами ГРБ, и диффузия из местных сосудов в случае разрушения ГРБ. В поврежденных артериях вырабатывается повышенное количество EDN-1. Также возможна секреция аблюминально, достигая вен снаружи в областях, где артерии и вены сближаются, т. е. в ДЗН и на артериовенозных переходах. Гипоксическая соседняя ткань увеличивает уровень EDN-1 в любой ткани, включая глаз [28].

Вероятность того, что вазоактивные молекулы, такие как EDN-1, достигнут сосудов извне, особенно высока в головке зрительного нерва и вокруг него. Наряду с тем фактом, что вены реагируют на меньшую дозу EDN-1, чем артерии, очевидно, что вены сетчатки в области ДЗН относительно часто сужены [28]. Локальное сужение вен сетчатки в области ДЗН увеличивает венозное давление сетчатки, которое снижает кровообращение как в сетчатке, так и в ДЗН. Венозной застой может приводить к увеличению

трансмурального давления и выходу жидкости в межклеточное пространство с развитием отека ДЗН и сетчатки [29].

Беременность связана со значительными физиологическими адаптивными изменениями сердечно-сосудистой системы матери. Выявлено, что NO представляет собой растворимый газообразный медиатор, выполняющий широкий спектр физиологических функций, включая поддержание сосудистого гомеостаза и модулирование сосудистого тонуса [16]. Активные формы кислорода могут влиять на поддержание сосудистого тонуса за счет снижения выработки NO. По данным Matsubara K. et al. (2015), эндотелиальная NO-синтаза (Endothelial NO synthase, eNOS), которая конститутивно экспрессируется в эндотелии сосудов и регулирует сосудистый тонус посредством синтеза NO, подавляется избыточной продукцией факторов окислительного стресса [28]. Ингибирование синтеза эндотелиального NO вызывает нарушение регуляции сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов [16]. Обнаружено, что eNOS и сопутствующий синтез NO вовлечены в эндотелиальную дисфункцию матери, однако точная патофизиология этого механизма остается неясной. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлены более низкие уровни eNOS в циркулирующей крови, что в значительной степени связано со снижением уровня фактора роста плаценты (Placental growth factor, PlGF), в то время как у женщин с умеренной преэклампсией отмечено незначительное повышение eNOS и PlGF. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что, хотя компенсаторное повышение уровней eNOS и PlGF наблюдается при умеренной преэклампсии, эти механизмы не срабатывают в случаях тяжелой течения заболевания [24, 30].

Выявлено, что sFlt-1 представляет собой растворимую форму рецептора фактора роста эндотелия сосудов (sVEGFR-1), которая связывает фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), тем самым снижая его доступность для мембранных рецепторов. Данный белок подавляет проангиогенную активность VEGF, которая включает в себя стимулирование выживания эндотелиальных клеток, а также выработку оксида азота и простаглицина [6]. Также VEGF является ранним маркером повреждения эндотелия сосудов и основным фактором проницаемости сосудов, повышение которого коррелирует с артериальной гипертензией. Данный фактор роста может высвобождаться в ответ на опосредованное гипоксией повреждение перипапиллярного слоя нервных волокон и путем активации рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1-R). Изменения в концентрации VEGF могут иметь существенное значение для ранней диагностики пациентов с осложнениями микроциркуляции, такими как гипертоническая ретинопатия [20]. Помимо VEGF, sFlt-1 обладает способностью связывать также PlGF, что приводит к негативному воздействию на развитие плаценты. При этом оценка соотношения sFlt1/PlGF у беременных также имеет диагностическую ценность [31].

Кроме того, антиангиогенный эффект sFlt-1 может усиливаться активностью sEng, который может вызывать повреждение эндотелиальных клеток, а также увеличение проницаемости сосудов [1, 2, 5]. Вероятный механизм действия sEng включает его связывание с трансформирующим фактором роста- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), который может дополнительно ингибировать выработку вырабатываемого эндотелиальными клетками NO, оказывающего вазодилатирующий эффект [1, 2]. Кроме того, было доказано, что TGF- $\beta$  участвует в истончении базальной мембраны капилляров [32].

Гипоксия приводит к увеличению фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), который усиливает регуляцию нескольких генов, таких как эритропоэтин, VEGF и EDN-1. Согласно современным представлениям, HIF-1 – гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из двух субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . Данный фактор чувствителен к кислороду, быстро инактивируется и разрушается при нормоксии, тогда как в условиях гипоксии его деградация ингибируется. При связывании HIF-1 $\alpha$  с HIF-1 $\beta$  образуется активный HIF-1, который переносится в ядро клетки и регулирует экспрессию различных генов, таких как sFlt1 и sEng [33]. При преэклампсии обнаружено выраженное увеличение концентрации HIF-1 $\alpha$  в сыворотке крови, что может быть использовано в качестве потенциального прогностического биомаркера [34, 35]. Согласно современным представлениям, HIF-1 $\alpha$  связан с неоваскуляризацией хориоидеи и является критическим транскрипционным фактором в ангиогенезе сетчатки [27]. Плацентарная недостаточность, приводящая к развитию при преэклампсии, сопровождается повышением уровня EDN-1 в циркулирующей крови, которая в свою очередь способна

вызывать вторичную сосудистую дисрегуляцию в глазу. В дальнейшем это приводит к локальной тканевой гипоксии с последующей активацией локального синтеза EDN-1, что фактически определяет формирование порочного круга патогенеза [29].

Пигментный эпителий сетчатки поддерживает внешний ГРБ, а кровеносные сосуды сетчатки – внутренний ГРБ. Фактор пигментного эпителия (Pigment epithelium-derived factor, PEDF) является членом семейства ингибиторов сериновой протеиназы с мощным антиангиогенным действием и защитными эффектами от гибели клеток сетчатки. Избыточная экспрессия молекул PEDF ингибирует неоваскуляризацию сетчатки и хориоидеи [36]. Данный ростовой фактор может подавлять ангиогенные эффекты HIF-1 $\alpha$ , снижать уровни VEGF и подавлять экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ (Matrix metalloproteinases, MMP) 2 и 9. Равновесие между PEDF и VEGF важно для физиологического развития сетчатки, поскольку его дисбаланс может привести к патологическому образованию новых сосудов [27]. Повреждение ГРБ может приводить к серозной отслойке сетчатки при преэклампсии [37]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять роль PEDF при развитии офтальмологических нарушений при преэклампсии.

Маркеры повреждения и дисфункции эндотелия включают сывороточные концентрации маркеров активации эндотелия, таких как молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule type-1, ICAM-1) и селектины, особенно E-селектин; сывороточные уровни маркеров деградации эндотелиального гликокаликса (EG), таких как гиалуронан (HA) и синдекан-1 (SDC-1); концентрацию EDN-1; уровни циркулирующих эндотелиальных клеток (CECs) и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (CEPCs) [5]. Антитела к клеткам сосудистого эндотелия (Anti-endothelial cell antibodies, АЕСА) представляют собой группы иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, вырабатываемых вторично в ответ на повреждение эндотелиоцитов. Различные аутоиммунные заболевания характеризуются своими специфическими локализациями антигенов и соответственно аутоантителами. Появление АЕСА связано с выраженностью протеинурии, а цитотоксичность по отношению к эндотелиальным клеткам АЕСА-положительных сывороток может играть роль в возникновении повреждения эндотелия при преэклампсии. Подкласс IgG-АЕСА при преэклампсии увеличивает высвобождение EDN-1 из эндотелиальных клеток и может влиять на местный сосудистый тонус, в том числе и в глазу [38].

Обнаружено, что VEGF может повышать проницаемость сосудов сетчатки, вызывая воспалительные изменения в сетчатке. При этом ICAM-1 является ключевым фактором в этих эффектах [5]. Отмечено, что VEGF является одним из наиболее важных медиаторов, участвующих в усилении экспрессии ICAM-1 в эндотелиальных клетках как *in vivo*, так и *in vitro* [30]. Адгезия лейкоцитов сетчатки к эндотелию сосудов и увеличение лейкостаза с последующей повышенной экспрессией ICAM-1, а затем окклюзия капилляров и апоптоз эндотелиальных клеток, приводящий к разрушению ГРБ, индуцируются лейкоцитами, которые прикреплены к эндотелию сосудов [39]. При этом ингибирование ICAM-1 значительно снижает проницаемость ГРБ [40].

**Заключение.** В настоящее время предполагается, что возможными патогенетическими механизмами появления отека диска зрительного нерва при преэклампсии являются: развитие вазогенного отека головного мозга с повышением внутричерепного давления при гипертонической энцефалопатии, нарушение ауторегуляции головки зрительного нерва с развитием гипертонической оптической нейропатии, а также ишемия зрительного нерва вследствие передней ишемической оптической нейропатии. При этом все перечисленные механизмы не являются взаимоисключающими. Также возможно развитие псевдоотека диска зрительного нерва, не связанного с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией на фоне преэклампсии. Важна разработка критериев, способных диагностировать и прогнозировать течение преэклампсии у пациенток с отеком диска зрительного нерва. Учитывая данный факт, необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития отека диска зрительного нерва при гипертонических расстройствах беременности, что позволит выявлять пациенток высокой группы риска по развитию тяжелых церебральных осложнений и способствовать оптимизации их тактики ведения и лечения.

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

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

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

Таскина Е.С. – идея и разработка концепции статьи, анализ литературы, написание и оформление текста статьи, утверждение окончательного текста статьи (60%).

Кибалина И.В. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Мудров В.А. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

**Соответствие научной специальности:**

3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки);

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

**Список литературы:**

1. Wu P., Green M., Myers J.E. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023. 381. e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653.
2. Chiang Y.T., Seow K.M., Chen K.H. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024. 25 (8). 4532. doi: 10.3390/ijms25084532.
3. Mahendra V., Clark S.L., Suresh M.S. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021. 104–111. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.013.
4. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» – ID:637 – (05.09.2024) : [утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации].
5. Kornacki J., Olejniczak O., Sibiak R., Gutaj P., Wender-Ożegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia-Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci*. 2023. 25 (1). 307. doi: 10.3390/ijms25010307.
6. Kornacki J., Wirstlein P., Wender-Ożegowska E. Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Life*. 2020. 10. 239. doi: 10.3390/life10100239.
7. Marchesi N., Fahmideh F., Boschi F., Pascale A., Barbieri A. Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and Cortical Areas. *Cells*. 2021. 10 (9). 2394. doi: 10.3390/cells10092394.
8. Серова Н.К., Елисеева Н.М. Застойный диск зрительного нерва как признак внутричерепной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2022. 138 (4). 87–93. doi:10.17116/oftalma202213804187.
9. Pichamuthu K. Optic Nerve Sheath Ultrasound: Where do We Go from Here? *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25 (4). 360–361. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23795.
10. Urfalioglu S., Bakacak M., Ozdemir G., et al. Posterior ocular blood flow in preeclamptic patients evaluated with optical coherence tomography angiography. *Pregnancy Hypertens*. 2019. 17. 203–208. doi: 10.1016/j.preghy.2019.07.001.
11. Shim K.Y., Bae J.G., Lee J.K., Kim Y.C. Relationship between proteinuria and optical coherence tomographic features of the chorioretina in patients with pre-eclampsia. *PLoS One*. 2021 May 20. 16 (5). e0251933. doi: 10.1371/journal.pone.0251933.
12. Fayed A.E., Thabet M.M., Salama M.M., El Shazly M. Diminished choroidal blood flow in hypertensive and preeclamptic third trimester pregnancies using optical coherence tomography angiography. 2023. 18 (5). e0285884. doi: 10.1371/journal.pone.0285884.
13. Курышева Н.И. Окт-ангиография и ее роль в исследовании ретинальной микроциркуляции при глаукоме (часть первая). *Российский офтальмологический журнал*. 2018. 11 (2). 82–86. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-82-86.
14. Nayreh S.S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016. 50. 108–44. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.001.

15. El-Gendy R.S., El-Hamid A.S.A., Galhom A.E.A., Hassan N.A., Ghoneim E.M. Diagnostic dilemma of papilledema and pseudopapilledema. *Int Ophthalmol.* 2024. 44 (1). 272. doi: 10.1007/s10792-024-03215-5.
16. McElwain C.J., Tuboly E., McCarthy F.P., McCarthy C.M. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? *Front. Endocrinol.* 2020. 11. 655. doi: 10.3389/fendo.2020.00655.
17. Tada M. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS) and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *No Shinkei Geka.* 2021. 49 (2). 342–348. doi: 10.11477/mf.1436204396.
18. Xie J.S., Donaldson L., Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol.* 2022. 67 (4). 1135–1159. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.11.007.
19. Minckler D., Lin K. Papilledema: An Inaccurate Term in Our Medical Vocabulary. *Ophthalmology.* 2023. 130 (2). 137–138. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.12.009.
20. Dzedziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Med Sci Monit.* 2022. 28. e935135. doi: 10.12659/MSM.935135.
21. Серегина Т.В., Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э., Гаврилова Н.А., Хабазова М.Р. Этиология и патогенез застойного диска зрительного нерва. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020. 15 (4). 113–118.
22. Lifson N., Pasquale A., Salloum G. Ophthalmic manifestations of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroophthalmology.* 2019. 43. 180–184. doi: 10.1080/01658107.2018.1506938.
23. Ramírez-Montero C., Lima-Gómez V., Anguiano-Robledo L., et al. Preeclampsia as predisposing factor for hypertensive retinopathy: Participation by the RAAS and angiogenic factors. *Exp Eye Res.* 2020. 193. 107981. doi: 10.1016/j.exer.2020.107981.
24. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020. 10. 953. doi: 10.3390/biom10060953.
25. Qu H., Khalil R.A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020. 319 (3). H661–H681. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
26. Bueno-Pereira T.O., Bertozzi-Matheus M., Zampieri G.M., et al. Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants.* 2022. 11. 2111. doi: 10.3390/antiox11112111.
27. Cabral T., Mello L.G.M., Lima L.H., et al. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retina Vitreous.* 2017. 3. 31. doi: 10.1186/s40942-017-0084-9.
28. Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015. 16. 4600–4614. doi: 10.3390/ijms16034600.
29. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J.* 2015. 6. 21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
30. Caldeira-Dias M., Viana-Mattioli S., de Souza Rangel Machado J., et al. Resveratrol and grape juice: Effects on redox status and nitric oxide production of endothelial cells in in vitro preeclampsia model. *Pregnancy Hypertens.* 2021. 23. 205–210. doi: 10.1016/j.preghy.2021.01.001.
31. Akhter T., Wikström A.K., Larsson M., et al. Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. 50. 93–99. doi: 10.1002/uog.15981.
32. Garzon-Martinez M., Perretta-Tejedor N., Garcia-Ortiz L., et al. Association of Alk1 and Endoglin Polymorphisms with Cardiovascular Damage. *Sci Rep.* 2020. 10 (1). 93–83. doi: 10.1038/s41598-020-66238-9.
33. Zhang Y., Zhao H.J., Xia X.R., et al. Hypoxia-induced and HIF1 $\alpha$ -VEGF-mediated tight junction dysfunction in choriocarcinoma cells: Implications for preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2019. 489. 203–211. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.010.
34. Sriyanti R., Mose J.C., Masrul M., Suharti N. The difference in Maternal serum hypoxia-inducible factors-1 $\alpha$  levels between early onset and late-onset preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019. 7 (13). 2133–2137. doi: 10.3889/oamjms.2019.601.
35. Казанцева В.Д., Айларова И.М., Мельников А.П. Маркеры преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022. 22 (4). 31–38.

36. He X., Cheng R., Benyajati S., Ma J.X. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases. *Clin Sci*. 2015. 128. 805-823. doi: 10.1042/CS20130463.
37. Benlghazi A., Bouhtouri Y., Belouad M., et al. Bilateral serous retinal detachment in pre-eclampsia a rare but favorable complication: case report. *Oxf Med Case Reports*. 2023. 23. 2023 (10). omad109. doi: 10.1093/omcr/omad109.
38. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., и др. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2016. 3. 24-31. doi:10.18565/aig.2016.3.24-31.
39. Han C., Huang P., Lyu M., Dong J. Oxidative Stress and Preeclampsia-Associated Prothrombotic State. *Antioxidants*. 2020. 9. 1139. doi: 10.3390/antiox9111139.
40. Tong N., Zhang Z., Zhang W., et al. Diosmin alleviates retinal edema by protecting the blood-retinal barrier and reducing retinal vascular permeability during ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 2013. 8 (4). e61794. doi: 10.1371/journal.pone.0061794.

### References:

1. Wu P., Green M., Myers J.E. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023. 381. e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653.
2. Chiang Y.T., Seow K.M., Chen K.H. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024. 25 (8). 4532. doi: 10.3390/ijms25084532.
3. Mahendra V., Clark S.L., Suresh M.S. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021. 104–111. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.013.
4. Clinical recommendations "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period" – ID:637 – (09/05/2024) : [approved by the Ministry of Health of the Russian Federation]. in Russian.
5. Kornacki J., Olejniczak O., Sibiak R., Gutaj P., Wender-Ożegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia-Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci*. 2023. 25 (1). 307. doi: 10.3390/ijms25010307.
6. Kornacki J., Wirstlein P., Wender-Ożegowska E. Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Life*. 2020. 10. 239. doi: 10.3390/life10100239.
7. Marchesi N., Fahmideh F., Boschi F., Pascale A., Barbieri A. Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and Cortical Areas. *Cells*. 2021. 10 (9). 2394. doi: 10.3390/cells10092394.
8. Serova N.K., Eliseeva N.M. Stagnant optic disc as a sign of intracranial hypertension. *Bulletin of Ophthalmology*. 2022. 138 (4). 87–93. doi:10.17116/oftalma202213804187. in Russian.
9. Pichamuthu K. Optic Nerve Sheath Ultrasound: Where do We Go from Here? *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25 (4). 360–361. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23795.
10. Urfalioglu S., Bakacak M., Ozdemir G., et al. Posterior ocular blood flow in preeclamptic patients evaluated with optical coherence tomography angiography. *Pregnancy Hypertens*. 2019. 17. 203–208. doi: 10.1016/j.preghy.2019.07.001.
11. Shim K.Y., Bae J.G., Lee J.K., Kim Y.C. Relationship between proteinuria and optical coherence tomographic features of the chorioretina in patients with pre-eclampsia. *PLoS One*. 2021. 16 (5). e0251933. doi: 10.1371/journal.pone.0251933.
12. Fayed A.E., Thabet M.M., Salama M.M., El Shazly M. Diminished choroidal blood flow in hypertensive and preeclamptic third trimester pregnancies using optical coherence tomography angiography. 2023. 18 (5). e0285884. doi: 10.1371/journal.pone.0285884.
13. Kurysheva N.I. Oct angiography and its role in the study of retinal microcirculation in glaucoma (part one). *Russian Ophthalmological Journal*. 2018. 11(2). 82–86. Dpi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-82-86. in Russian.
14. Hayreh S.S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016.

50. 108-44. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.001.
15. El-Gendy R.S., El-Hamid A.S.A., Galhom A.E.A., Hassan N.A., Ghoneim E.M. Diagnostic dilemma of papilledema and pseudopapilledema. *Int Ophthalmol.* 2024. 44 (1). 272. doi: 10.1007/s10792-024-03215-5.
16. McElwain C.J., Tuboly E., McCarthy F.P., McCarthy C.M. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? *Front. Endocrinol.* 2020. 11. 655. doi: 10.3389/fendo.2020.00655.
17. Tada M. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS) and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *No Shinkei Geka.* 2021. 49 (2). 342–348. doi: 10.11477/mf.1436204396.
18. Xie J.S., Donaldson L., Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol.* 2022. 67 (4). 1135–1159. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.11.007.
19. Minckler D., Lin K. Papilledema: An Inaccurate Term in Our Medical Vocabulary. *Ophthalmology.* 2023. 130 (2). 137–138. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.12.009.
20. Dzedziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Med Sci Monit.* 2022. 28. e935135. doi: 10.12659/MSM.935135.
21. Seregina T.V., Kabanova E.A., Ioyleva E.E., Gavrilova N.A., Khabazova M.R. Etiology and pathogenesis of congestive optic disc. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2020. 15 (4). 113–118. in Russian.
22. Lifson N., Pasquale A., Salloum G. Ophthalmic manifestations of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroophthalmology.* 2019. 43. 180–184. doi: 10.1080/01658107.2018.1506938.
23. Ramírez-Montero C., Lima-Gómez V., Anguiano-Robledo L., et al. Preeclampsia as predisposing factor for hypertensive retinopathy: Participation by the RAAS and angiogenic factors. *Exp Eye Res.* 2020. 193. 107981. doi: 10.1016/j.exer.2020.107981.
24. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020. 10. 953. doi: 10.3390/biom10060953.
25. Qu H., Khalil R.A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020. 319 (3). H661-H681. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
26. Bueno-Pereira T.O., Bertozzi-Matheus M., Zampieri G.M., et al. Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants.* 2022. 11. 2111. doi: 10.3390/antiox11112111.
27. Cabral T., Mello L.G.M., Lima L.H., et al. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retina Vitreous.* 2017. 3. 31. doi: 10.1186/s40942-017-0084-9.
28. Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015. 16. 4600-4614. doi: 10.3390/ijms16034600.
29. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J.* 2015. 6. 21. doi: 10.1186/s13167-015-0043-1.
30. Caldeira-Dias M., Viana-Mattioli S., de Souza Rangel Machado J., et al. Resveratrol and grape juice: Effects on redox status and nitric oxide production of endothelial cells in in vitro preeclampsia model. *Pregnancy Hypertens.* 2021. 23. 205–210. doi: 10.1016/j.preghy.2021.01.001.
31. Akhter T., Wikström A.K., Larsson M., et al. Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. 50. 93–99. doi: 10.1002/uog.15981.
32. Garzon-Martinez M., Perretta-Tejedor N., Garcia-Ortiz L., et al. Association of Alk1 and Endoglin Polymorphisms with Cardiovascular Damage. *Sci Rep.* 2020. 10 (1). 93–83. doi: 10.1038/s41598-020-66238-9.
33. Zhang Y., Zhao H.J., Xia X.R., et al. Hypoxia-induced and HIF1 $\alpha$ -VEGF-mediated tight junction dysfunction in choriocarcinoma cells: Implications for preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2019. 489. 203–211. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.010.
34. Sriyanti R., Mose J.C., Masrul M., Suharti N. The difference in Maternal serum hypoxia-inducible factors-1 $\alpha$  levels between early onset and late-onset preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019. 7 (13). 2133-2137. doi: 10.3889/oamjms.2019.601.
35. Kazantseva V.D., Aylarova I.M., Melnikov A.P. Markers of preeclampsia. *Russian bulletin of the*

- obstetrician-gynecologist. 2022. 22(4). 31-38. in Russian.
36. He X., Cheng R., Benyajati S., Ma J.X. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases. Clin Sci. 2015. 128. 805–823. doi: 10.1042/CS20130463.
37. Benlghazi A., Bouhtouri Y., Belouad M., et al. Bilateral serous retinal detachment in pre-eclampsia a rare but favorable complication: case report. Oxf Med Case Reports. 2023. 23. 2023 (10). omad109. doi: 10.1093/omcr/omad109.
38. Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khabibullina N.R., et al. Autoantibodies to endothelial antigens in preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2016. 3. 24-31. doi:10.18565/aig.2016.3.24–31. in Russian.
39. Han C., Huang P., Lyu M., Dong J. Oxidative Stress and Preeclampsia-Associated Prothrombotic State. Antioxidants. 2020. 9. 1139. doi: 10.3390/antiox9111139.
40. Tong N., Zhang Z., Zhang W., et al. Diosmin alleviates retinal edema by protecting the blood-retinal barrier and reducing retinal vascular permeability during ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2013. 8 (4). e61794. doi: 10.1371/journal.pone.0061794.

***Сведения об авторах:***

**1. Таскина Елизавета Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; e-mail: [taskins@yandex.ru](mailto:taskins@yandex.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>.

**2. Кибалина Ирина Владимировна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, директор НИИ Молекулярной медицины; e-mail: [physiology\\_chgma@mail.ru](mailto:physiology_chgma@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>.

**3. Мудров Виктор Андреевич** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО; e-mail: [mudrov\\_viktor@mail.ru](mailto:mudrov_viktor@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>.

***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Бутин Е.В., Цыдыпова А.Э.

## НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

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

**Резюме.** В обзорной статье представлена актуальная информация о патогенетических особенностях гемостаза при ишемическом инсульте головного мозга на основе анализа научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science. Ишемический инсульт – это внезапная неврологическая недостаточность, обусловленная острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к инфаркту головного мозга. В научных кругах значительно меньше освещена роль нарушений гемостаза в патогенезе ишемического инсульта, а также недостаточно изучены динамика нарушений и ранние признаки активации свертывающей системы крови, в том числе развитие геморрагической трансформации и вторичного вазоспазма.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, гемостаз, система свертывания крови, фактор XIII, вторичный вазоспазм, геморрагическая трансформация

Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Butin E.V., Tsydypova A.E.

## DISRUPTION OF HEMOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy”, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St., Chita, 672000*

**Abstract.** This review article presents current information on the pathogenetic features of hemostasis in cerebral ischemic stroke based on the analysis of scientific articles indexed in PubMed and Web of Science databases. Ischemic stroke is a sudden neurological failure due to acute focal cerebral ischemia leading to cerebral infarction. The role of hemostasis disorders in the pathogenesis of ischemic stroke has been much less publicized in scientific circles, and the dynamics of disorders and early signs of activation of the blood coagulation system, including the development of hemorrhagic transformation and secondary vasospasm, have not been sufficiently studied.

**Keywords:** ischemic stroke, hemostasis, coagulation system, factor XIII, secondary vasospasm, hemorrhagic transformation

Ишемический инсульт – это патологическое состояние организма, представляющее собой один из этапов местного или генерализованного поражения сосудов при патологиях сердечно-сосудистой системы [1].

Актуальность проблемы связана с частотой ее развития, поскольку инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, при этом ишемический инсульт составляет более 85% в структуре всех случаев инсульта [2, 3]. Согласно классификации TOAST (Adams H.P. et al, 1993), выделяют 4 подтипа ишемического инсульта: криптогенный; атеротромботический, связанный с атеросклеротическим поражением артерий; кардиоэмболический, который возникает при мерцательной аритмии или инфаркте миокарда; лакунарный, связанный с повреждениями мозговых артерий [4, 5].

Частота встречаемости атеросклероза крупных артерий выше у мужчин, чем у женщин (48,6% против 19,4%,  $p < 0,001$ ; 9,9% против 3,1%,  $p < 0,05$ , соответственно). Инсульт другой определенной этиологии чаще встречается у женщин, чем у мужчин (50,4% против 19,1%,  $p < 0,001$ ) [6].

По данным A. Barakzie, A.J.G. Jansen, H. Cate [et al.] за 2019 год [7], инсульт поражает 13,7 миллионов человек в год во всем мире, при этом летальным исходом завершается 5,5 миллионов случаев.

С 1990 по 2010 год количество случаев ишемического инсульта в индустриально развитых странах

снизилось приблизительно на 10%, а в средне- и низкодходных странах увеличилось на 10% [8].

Прежде всего патофизиология ишемического инсульта связана с критическим снижением или прекращением мозгового кровотока, что запускает каскад патогенетических реакций. В частности, повышение концентрации внутриклеточного кальция, высвобождение глутамата под действием деполяризации мембран, воспаление и образование свободных радикалов. В конечном итоге, это приводит к функциональному повреждению и апоптозу нейронов с образованием зоны «ишемической полутени» [9, 10].

В остром периоде ишемического инсульта выделяют изменения в системе гемостаза, характеризующиеся формированием признаков тромбинемии. Ключевым центральным звеном патогенеза ишемического инсульта является усиление коагуляционного потенциала с изменением реологических свойств крови. Гемореологическая и гемостатическая составляющие в различной степени присутствуют при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта [11].

Состояние системы гемостаза при инсультах оценивают по следующим показателям: АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, вязкость крови, протромбиновое время (ПТВ), содержание фибриногена, тромбиновое время (ТВ), гематокрит и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). В плазме крови измеряют количество не только растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), но и D-димеров [12].

Активация сосудисто-тромбоцитарного звена характерна в 70% случаев в ближайшие сутки, и до 50% на 5–8 сутки после перенесенного инсульта.

Синтез антитромбина III считается ключевым в поддержании антитромбогенной функции эндотелия. Растворимые комплексы фибрин-мономера и D-димер, являющиеся продуктами деградации фибриногена, считаются значимыми маркерами тромбофилии. Степень увеличения D-димера значительно возрастает в подостром периоде ишемического инсульта и непосредственно зависит от величины инфаркта мозга [13].

Лабораторные данные при ишемическом инсульте свидетельствуют о наличии персистирующей тромбинемии, увеличении концентрации в плазме крови растворимого фибрина и РФМК, клеточных маркеров диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), снижении уровня физиологических антикоагулянтов [14].

Прогнозирование функционального исхода у больных с ишемическим инсультом является глобальной проблемой; продолжаются непрерывные исследования, направленные на поиск наилучшего метода диагностики. Ни один единый показатель исхода не может описать или предсказать все аспекты выздоровления и инвалидности после острого инсульта [15].

В лечении пациентов с ишемическим инсультом различают два основных направления: базисную и дифференцированную терапию. Базисная терапия направлена на нормализацию жизненно важных функций, таких как дыхание и кровообращение, на купирование судорожного синдрома и вегетативных нарушений, коррекцию гипергликемии и гипертермии, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений [16].

Дифференцированная терапия острого ишемического инсульта зависит от его патогенетического подтипа, локализации и объема очага поражения головного мозга и включает в себя реперфузию (медикаментозную и/или с помощью интервенционной реваскуляризации), нейропротекцию и вторичную профилактику (контроль АД, глюкозы и липидов крови, а также применение истинных антикоагулянтов) [17, 18].

Основой в диагностике ишемического инсульта является клиническая картина. Не менее важными в правильной диагностике заболевания являются компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга [19].

Помимо всего прочего, окклюзию кровеносных сосудов заднего отдела головного мозга часто сложнее диагностировать, чем окклюзию сосудов переднего отдела из-за неспецифичности сопутствующих симптомов, что может привести к значительным задержкам как на догоспитальном, так и на внутрибольничном этапе лечения [20].

Фактор XIII является про-гамма-трансплутаминазой, циркулируя в кровотоке в виде гетеротетрамера

(XIII-A2B2). Фактор представлен 2 субъединицами: XIII-B2 и 2 каталитических субъединицы (XIII-A2). Он стабилизирует фибрин, служит нормализатором репарации и индуктором коммуникации эндотелиальных клеток. Фактор образуется в печени (фибробластами), в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах, его период полужизни составляет 9–12 дней [21–24]. Около 10% этого фактора, циркулирующего в крови, обеспечивают полноценный гемостаз. Тромбы, образовавшиеся в присутствии фактора XIII, лизируются очень медленно, в связи с чем снижение его активности проявляется очень быстрым распадом кровяных сгустков. Между активностью фактора XIII, адгезией и агрегацией тромбоцитов существует однонаправленная зависимость. Снижение или повышение активности фактора XIII сопровождается аналогичной реакцией со стороны тромбоцитов [25–27].

Это единственный профермент, который катализирует синтез ковалентных связей, соединяющих между собой мономерные единицы молекулы фибрина, и тем самым завершает процесс свертывания крови. Активность фактора проявляется как *in vitro*, так и *in vivo*. Это позволяет использовать его как в качестве основного компонента различных кровоостанавливающих препаратов, так и в биологических исследованиях для более глубокого понимания механизмов свертывания крови [28–31].

Количество тромбина в головном мозге повышается как при геморрагическом, так и при ишемическом инсульте, в основном из-за протромбина или тромбина, поступающего после кровоизлияния в мозг, нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, в меньшей степени, из-за синтеза протромбина в мозге [32].

На сегодняшний день предложено несколько вариантов реперфузии, включая тромболитическую терапию и эндоваскулярную тромбэктомия. Несмотря на это весомое улучшение, эффект реперфузии и, как следствие, клинический исход после ишемического инсульта предсказать невозможно вследствие осложнений в виде вторичного вазоспазма [33]. Развитие сосудистого вазоспазма связано с влиянием вазоактивных веществ (в частности, катехоламинов, серотонина, простагландинов), нарушением соотношения простаглицлин/тромбоксан A<sub>2</sub>; торможением холинзависимой вазодилатации. Также вторичный вазоспазм развивается вследствие раскрытия Ca<sup>2+</sup> каналов гладких миоцитов сосудистой стенки.

Сначала вазоспазм является вазоконстрикторной реакцией мышечного слоя артерий и артериол. В дальнейшем развиваются реакции ишемического каскада, сопровождающиеся внутриклеточным вбросом ионов кальция, начинают развиваться пролиферативные процессы эндотелия, что усугубляет ишемические и метаболические процессы тканей головного мозга [34].

Геморрагическая трансформация, как одно из главных осложнений ишемического инсульта, может возникнуть вследствие эндоваскулярного лечения, а также после повреждения гематоэнцефалического барьера [35, 36].

Имеются лишь ограниченные знания о вкладе факторов свертывания крови в острую фазу ишемического инсульта, клинических исходах, связанных с затруднением предсказания осложнений. Достаточно плохо изучен механизм устойчивости к тромболитическим препаратам у некоторых пациентов. Фокусирование внимания на XIII факторе может не только повысить эффективность фибринолитических препаратов, но и снизить устойчивость к лизису, тем самым открывая новые пути улучшения терапии пациентов с ишемическим инсультом.

Несмотря на огромное значение фактора XIII, относительно небольшое количество исследований детально описывают его влияние на состояние гемостаза при ишемическом инсульте. Таким образом, более глубокое изучение проблемы, связанной с нарушением гемостаза и системы свертывания крови при ишемическом инсульте, позволит предотвращать развитие осложнений, улучшить качество лечения и успешнее прогнозировать течение заболевания.

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

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

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

Цыбиков Н.Н. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фефелова Е.В. – 10% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Цыдыпова А.Э. – 10% (сбор данных, техническое редактирование).

**Соответствие научной специальности.**

Статья соответствует научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G. [et al.]. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging* (15): 469–484. 2020 Mar 23. DOI:10.2147/CIA.S233909.
2. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology journal* 97 (20): 6-16. 2021 Nov. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781.
3. Barakzie A., Jansen A.J. G., Cate H. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (7). 2023 May 26. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
4. Никишин В.О., Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В. и соавт. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Факторы риска, особенности этиопатогенеза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020, приложение 3 (71). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71.
5. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. [et al.]. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91: 411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
6. Stadnik S.M., Saiko O.V. Neuron-Specific Enolase as a Marker of Lesion Cerebral Tissue in Patients with Ischemic Stroke. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* (31): 23808-23810. 2020 Oct 06. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.31.005030.
7. Barakzie A., Jansen A.J.G., Cate H. [et al.]. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 May; 7(4). DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
8. Shash M.H., Abdelrazek R., Abdelgeleel N.M., [et al.]. Validity of neuron-specific enolase as a prognostic tool in acute ischemic stroke in adults at Suez Canal University Hospital. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* (2021) 57:30. DOI: 10.1186/s41983-021-00268-6.
9. Ornello R., Degan D., Tiseo C. [et al.]. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*, 2018, 49(4), 814–819. DOI:10.1161/strokeaha.117.020031.
10. Elatroush H., Ragab D., Mashhour K. [et al.]. Early prognostication of ischemic stroke using computed tomography perfusion and S100 beta level. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care* 10 (2): 122-133, Apr–Jun 2023. DOI: 10.4103/roaic.roaic\_86\_21.
11. Салова Е.А., Краснощекова Л.И., Точенов М.Ю. и соавт. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности. *Лечебное дело* № 3. 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810.
12. Donkel S.J., Benaddi B., Dippel D.W.J. [et al.]. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Jan 17, 2019. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
13. Коротаева М.В., Дягилева А.А., Гуляева И.Л. Современные представления о состоянии системы гемостаза при ишемическом инсульте. *Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум»*.
14. O'Connell G.C., Smothers C.G., Gandhi S.A. Newly-identified blood biomarkers of neurological damage are correlated with infarct volume in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. (94): 107-113. Dec 2021. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.015.
15. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Бодыхов М.К. Лечение ишемического инсульта. *Трудный пациент* 5 (6–7), 2007.
16. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. [et al.]. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 22 (5): 418-429, May 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
17. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М. и соавт. Реперфузионная терапия ишемического

- инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192.
18. Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 119 (8): 91–96. 2019. DOI: 10.17116/jnevro201911908291.
  19. Hurford R., Sekhar A., Hughes T. [et al.]. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 0:1–13. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002557.
  20. Rennert R., Wali A., Steinberg J. [et al.]. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* (85): 4-8, July 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz042.
  21. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thrombosis Research*, 2012, 129 (3), 382–387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040.
  22. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. The Involvement of Blood Coagulation Factor XIII in Fibrinolysis and Thrombosis. 2008. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6 (3), 190–205. DOI: 10.2174/187152508784871990.
  23. Alshehri F.M., Whyte C.S., Mutch N.J. Factor XIII-A: An Indispensable “Factor” in Haemostasis and Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3055. DOI:10.3390/ijms22063055.
  24. Li B., Zhang L., Yin Y. [et al.]. Lack of evidence for association between factor XIII-A Val34Leu polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis of 8,800 subjects. 2012. *Thrombosis Research*, 130 (4), 654–660. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.030.
  25. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII and Atherothrombotic Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (01), 018–033. 2010. DOI: 10.1055/s-0030-1248721.
  26. Székely E.G., Czuriga-Kovács K.R., Berezky Z. [et al.]. Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Scientific Reports*, 8 (1). 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-26025-z.
  27. Zhang L., Zhang C., Luo Y. [et al.]. Predictive value of coagulation factor XIII on bleeding risk in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 7579-7586. DOI: 10.21037/apm-21-1174.
  28. Wei L.K., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke. *Medicina*, 55 (4), 101. 2019. DOI: 10.3390/medicina55040101.
  29. Stoll G., Kleinschnitz C., Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008 Nov 1. 112 (9): 3555–3562. DOI: 10.1182/blood-2008-04-144758.
  30. Traub J., Weber M.S., Frey A. Differential Role of Factor XIII in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2024 Mar; 12 (3): 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
  31. Marta-Enguita J., Navarro-Oviedo M., Machado F.J.D.M. Role of factor XIII in ischemic stroke: a key molecule promoting thrombus stabilization and resistance to lysis. Vol. 22, I. 4, P1080-1093, Apr 2024. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.12.029.
  32. Fenghui Y., Garton H. J. L., Hua Y. [et al.]. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke. 2020 Sep 29. DOI: 10.1007/s12975-020-00855-4.
  33. Jesser J., Awounvo S., Vey J.A. [et al.]. Prediction and outcomes of cerebral vasospasm in ischemic stroke patients receiving anterior circulation endovascular stroke treatment. *Eur Stroke J.* 2023 Sep; 8(3): 684–691. DOI: 10.1177/23969873231177766.
  34. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В., Елисеев Е.В. "Методы рациональной фармакокоррекции и профилактики вторичной ишемии и вазоспазма у больных с нарушениями мозгового кровообращения различного характера" *Трудный пациент*, 8 (6–7): 19–25, 2010.
  35. Zubair A.S., Sheth K.N. Hemorrhagic Conversion of Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr; 20 (3): 705–711. DOI: 10.1007/s13311-023-01377-1.
  36. Silverman A., Kodali S., Sheth K. N. [et al.]. Hemodynamics and Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2020 Jul 17; 11: 728. DOI: 10.3389/

fneur.2020.00728.

**References:**

1. Pawluk H., Woźniak A., Grzešek G. [et al.]. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging* (15): 469–484. 2020 Mar 23. DOI:10.2147/CIA.S233909.
2. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology journal* 97 (20): 6-16. 2021 Nov. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781.
3. Barakzie A., Jansen A.J. G., Cate H. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (7). 2023 May 26. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
4. Nikishin V.O., Golokhvastov S.Yu., Litvinenko I.V. et al. Ischemic stroke in persons of young age. Risk factors, peculiarities of etiopathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020, appendix 3 (71). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71.in Russian.
5. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. [et al.]. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91: 411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
6. Stadnik S.M., Saiko O.V. Neuron-Specific Enolaza as a Marker of Lesion Cerebral Tissue in Patients with Ischemic Stroke. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* (31): 23808-23810. 2020 Oct 06. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.31.005030.
7. Barakzie A., Jansen A.J.G., Cate H. [et al.]. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 May; 7(4). DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
8. Shash M.H., Abdelrazek R., Abdelgeleel N.M., [et al.]. Validity of neuron-specific enolase as a prognostic tool in acute ischemic stroke in adults at Suez Canal University Hospital. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* (2021) 57:30. DOI: 10.1186/s41983-021-00268-6.
9. Ornello R., Degan D., Tiseo C. [et al.]. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*, 2018, 49(4), 814–819. DOI:10.1161/strokeaha.117.020031.
10. Elatroush H., Ragab D., Mashhour K. [et al.]. Early prognostication of ischemic stroke using computed tomography perfusion and S100 beta level. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care* 10 (2): 122-133, Apr–Jun 2023. DOI: 10.4103/roaic.roaic\_86\_21.
11. Salova E.A., Krasnoshchekova L.I., Tochenov M.Yu. et al. State of hemostasis system in the acute period of ischemic stroke taking into account its heterogeneity. *Medical business № 3*. 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810. in Russian.
12. Donkel S.J., Benaddi B., Dippel D.W.J. [et al.]. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Jan 17, 2019. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
13. Korotaeva M.V., Dyagileva A.A., Gulyaeva I.L. Modern ideas about the state of the hemostasis system in ischemic stroke. *Materials of IX International Student Scientific Conference “Student Scientific Forum”*. in Russian.
14. O'Connell G.C., Smothers C.G., Gandhi S.A. Newly-identified blood biomarkers of neurological damage are correlated with infarct volume in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. (94): 107-113. Dec 2021. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.015.
15. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Bodikhov M.K. Treatment of ischemic stroke. *Difficult patient* 5 (6-7), 2007. in Russian.
16. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. [et al.]. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 22 (5): 418-429, May 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
17. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M. et al. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192. in Russian.
18. Fedin A.I., Badalyan K.R. Review of clinical recommendations for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. S.S. Korsakov 119 (8): 91–96. 2019. DOI: 10.17116/jnevro201911908291. in Russian.
19. Hurford R., Sekhar A., Hughes T. [et al.]. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 0:1–13. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002557.

20. Rennert R., Wali A., Steinberg J. [et al.]. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* (85): 4-8, July 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz042.
21. Muszbek L., Berczky Z., Bagoly Z., [et al.]. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thrombosis Research*, 2012, 129 (3), 382–387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040.
22. Muszbek L., Berczky Z., Bagoly Z. [et al.]. The Involvement of Blood Coagulation Factor XIII in Fibrinolysis and Thrombosis. 2008. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6 (3), 190–205. DOI: 10.2174/187152508784871990.
23. Alshehri F.M., Whyte C.S., Mutch N.J. Factor XIII-A: An Indispensable “Factor” in Haemostasis and Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3055. DOI:10.3390/ijms22063055.
24. Li B., Zhang L., Yin Y. [et al.]. Lack of evidence for association between factor XIII-A Val34Leu polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis of 8,800 subjects. 2012. *Thrombosis Research*, 130 (4), 654–660. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.030.
25. Muszbek L., Berczky Z. Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII and Atherothrombotic Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (01), 018–033. 2010. DOI: 10.1055/s-0030-1248721.
26. Székely E.G., Czuriga-Kovács K.R., Berczky Z., [et al.]. Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Scientific Reports*, 8 (1). 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-26025-z.
27. Zhang L., Zhang C., Luo Y. [et al.]. Predictive value of coagulation factor XIII on bleeding risk in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 7579-7586. DOI: 10.21037/apm-21-1174.
28. Wei L.K., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke. *Medicina*, 55 (4), 101. 2019. DOI: 10.3390/medicina55040101.
29. Stoll G., Kleinschnitz C., Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008 Nov 1. 112 (9): 3555–3562. DOI: 10.1182/blood-2008-04-144758.
30. Traub J., Weber M.S., Frey A. Differential Role of Factor XIII in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2024 Mar; 12 (3): 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
31. Marta-Enguita J., Navarro-Oviedo M., Machado F.J.D.M. Role of factor XIII in ischemic stroke: a key molecule promoting thrombus stabilization and resistance to lysis. Vol. 22, I. 4, P1080-1093, Apr 2024. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.12.029.
32. Fenghui Y., Garton H. J. L., Hua Y. [et al.]. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke. 2020 Sep 29. DOI: 10.1007/s12975-020-00855-4.
33. Jesser J., Awounvo S., Vey J.A. [et al.]. Prediction and outcomes of cerebral vasospasm in ischemic stroke patients receiving anterior circulation endovascular stroke treatment. *Eur Stroke J.* 2023 Sep; 8(3): 684–691. DOI: 10.1177/23969873231177766.
34. Rummyantseva S.A., Afanasyev V.V., Silina E.V., Eliseev E.V. “Methods of rational pharmacocorrection and prevention of secondary ischemia and vasospasm in patients with cerebral circulatory disorders of different nature” *Difficult Patient*, 8 (6–7): 19–25, 2010. in Russian.
35. Zubair A.S., Sheth K.N. Hemorrhagic Conversion of Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr; 20 (3): 705–711. DOI: 10.1007/s13311-023-01377-1.
36. Silverman A., Kodali S., Sheth K. N. [et al.]. Hemodynamics and Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2020 Jul 17; 11: 728. DOI: 10.3389/fneur.2020.00728.

### *Сведения об авторах*

**1. Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии; e-mail: [thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>.

**2. Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии; e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

3. Бутин Евгений Васильевич, врач нейрохирург; e-mail: [butin.z@mail.ru](mailto:butin.z@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-1835>.

4. Цыдыпова Аяна Эрдэниевна, студентка 3 курса стоматологического факультета; e-mail: [swelstorm@gmail.com](mailto:swelstorm@gmail.com).

*Information about the authors:*

1. Tsybikov N. N., MD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology; e-mail: [thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>.

2. Fefelova E.V., MD, Professor, Department of Pathophysiology; e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

3. Butin E.V., Neurosurgeon; e-mail: [butin.z@mail.ru](mailto:butin.z@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-1835>.

4. Tsydyпова А.Е., 3rd year student; e-mail: [swelstorm@gmail.com](mailto:swelstorm@gmail.com).

*Информация.*

Дата опубликования 29.11.2024.

<sup>1,2</sup>Ямщиков О.Н., <sup>1,3</sup>Закурнаева Е.И., <sup>1,2</sup>Марченко А.П.,<sup>1,2</sup>Емельянов С.А., <sup>3</sup>Архипов К.П., <sup>1</sup>Марченко Н.А.**ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»,  
институт медицины и здоровьесбережения, 392000, г. Тамбов,  
ул. Интернациональная, 33, Российская Федерация;<sup>2</sup>ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска», 393190, Тамбовская область,  
г. Котовск, ул. Пионерская, 24, Российская Федерация;<sup>3</sup>ТОГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина», 392000,  
г. Тамбов, ул. Карла Маркса, д.234/365, Российская Федерация**Резюме.**

**Актуальность.** Актуальность проблемы коррекции волемического статуса (ВС) у пациентов с сепсисом, особенно с септическим шоком и полиорганной недостаточностью, не вызывает сомнения, так как при данном состоянии всегда происходят существенные и жизнеугрожающие изменения гомеостаза, особенно в системе кровообращения. При этом процент летальных исходов остается высоким, а неопределенность в патофизиологических механизмах и стертая клиническая картина может привести к несвоевременной диагностике и запоздалой коррекции объема циркулирующей крови (ОЦК).

**Цель исследования:** провести анализ и обобщить современные представления об оценке ОЦК при сепсисе и септическом шоке. Определить современные подходы к инфузионной терапии при данной патологии с целью повышения эффективности лечения и информированности специалистов.

**Материалы и методы.** При написании статьи поиск литературных источников осуществлялся в базах данных: PubMed, eLibrary, КиберЛенинка за последние 5 лет, а также из более ранних источников, не утративших свою актуальность. При этом использовался свободный доступ к полному содержанию публикаций в соответствии с тематикой обзора.

**Заключение.** Выбор тактики инфузионной терапии для больных с сепсисом и полиморбидностью может представлять существенные трудности ввиду ограниченного количества методов контроля и коррекции волемического статуса. При этом трудность принятия решения обусловлена многофакторностью параметров и противоречивостью полученных результатов. В данной ситуации результат лечения можно улучшить, используя сочтанный анализ параметров, устанавливая приоритетность динамических, а не статических показателей. Более доступными и предпочтительными в использовании для большинства лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) для определения стратегии инфузионной терапии при лечении сепсиса являются методы исследования и контроля ВС на основе ультразвуковых технологий. Тема контроля и коррекции волемического статуса нуждается в дальнейших исследованиях.

**Ключевые слова:** волемический статус, инфузионная терапия, органная перфузия, сепсис, методы оценки гемодинамики, гиповолемия, циркуляторная перегрузка

<sup>1,2</sup>Yamshchikov O.N., <sup>1,3</sup>Zakurnaeva E.I., <sup>1,2</sup>Marchenko A.P.,  
<sup>1,2</sup>Emelyanov S.A., <sup>3</sup>Arhipov K.P., <sup>1</sup>Marchenko N.A.

## THE OPPORTUNITY OF MONITORING AND OPTIMIZATION OF THE VOLEMIC STATUS IN PATIENTS WITH SEPSIS

<sup>1</sup>Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Institute of medicine and health care 33 Internatsionalnaya St., Tambov, 392000;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital of Kotovsk, 24 Pionerskaya St., Kotovsk, 393190, Tambov region;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital named after I.S. Dolgushin № 3, st. Karl Marx, 234/365, Tambov, 392000

### Resume.

**Relevance.** The relevance of the problem of the volemic status (VS) correction in patients with sepsis, especially with septic shock and multiple organ failure is beyond doubt, because in this condition there are always significant and life-threatening changes in homeostasis, especially in the circulatory system. At the same time, the percent of deaths remains high, and uncertainty in the pathophysiological mechanisms and an erased clinical picture can lead to untimely diagnosis and delayed correction of circulating blood volume (CBV).

**Aim of research.** To analyze and summarize current concepts about the assessment of CBV in sepsis and septic shock. To identify current approaches to infusion therapy in this pathology in order to increase the efficiency of treatment and knowledge of specialists.

**Materials and methods.** During writing the article, the search for literary sources was carried out in the databases: PubMed, eLibrary, CyberLeninka over the past 5 years, as well as from earlier sources that have not lost their relevance. At the same time, free access to the full content of publications was used in accordance with the subject of the review.

**Conclusion.** The choice of infusion therapy tactics for patients with sepsis and polymorbidity may present significant difficulties due to the limited number of methods for monitoring and correcting volemic status. At the same time, the difficulty of making a decision is due to the multifactorial nature of the parameters and the inconsistency of the results obtained. In this situation, the result of treatment can be improved by using a combined analysis of parameters, prioritizing dynamic rather than static indicators. Methods of research and control of VS based on ultrasound technologies are more accessible and preferable in use for most medical preventive institutions (MPI) to determine the strategy of infusion therapy in the treatment of sepsis. The topic of control and correction of volemic status needs further research.

**Keywords:** volemic status, infusion therapy, organ perfusion, sepsis, methods for assessing hemodynamics, hypovolemia, circulatory overload

Обеспечение оптимальных параметров гемодинамики путем использования инфузионной терапии для поддержания ОЦК и коррекции водно-электролитных нарушений способствует оптимальному лечению больных в практике врача анестезиолога-реаниматолога. В клинических рекомендациях, посвященных вопросам коррекции волемического статуса, предлагаются рекомендации по стартовой инфузии для отдельных критических состояний: септический, геморрагический шок и т. д. Несмотря на многократные обсуждения, вопрос выбора инфузионных сред, поддержания оптимального водного баланса и волемии, обеспечивающей адекватную перфузию органов, до сих пор окончательно не решен [1]. При этом существуют принципиальные сложности в рекомендациях для разнородных групп пациентов, а также трехуровневая система организации медицинской помощи в ЛПУ. Доказательная база формирования инфузионной стратегии также претерпевает изменения. Адекватная инфузионная терапия позволяет улучшить выживаемость пациентов, в то время как несбалансированные инфузии, которые наблюдаются в 20% терапии, повышают риск неблагоприятного исхода, особенно у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2, 3].

Современная концепция четырех «D» жидкостной терапии (drug, dosing, duration, de-escalation) рассматривает дифференцированный подход при лечении септического шока и сепсиса в зависимости

от фазности течения процесса, поскольку как недостаточная, так и избыточная инфузия не позволяют осуществить доставку кислорода к тканям и наносят вред пациентам [4]. «Поэтому с целью оптимизации сердечного выброса, улучшения доставки кислорода к тканям и его утилизации клетками следует применять целенаправленный подход к инфузиям, а также контролировать динамические параметры преднагрузки и проводить функциональные тесты, что дает возможность оценить ранний ответ гемодинамики на введение жидкости» [5]. В настоящее время классическая модель Старлинга подверглась переосмыслению. В пересмотренной модели Старлинга учитывается роль эндотелиального слоя гликокаликса, эндотелиальной базальной мембраны и внеклеточного матрикса [6]. В случае избыточной гидратации происходит повреждение гликокаликса эндотелия, что приводит к отеку интерстициального пространства в связи с капиллярной утечкой. Это в последующем увеличивает летальность и затраты на лечение пациентов с сепсисом и септическим шоком [7]. При этом снижается оксигенация, нарушается механика дыхания, повышается работа дыхания в связи с отеком легких и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Развивается диастолическая дисфункция миокарда, снижается его сократимость в связи с отеком кардиомиоцитов. Повышается внутрибрюшное давление с развитием компартмент-синдрома с последующим острым повреждением почек, дисфункцией печени, транслокацией кишечной флоры через кишечную стенку, развиваются отеки анастомозов, что может привести к их несостоятельности. Также жизнеугрожающим следствием избыточной гидратации являются отек мозга с внутричерепной и внутриглазной гипертензией, когнитивными нарушениями и делирием, требующими проведения медикаментозной седации, что задерживает активизацию и выздоровление пациентов.

«Концепция фазового течения критических состояний: resuscitation (R), optimization (O), stabilization (S) evacuation (E) (ROSE) дает наглядное представление о фазовом течении критических состояний (рис. 1). При этом выделяют 4 фазы органной дисфункции: 1 удар – действие повреждающего фактора, являющегося триггером критического состояния, 2 удар – развитие полиорганной недостаточности, 3 удар – системная гипергидратация, отек тканей с соответствующими нарушениями функций и 4 удар – избыточная дегидратация в связи со стимуляцией диуреза и применением аппаратных методов коррекции гидробаланса» [8]. В соответствии с данным подходом рекомендованы четыре компонента при лечении септического шока: спасение, оптимизация, стабилизация и деэскалация [9].

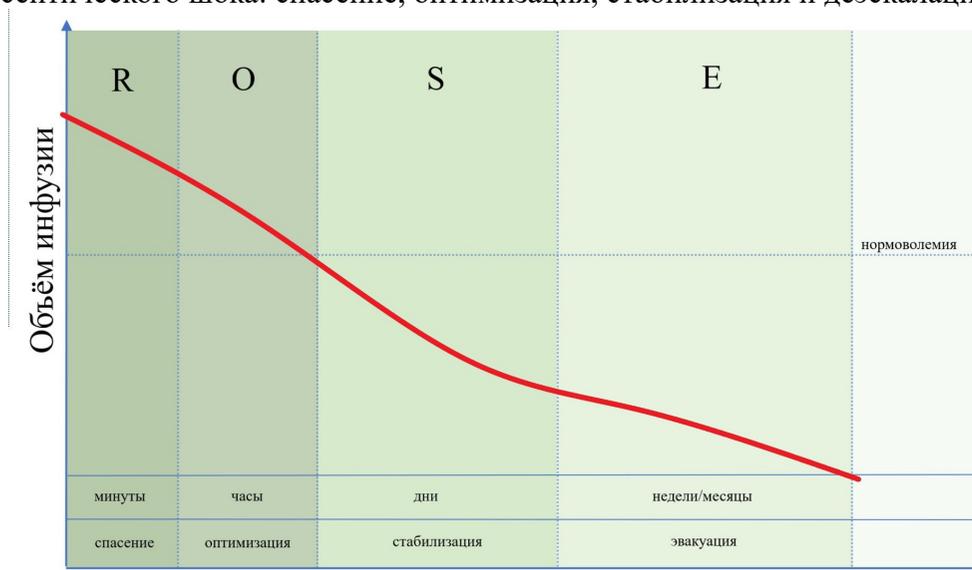


Рис. 1. Интенсивность инфузии в зависимости от фаз течения критического состояния

В фазу спасения объем инфузии должен быть максимальный со снижением в дальнейшем до поддержания нормоволемии. Обеспечиваются физиологические потребности и компенсируются патологические потери. В фазу оптимизации и деэскалации объем инфузии прогрессивно снижается с учетом возмещения потребностей энтеральным путем. Следует заметить, что длительность каждой из фаз может различаться в зависимости от заболевания, приведшего к критическому состоянию и компенсаторных возможностей пациента.

Основной целью 1 фазы (спасения) является достижение адекватного перфузионного давления и сердечного выброса, а также мероприятий, способствующих регрессии основного заболевания. При этом проводится болюсная инфузионная нагрузка, обеспечивающая поддержание целевого артериального давления (АД) и сердечного выброса (СВ). Задачей интенсивной терапии (ИТ) 2 фазы (оптимизации) является обеспечение достаточной оксигенации клеток, контроля СВ и уровня лактата. Лечение на этапе 3 фазы (стабилизации) направлено на предотвращение дисфункции органов и закрепление гемодинамической стабильности. В 4 фазе (деэскалации) должен быть достигнут отрицательный жидкостный баланс. При этом не должно быть потребности в вазопрессорной поддержке. Поскольку в проведенных исследованиях миокардиальная дисфункция у пациентов с сепсисом выявляется от 13,8% до 28% [10, 11], а по данным других авторов – до 60% [12], измерение насосной функции сердца имеет важное значение для определения объема инфузионной нагрузки. Степень миокардиальной дисфункции коррелируется с повреждением других органов и систем и зависит от дилатации левого желудочка, уменьшения фракции СВ и длительности периода восстановления (обычно 7–10 дней) [13]. Принимая во внимание, что транспульмональная термодилуция (ТПТД) не является общедоступным методом определения насосной функции сердца, прикроватным исследованием функции сердца первой линии при сепсисе в повседневной практике следует считать эхокардиографию (ЭХО-КГ), которая сопоставима с ТПТД по информативности и прогностической значимости в отношении риска летальности. При этом ЭХО-КГ является неинвазивным и безопасным методом исследования и должна быть применена для оценки ВС и планирования оптимальной инфузионной тактики максимально быстро, насколько это будет возможно. Диагностическую ценность имеет определение таких показателей, как сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), фракция выброса (ФВ). Однако следует отметить, что вероятным предиктором летального исхода можно считать только индекс функции сердца (ИФС), чувствительность которого составляет 85,7%, а специфичность – 72,2% [14]. Особое внимание следует обращать на выявление диастолической дисфункции миокарда, которая повышает вероятность летального исхода при сепсисе [15]. При этом внутривенная инфузия даже небольших объемов кристаллоидов может способствовать углублению диастолической дисфункции и нарушению функции почек в связи со снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации [16].

Другим показателем, позволяющим избежать избыточной инфузионной терапии и гипергидратации, является измерение давления в правом предсердии и диаметра нижней полой вены (НПВ) [17]. Следует отметить, что ультразвуковые методы оценки ВС, такие как оценка коллабироваия на вдохе нижней полой вены и внутренней яремной вены, трансторакальная и трансэзофагеальная эхокардиография, являются недорогими, доступными и неинвазивными. Однако в силу того, что методика является оператор-зависимой, надежность исследования диаметра НПВ и степени ее коллабироваия на вдохе признается не всеми авторами [18].

Наиболее полную информацию касательно состояния сердечно-сосудистой системы и возможности управления СВ, сосудистым тонусом и гидробалансом у наиболее тяжелой категории пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с септическим шоком можно получить, используя инвазивный мониторинг гемодинамики методом препульмональной термодилуции с использованием катетера Сван-Ганца и методом транспульмональной термомоделиции (PiCCO). Данные методики позволяют выбрать тактику целенаправленной терапии в отношении указанных пациентов. В то же время при сравнительном анализе установлено, что выбор лечебной тактики, учитывающей данные транспульмональной термодилуции, оказывается более эффективным по сравнению с коррекцией гемодинамики, проводимой по показателям препульмональной термодилуции. Это выражается в обеспечении эффективных гемодинамических параметров и перфузионного артериального давления, а также сокращает число дней искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде [19]. Однако существуют технические трудности использования этих прогрессивных методик для многих стационаров и определенных пациентов, обусловленные повышенной инвазивностью, стоимостью лечения и особенностями оказания помощи в лечебных учреждениях. На этом фоне ультразвуковой мониторинг ВС и органной перфузии, а также определения эффективности инфузии пациентам с сепсисом и септическим шоком представляется весьма перспективным, поскольку ультразвуковые

исследования пациентов в критическом состоянии широко доступны для стационаров любого уровня [20]. К данным методам следует отнести: оценку почечного доплеровского резистивного индекса (renal resistive index (RRI) [21] и селезеночный доплеровский резистивный индекс (SDRI) [22]. Данные показатели позволяют провести региональную оценку перфузии органов и выявить спланхическую гипоперфузию как отражение централизации кровообращения на ранних стадиях септического шока до того, как это проявится на показателях системной гемодинамики. Также рекомендовано использование каротидной доплерометрии для оценки сердечного выброса и реакции на инфузионную нагрузку [23]. Для оценки степени сосудистых нарушений и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) может быть использован резистивный индекс кровотока в лучевой артерии в месте анатомической табакерки (Snuffbox Resistive Index SBRI) [24]. Использование протокола оценки ургентных пациентов – Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension (RUSH) для диагностики шока и Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) протокола для определения респираторной недостаточности позволяет провести быстрое ультразвуковое обследование при шоке и гипотензии для выявления причины критического состояния и определения тактики ведения пациентов (табл. 1) [25].

Таблица. 1.

Методы оценки волемии при критических состояниях.

Метод измерений	Аббревиатура	Измеряемый параметр	Степень инвазивности
Транспульмональная термодилуция	ТПТД	Измерение кардиоваскулярного объема и выходного объема сердца	Инвазивно
Препульмональная термодилуция с использованием катетера Сван-Ганца	ППТД	Измерение температуры крови, проходящей через легкие	Инвазивно
Эхокардиография	ЭХО-КГ	Оценка величины фракции выброса	Неинвазивно
Измерение центрального венозного давления	ЦВД	Измерение давления в правом предсердии	Инвазивно
Ультразвуковое исследование нижней полой вены	УЗИ НПВ	Диаметр нижней полой вены	Неинвазивно
Почечный доплеровский резистивный индекс	RRI	Отражает сопротивление кровотоку в почечных артериях	Неинвазивно
Селезеночный доплеровский резистивный индекс	SDRI	Отношение систолического давления к диастолическому давлению в селезеночной артерии	Неинвазивно

Инфузионная терапия является обязательным компонентом лечения пациентов с сепсисом. Она направлена на обеспечение физиологических потребностей пациентов в воде и электролитах, компенсацию патологических потерь и стабилизацию гомеостаза. Рационально составленная инфузия приводит к увеличению сердечного выброса, к оптимизации тканевой перфузии и предотвращает органную дисфункцию. В противном случае развиваются отрицательные эффекты данного метода: гипергидратация, острое повреждение почек (ОПП), ОРДС, что отмечается у каждого пятого пациента отделений реанимации и интенсивной терапии [26]. Так как состояние пациентов в зависимости от многих причин, в числе которых источник сепсиса и преморбидный фон, может существенно различаться, то потребности в жидкости для каждого пациента будут строго индивидуальны. Однако следует придерживаться общих принципов назначения инфузионной терапии. Для пациентов с гипоперфузией в качестве стартовой терапии рекомендуется введение 30 мл/кг кристаллоидов внутривенно в течение первых 3-х часов [27]. Для сепсиса и септического шока характерно повреждение гликокаликса вследствие влияния цитокинов, токсинов и активных форм кислорода, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и капиллярной утечке. При этом гиперволемиа и повреждение микроциркуляторного русла вследствие избыточной инфузии будет усиливать деградацию гликокаликса [28], что далее приведет к прогрессированию полиорганной недостаточности. Поэтому интенсивная терапия направлена на достижение целевых показателей: среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), разницы пульсового давления, темпа диуреза, признаков улучшения периферической перфузии (симптом «белого пятна»). Учитывая значимый объем инфузий при сепсисе (более 15–25мл/кг), современные сбалансированные полиионные растворы (Йоностерил,

Стерофундин изотонический) являются препаратами выбора для терапии критических состояний, поскольку минимально влияют на гомеостаз, в том числе на концентрацию электролитов и кислотно-основное состояние. При этом в течение примерно 30 мин. происходит перераспределение кристаллоидов из сосудистого русла в интерстициальное пространство [29].

С точки зрения концепции R.O.S.E., следует осуществлять дифференцированный подход к объему и скорости инфузии в зависимости от стадии критического состояния пациента, предшествующей терапии и показателей гемодинамического мониторинга. В фазу спасения пациента resuscitation phase (R) в первые минуты необходима агрессивная ИТ с целью коррекции преднагрузки и сердечного выброса для достижения надлежащего перфузионного давления. В фазу оптимизации optimization phase (O) в первые часы целью лечения следует считать оптимизацию перфузии и оксигенации, предотвращение полиорганной недостаточности у пациентов с гемодинамической нестабильностью. ИТ проводится в соответствии с индивидуальными потребностями под контролем гемодинамических параметров и маркеров гипоперфузии (лактат и время наполнения капилляров). Фаза стабилизации stabilization phase (S) протекает в течение нескольких дней. При этом отмечается стабилизация гемодинамических параметров пациента. Необходим постепенный переход на пероральную гидратацию, восполнение текущих потерь и предотвращение гипергидратации. Фаза эвакуации (деэскалации) evacuation phase (E) предполагает удаление избыточной жидкости, ликвидацию гипергидратации, уменьшение инфузии, что реализовывается самостоятельным диурезом, применением диуретиков или заместительной почечной терапией [30]. Сроки проведения инфузионной терапии устанавливаются индивидуально. Практическим врачам следует ориентироваться на стабильность состояния пациентов, отсутствие необходимости в назначении вазопрессоров, снижение содержания лактата венозной крови, нормализацию доставки кислорода, компенсацию дефицита жидкости и электролитов, нормализацию кислотно-основного состояния и альбуминемии и возможность перорального приема жидкости. Отмечено, что консервативная терапия, при которой назначаются диуретики или заместительная почечная терапия для активного выведения жидкости, приводит к сокращению длительности проведения искусственной вентиляции легких и к уменьшению продолжительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии по сравнению со стандартной медицинской помощью и либеральной инфузионной стратегией [31]. При этом замещающие растворы применяются для коррекции и предотвращения дефицита перорального приема жидкости (дренажи, свищи, стомы, лихорадка, одышка). А поддерживающие растворы назначаются гемодинамически стабильным пациентам, которые ограничены в адекватном ежедневном приеме воды и электролитов, например в периоперационном периоде при абдоминальных вмешательствах [32].

#### **Заключение.**

Представленная нами публикация освещает возможности контроля ВС и принципы составления плана инфузионной терапии больным с сепсисом и септическим шоком. Исследованиями первой линии, проводимыми в urgentных ситуациях у постели пациента, можно рассматривать ультразвуковую диагностику, в том числе с использованием специализированных протоколов оценки urgentных пациентов RUSH и BLUE, а также ЭХО-КГ, измерение диаметра НПВ, оценку почечного доплеровского резистивного индекса (RRI), селезеночный доплеровский резистивный индекс (SDRI) и резистивный индекс кровотока в лучевой артерии в месте анатомической табакерки (SBRI). Препульмональная термодилуция с использованием катетера Сван-Ганца и транспульмональная термодилуция (PiCCO) используются при септическом шоке и нестабильности гемодинамических параметров. Однако, учитывая технические сложности в проведении данных исследований и отсутствие возможностей для большинства ЛПУ в их проведении, наиболее доступными и предпочтительными являются методы на основе соноскопических технологий, перечисленных выше. Ввиду индивидуальности каждого пациента следует проводить комплексный анализ и динамику данных. Реализация концепции контроля и коррекции волемического статуса позволит повысить безопасность инфузионной терапии и улучшить результат.

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

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Сведения о вкладе авторов в работу:**

Ямщиков Олег Николаевич – 30%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, окончательное утверждение для публикации.

Закурнаева Елена Ивановна – 20%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Марченко Александр Петрович – 20%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи.

Емельянов Сергей Александрович – 15%: ответственность за целостность всех частей рукописи.

Архипов Кирилл Петрович – 10%: доработка или исправление рукописи.

Марченко Наилия Александровна – 5%: доработка или исправление рукописи.

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 31.08.02 – Анестезиология-реаниматология.

**Список литературы:**

1. Саткеева А.Ж. Особенности инфузионной терапии. Бюллетень науки и практики. 2023. 9 (4). 313–321. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89/38>
2. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. British journal of anaesthesia. 2014. 113 (5). 740–7. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu300>.
3. Жиров И.В., Насонова С.Н., Сырхаева А.А. и др. Оптимизация определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2022. 27 (5). 5039.
4. Йовенко И.А., Царев А.В., Кузьмова Е.А., и др. Клиническая физиология и клиническая фармакология современной инфузионной терапии циркуляторного шока (обзор литературы). Медицина неотложных состояний. 2018. 5 (92). 52–65. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.92.2018.143232>
5. Ильина Я.Ю., Кузьков В.В., Фот Е.В. и др. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. 14 (3). 25–34. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34>.
6. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. British journal of anaesthesia. 2012. 108(3). 384-394. <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>.
7. van Mourik N., Geerts B.F., Binnekade J.M. et al. A Higher Fluid Balance in the Days After Septic Shock Reversal Is Associated With Increased Mortality: An Observational Cohort Study. Critical care explorations. 2020. 2 (10). e0219. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000219>.
8. Хромачева Н.О., Кузьменко А.А., Фот Е.В. и др. Целенаправленная инфузионная терапия критических состояний. Обзор литературы. Медицинский алфавит. 2018. 4 (38). 10–16.
9. Vincent J.L. How I treat septic shock. Intensive Care Medicine. 2018. 44 (12). 2242-2244. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5401-8>.
10. Sato R., Kuriyama A., Takada T. et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016. 95 (39). e5031. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005031>.
11. Плоткин Л.Л., Рахманов М.Ю., Кутубулатов В.В. Дисфункция миокарда у пациентов с сепсисом. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. 13 (6). 59-63. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-6-59-63>.
12. Бабаев М.А., Шалгинских О.А., Масленникова М.А. и др. Успешное лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации и полимиксиновой сорбции эндотоксина. Клинический эксперимент. хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2019. 7 (3). 105–

117. <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13012>.
13. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of intensive care*. 2015. 3. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5>.
14. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Ганиева И.И. и др. Прикроватная эхокардиография и транспульмональная термодиллюция у больных с сепсисом. Пилотное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова*. 2020. (4). 108–119. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-108-119>.
15. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2015. 41 (6). 1004–1013. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>.
16. Мацас А., Марочков А.В., Капустин С.В. Ультразвуковое исследование в интенсивной терапии. Издательство: МЕДпресс-информ; 2019, с.38.
17. Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*. 2014. 10 (1). 37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>.
18. Orso D., Paoli I., Piani T. et al. Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of intensive care medicine*. 2020. 35 (4). 354–63. <https://doi.org/10.1177/0885066617752308>.
19. Ленькин А.И., Паромов К.В., Смёткин А.А. и др. Устранение нарушений гемодинамики при комплексном хирургическом лечении приобретенных клапанных пороков сердца. *Общая реаниматология*. 2011. 7 (6). 10–17. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-10>.
20. Зозуля М.В., Ленькин А.И. Оценка органной перфузии и волемического статуса с помощью ультразвука. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023. (1). 27–34. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-1-27-34>.
21. Anile A., Ferrario S., Campanello L. et al. Renal resistive index: a new reversible tool for the early diagnosis and evaluation of organ perfusion in critically ill patients: a case report. *The ultrasound journal*. 2019. 11 (1). 23. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0138-3>.
22. Brusasco C., Tavazzi G., Robba C. et al. Splenic Doppler Resistive Index Variation Mirrors Cardiac Responsiveness and Systemic Hemodynamics upon Fluid Challenge Resuscitation in Postoperative Mechanically Ventilated Patients. *Biomed Res Int*. 2018. 1978968. <https://doi.org/10.1155/2018/1978968>.
23. Kim D.H., Shin S., Kim N. et al. Carotid ultrasound measurements for assessing fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: corrected flow time and respirophasic variation in blood flow peak velocity. *British journal of anaesthesia*. 2018. 121 (3). 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.047>.
24. Cui W., Xiaoting W., Hongmin Z. et al. Association Between Doppler Snuffbox Resistive Index and Tissue Perfusion in Septic Patients. *Shock*. 2020. 54 (6). 723–30. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001547>.
25. Логвинов Ю.И., Лыхин В.Н., Филявин Р.Э. и др. Point-of-Care Ultrasound – мультидисциплинарное направление в симуляционном обучении. *Виртуальные технологии в медицине*. 2020. 1 (3). 35–36. [https://doi.org/10.46594/2687-0037\\_2020\\_3\\_1244](https://doi.org/10.46594/2687-0037_2020_3_1244)
26. Хромачева Н.О., Кузьменко А.А., Фот Е.В. и др. Целенаправленная инфузионная терапия критических состояний. Обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2018. 4 (38). 10–16.
27. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2021. 49. e1063-e1143. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
28. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019. 2. 32–39. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-32-39>.
29. Бобовник С.В., Горобец Е.С., Заболотских И.Б. и др. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых. *Анестезиология и реаниматология*. 2021. (4). 17–33. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104117>.
30. Халикова Е.Ю., Золотова Е.Н., Штанев З.Д. Современные аспекты инфузионной терапии: научный

- обзор. Клиническое питание и метаболизм. 2023. 4 (2). 83–98. <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>.
31. Silversides J.A., Major E., Ferguson A.J. et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017. 43. 155–170. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4573-3>.
  32. Padhi S., Bullock I., Li L., Stroud M. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *British Medical Journal.* 2013. 347. f7073. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7073>.

## Referens

1. Satkeeva A.Zh. Features of infusion therapy. *Byulleten` nauki i praktiki.* 2023. 9 (4). 313–321. in Russian. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89/38>
2. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British journal of anaesthesia.* 2014. 113 (5). 740–7. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu300>
3. Zhiron I.V., Nasonova S.N., Syrkhaeva A.A. et al. Optimization of intravascular volume determination in patients with acute decompensated heart failure. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2022. 27 (5). 105–114. in Russian. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5039>
4. Yovenko I.A., Tsarev A.V., Kuzmova E.A. et al. Clinical physiology and clinical pharmacology of modern fluid therapy of circulatory shock (literature review). *Medicina neotlozhny`x sostoyanij.* 2018;5 (92):52–65. in Russian. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.92.2018.143232>.
5. Ilyina Ya.Yu., Kuzkov V.V., Fot E.V. et al. Predicting response to fluid administration: current approaches and trends. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017. 14 (3). 25–34. in Russian. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34>.
6. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British journal of anaesthesia.* 2012. 108(3). 384–394. <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>.
7. van Mourik N., Geerts B.F., Binnekade J.M. et al. A Higher Fluid Balance in the Days After Septic Shock Reversal Is Associated With Increased Mortality: An Observational Cohort Study. *Critical care explorations.* 2020. 2 (10). e0219. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000219>.
8. Khromacheva N.O., Kuzmenko A.A., Fot E.V. et al. Goal-directed fluid resuscitation in critically ill patients. Literature review. *Medicinskij alfavit.* 2018. 4 (38). 10–16. in Russian.
9. Vincent J.L. How I treat septic shock. *Intensive Care Medicine.* 2018. 44 (12). 2242–2244. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5401-8>.
10. Sato R., Kuriyama A., Takada T. et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95 (39). e5031. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005031>.
11. Plotkin L.L., Rakhmanov M.Yu., Kutubulatov V.V. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016. 13 (6). 59–63. in Russian. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-6-59-63>.
12. Babaev M.A., Shalginskih O.A., Maslennikova M.A. et al. Successful treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using extracorporeal membrane oxygenation and polymyxin-b endotoxin adsorption. *Klin. i e`ksperiment. xir. Zhurn. im. akad. B.V. Petrovskogo.* 2019. 7 (3). 105–117. in Russian. <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13012>.
13. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of intensive care.* 2015. 3. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5>.
14. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Ganieva I.I. et al. Critical care echocardiography and transpulmonary thermodilution in patients with sepsis. Pilot study. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I.Saltanova.* 2020. (4). 108–119. in Russian. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-108-119>.
15. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine.* 2015. 41 (6). 1004–1013. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5>.

[org/10.1007/s00134-015-3748-7](https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7).

16. Macas A., Marochkov A.V., Kapustin S.V. Ultrasound examination in intensive care. Publishing: MEDpress-inform; 2019, P.38. in Russian.
17. Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*. 2014. 10 (1). 37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>.
18. Orso D., Paoli I., Piani T. et al. Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of intensive care medicine*. 2020. 35 (4). 354–63. <https://doi.org/10.1177/0885066617752308>.
19. Lenkin A.I., Paromov K.V., Smetkin A.A. et al. Correction of Hemodynamic Disorders in the Complex Surgical Correction of Acquired Cardiac Valvular Defects. *Obshhaya reanimatologiya*. 2011. 7 (6). 10–17. in Russian. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-10>.
20. Zozulya M.V., Lenkin A.I. Evaluation of organ perfusion and intravascular volume status by ultrasound. *Tixookeanskij medicinskij zhurnal*. 2023. (1). 27–34. in Russian <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-1-27-34>.
21. Anile A., Ferrario S., Campanello L. et al. Renal resistive index: a new reversible tool for the early diagnosis and evaluation of organ perfusion in critically ill patients: a case report. *The ultrasound journal*. 2019. 11 (1). 23. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0138-3>.
22. Brusasco C., Tavazzi G., Robba C. et al. Splenic Doppler Resistive Index Variation Mirrors Cardiac Responsiveness and Systemic Hemodynamics upon Fluid Challenge Resuscitation in Postoperative Mechanically Ventilated Patients. *Biomed Res Int*. 2018. 1978968. <https://doi.org/10.1155/2018/1978968>.
23. Kim D.H., Shin S., Kim N. et al. Carotid ultrasound measurements for assessing fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: corrected flow time and respirophasic variation in blood flow peak velocity. *British journal of anaesthesia*. 2018. 121 (3). 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.047>.
24. Cui W., Xiaoting W., Hongmin Z. et al. Association Between Doppler Snuffbox Resistive Index and Tissue Perfusion in Septic Patients. *Shock*. 2020. 54 (6). 723–30. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001547>.
25. Logvinov Yu.I., Lykhin V.N., Filyavin R.E. et al. Point-of-Care Ultrasound is a multidisciplinary direction in simulation training. *Virtual'ny'e tekhnologii v medicine*. 2020. 1 (3). 35–36. in Russian [https://doi.org/10.46594/2687-0037\\_2020\\_3\\_1244](https://doi.org/10.46594/2687-0037_2020_3_1244).
26. Khromacheva N.O., Kuzmenko A.A., Fot E.V. et al. Goal-directed fluid resuscitation in critically ill patients. Literature review. *Medicinskij alfavit*. 2018. 4 (38). 10.–16. in Russian.
27. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2021. 49. e1063-e1143. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
28. Ilyina Y.Y., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Y. Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review). *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019. 2. 32–39. in Russian. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-32-39>.
29. Bobovnik S.V., Gorobets E.S., Zabolotskikh I.B. et al. Perioperative fluid therapy in adults. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2021. (4). 17–33. in Russian. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104117>.
30. Khalikova E.Y., Zolotova E.N., Shtanov ZD. Modern aspects of infusion therapy: review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023. 4 (2). 83–98. in Russian. <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>.
31. Silversides J.A., Major E., Ferguson A.J. et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017. 43. 155–170. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4573-3>.
32. Padhi S., Bullock I., Li L., Stroud M. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2013. 347. f7073. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7073>.

**Сведения об авторах:**

**1. Ямщиков Олег Николаевич** – д.м.н., главный врач, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии; e-mail: [yamschikov.oleg@yandex.ru](mailto:yamschikov.oleg@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-6825-7599; SPIN-код: 9115-2547.

**2. Марченко Александр Петрович** – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии; e-mail: [sashamarchen@mail.ru](mailto:sashamarchen@mail.ru); ORCID: 0000-0002-9387-3374; SPIN-код: 9253-4117.

**3. Емельянов Сергей Александрович** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии; e-mail: [cep\\_a@mail.ru](mailto:cep_a@mail.ru); ORCID: 0000-0002-5550-4199; SPIN-код: 4368-8660.

**4. Марченко Наиля Александровна** – студентка Медицинского института; e-mail: [marchenkonaily@gmail.com](mailto:marchenkonaily@gmail.com); ORCID: 0000-0002-6612-794X; SPIN-код: 2692-7880.

**5. Закурнаева Елена Ивановна** – старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, заведующая отделением анестезиологии и реанимации; e-mail: [zakurnaevae@mail.ru](mailto:zakurnaevae@mail.ru); SPIN-код: 4442-9261; AuthorID: 1234066; ORCID 0009-0009-3852-6714

**6. Архипов Кирилл Петрович** – врач анестезиолог-реаниматолог ТОГБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. И.С. Долгушина», e-mail: [zoddik@mail.ru](mailto:zoddik@mail.ru), ORCID 0009-0005-3374-8159.

**Author information:**

**1. Yamshchikov O.N.** - Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Hospital Surgery with a Course of Traumatology; e-mail: [yamschikov.oleg@yandex.ru](mailto:yamschikov.oleg@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-6825-7599; SPIN-код: 9115-2547.

**2. Marchenko A.P.** – Associate Professor of Hospital Surgery with a Course of Traumatology. Head of Anesthesiology and Intensive Care Department; e-mail: [sashamarchen@mail.ru](mailto:sashamarchen@mail.ru); ORCID: 0000-0002-9387-3374; SPIN-код: 9253-4117.

**3. Emelyanov S.A.** – Associate Professor of Hospital Surgery with a Course in Traumatology Department. Deputy Head Doctor for Medical Affairs; e-mail: [cep\\_a@mail.ru](mailto:cep_a@mail.ru); ORCID: 0000-0002-5550-4199; SPIN-код: 4368-8660.

**4. Marchenko N.A.** – student of the Medical Institute; e-mail: [marchenkonaily@gmail.com](mailto:marchenkonaily@gmail.com); ORCID: 0000-0002-6612-794X; SPIN-код: 2692-7880.

**5. Zakurnaeva E.I.** – Senior lecturer of Hospital Surgery with a Course of Traumatology Department, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care; e-mail: [zakurnaevae@mail.ru](mailto:zakurnaevae@mail.ru); SPIN-код: 4442-9261; AuthorID: 1234066; ORCID 0009-0009-3852-6714

**6. Arhipov K.P.** – anesthesiologist-resuscitator of City Clinical Hospital №3 named after I.S. Dolgushin, Tambov; e-mail: [zoddik@mail.ru](mailto:zoddik@mail.ru); ORCID 0009-0005-3374-8159

**Информация.**

Дата опубликования 29.11.2024.

**НАУЧНЫЙ ОБЗОР,  
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

doi : 10.52485/19986173\_2024\_3\_131

УДК : 616 - 053.3 – 056.716

<sup>1</sup>Максимова О.Г., <sup>1</sup>Левченко Н.В., <sup>1</sup>Петрухина И.И.,<sup>1</sup>Батаева Е.П., <sup>2</sup>Казанцева А.Н., <sup>2</sup>Молчанова Т.С.**РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА. TAR-СИНДРОМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения**Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;*<sup>2</sup>*Государственное учреждение здравоохранения «Краевая детская клиническая больница», 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20*

*Резюме.* В статье представлен современный обзор литературы, освещающий причины, клинические, лабораторные критерии, тактику ведения детей с редкой патологией – TAR-синдромом. Обзор иллюстрирован клиническим примером заболевания девочки грудного возраста с описываемой патологией, проявившейся с рождения тромбоцитопенией и двусторонним отсутствием лучевых костей и подтвержденной при помощи специфического цито-молекулярногенетического исследования.

**Ключевые слова:** TAR-синдром, ребенок, цито-молекулярногенетическое исследование

<sup>1</sup>Maximova O.G., <sup>1</sup>Levchenko N.V., <sup>1</sup>Petrukhina I.I., <sup>1</sup>Bataeva E.P., <sup>2</sup>Kazantseva A.N., <sup>2</sup>Molchanova T.S.**RARE PATHOLOGY OF CHILDHOOD: TAR SYNDROME. A CASE REPORT**<sup>1</sup>*Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Gorky str., 39 a;*<sup>2</sup>*State Healthcare Institution "Regional Children's Clinical Hospital", 672027, Chita, Novobulvarnaya Street, 20***Abstract.**

*The article provides a contemporary literature review on the causes, clinical features, laboratory criteria, and management strategies for children with a rare condition – TAR-syndrome. The review is supported by a clinical case of a disease in an infant girl born with thrombocytopenia and a bilateral absence of the radial bones. The diagnosis was confirmed by a specific cytogenetic and molecular study.*

**Keywords:** TAR syndrome, children, cytogenetic and molecular genetics testing

TAR-синдром (Thrombocytopenia with aplasia of the Radius – тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости) – наследственная патология, передающаяся аутосомно-рецессивным путём, приводящая к нарушению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в сочетании с костными аномалиями [1–3]. Клинические симптомы заболевания были упомянуты Г. Гринвальдом и И. Шерманом в 1929 г. Как самостоятельное заболевание TAR-синдром впервые был описан в 1956 г. Г. Гроссом. В 2000 г. установлена причина болезни, обусловленная мутацией гена RBM8A, располагающегося в области q21.1, содержащего 6 экзонов и состоящего из 3 847 последовательности нуклеотидов. Ген кодирует РНК-связывающий белок RBM8A, играющий важную роль в процессе сплайсинга и посттрансляционной модификации мРНК. Больные дети, как правило, наследуют мутацию RBM8A гена от одного из родителей. Примерно в 75% случаев пациенты наследуют копию хромосомы 1 с 200 kb делецией от другого родителя. Родители больных клинических признаков патологии не имеют [1, 4–6]. Костный маркер болезни представлен двусторонним отсутствием лучевой кости с укорочением предплечий и подвывихом кистей [1–3]. Тромбоцитопения может проявиться с рождения или в течение первых нескольких недель и месяцев жизни. Эпизоды тромбоцитопении уменьшаются с возрастом, и к школьному возрасту большинство

детей с TAR-синдромом имеют нормальное количество тромбоцитов. Геморрагические кризы, обусловленные тромбоцитопенией, провоцируются стрессом, инфекцией, желудочно-кишечными расстройствами, беременностью и хирургическими вмешательствами. Тромбоцитопения проявляется петехиально-пятнистой кожной сыпью, носовыми, желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией. Угрожаемыми проявлениями геморрагического криза служат внутрочерепные кровоизлияния (ВЧК), являющиеся основной причиной смерти, нарушения интеллектуального развития детей. Неонатальная смертность в подробных случаях достигает 40%. Дети, пережившие грудной возраст без ВЧК, имеют достаточно высокую продолжительность жизни и нормальное интеллектуальное развитие. Рост большинства пациентов ниже среднего. Частота заболеваемости TAR-синдромом составляет 1:100 000 – 1: 240 000 [1–3].

TAR-синдром (по классификации З.С. Баркагана, Г.А. Сухановой) относится к врожденным, генетически обусловленным геморрагическим дисплазиям соединительной ткани. Ими предложен термин «геморрагической мезенхимальной дисплазии» [7]. Патология соединительной ткани обусловлена мутацией генов, регулирующих синтез коллагенов. Коллагены относятся к семействам внеклеточных матриксных белков, обеспечивающих не только целостность организма и тканей, но и участвующих в иммунитете, регуляции водно-минерального обмена, способствующих заживлению ран, переломов костей, агрегации тромбоцитов, стабилизации фибринового сгустка [2, 6, 8–10]. Соединительная ткань присутствует во всех органах и выполняет различные функции, с чем связана полисистемность поражения и многообразие симптомов при мезенхимальных дисплазиях. Наиболее важными клиническими проявлениями являются симптомы нарушения всех звеньев гемостаза, определяющих качество жизни и прогноз пациентов. Частота сочетания дисплазий соединительной ткани с повышенной кровоточивостью доходит до 83%, с тромбофилиями – 10% [10, 11–17]. Поэтому тщательное исследование гемостаза, особенно тромбоцитарного звена, позволяет своевременно диагностировать его нарушения и проводить профилактические мероприятия для предупреждения кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы [2, 17, 18].

Клиническими проявлениями TAR-синдрома, кроме классического сочетания тромбоцитопении и аплазии лучевой кости, могут быть мезенхимальные нарушения в виде деформации позвоночника, лопаток и других костей, дисплазии тазобедренных суставов, расщепления нёба, грыжи, косоглазия, гипоплазии лёгких, пролапса митрального клапана и др. В 15–22% случаев отмечаются врожденные пороки сердца (ВПС): дефекты перегородок, тетрада Фалло. Подобные аномалии нередко сочетаются с клеточной иммунной недостаточностью, дефицитом FVII, FX, что объясняется близостью и частичной сцепленностью локусов, кодирующих синтез коллагена и FVII, FX в одной и той же хромосоме [2, 19]. У младенцев нередко обнаруживается непереносимость грудного молока, связанная с иммунной недостаточностью [2]. Немногочисленные описания клинических случаев сообщают не только об известных ВПС, но и впервые выявленных пороках развития (кольцевидная поджелудочная железа, анальная атрезия) при TAR-синдроме [20]. В 75% наблюдений отмечается аллергия к коровьему молоку, сопровождающаяся эозинофилией и приводящая к рецидивам тромбоцитопении [1, 2]. Содержание тромбопоэтина в сыворотке крови несколько повышено, что свидетельствует о его нормальной продукции. В то же время количество мегакариоцитов в костном мозге уменьшено. Степень агрегации тромбоцитов снижена, время их жизни укорочено [1, 2, 12, 19].

Рентгенография костей предплечья и кисти выявляет двустороннюю аплазию лучевых костей, аномалии локтевых костей (двусторонняя аплазия – у 20%, односторонняя аплазия – у 10%, в остальных случаях – гипоплазия), гипоплазию костей запястья, широкий приведенный первый палец кисти, искривление пятого пальца [1, 2].



Рис. 1. Рентгенограмма правой верхней конечности ребёнка, страдающего TAR-синдромом [4]

Клинический диагноз TAR-синдрома ставится на основании диагностики комбинации двух пороков развития: двустороннего отсутствия лучевых костей и тромбоцитопении [1, 2].

Молекулярно-цитогенетические исследования подтверждают клинический диагноз. Первоначально проводится анализ для определения делеции/дупликации с целью идентификации 200 kb делеции области 1q21.1. В случае наличия двух клинических признаков – двустороннего отсутствия лучевой кости и тромбоцитопении – данного обследования достаточно для верифицирования диагноза TAR-синдрома. Если делеция не найдена, необходимо проводить секвенирование кодирующих и некодирующих областей гена RBM8A с целью выявления двух патогенных вариантов RBM8A гена [1, 4–6].

Литературные данные свидетельствуют, что дети с TAR-синдромом являются очень сложной категорией пациентов. Консервативное лечение синдрома включает трансфузии тромбоцитарной массы, тщательный уход за ребенком раннего возраста с целью уменьшения риска кровотечения, профилактику вирусных инфекций, исключения приёма коровьего молока у детей старшего возраста для предупреждения гастроэнтерита и рецидива тромбоцитопении. Повторные трансфузии тромбоконцентрата могут приводить к аутоиммунизации и увеличению риска инфекций. В связи с чем рекомендуется воздерживаться от гемотрансфузий без клинико-лабораторных показаний. [1, 2]. В случаях стойкой выраженной тромбоцитопении, сопровождающейся геморрагическими осложнениями, пациентам следует планировать трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых случаях больные, страдающие тромбоцитопенией, отвечают на лечение препаратами – агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (АТР) [1]. АТР взаимодействуют с участком человеческого тромбопоэтинового рецептора, что вызывает пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения и приводит к увеличению образования тромбоцитов. Вакцинация на первом году жизни при низком количестве тромбоцитов противопоказана [1].

Аномалии развития конечностей, сердечно-сосудистой системы предполагают в большинстве случаев оперативную коррекцию, что может спровоцировать обострение тромбоцитопении. Важна тщательная подготовка больного не только в виде мониторинга содержания тромбоцитов, но и наличие тромбоконцентрата [10, 18]. Лечение скелетных аномалий включает в себя ортопедическую реконструктивную хирургию с последующим подбором ортеза и протеза [1].

**Клинический случай.** Девочка М., родилась 29.11.2023 г. от возрастной первородящей, желанной беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода диагностирована двусторонняя косорукость. Роды оперативные на сроке 37 недель. Масса тела при рождении – 3 212 г, длина – 50 см, оценка по шкале Апгар – 8–8 баллов. Диагноз новорождённой: Врождённая аномалия развития плода (ВАР) – двусторонняя

лучевая косорукость; мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Состояние ребёнка с первых дней жизни оценено тяжёлым за счёт дыхательных нарушений, геморрагического синдрома в виде кожной петехиально-пятнистой диффузной сыпи, тромбоцитопении до  $20 \times 10^9/\text{л}$ . С рождения обращало на себя внимание ВАР верхних конечностей. Находилась на лечении в Краевой детской клинической больнице (КДКБ) г. Чита в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых, патологии новорождённых. Девочка консультирована генетиком, высказано предположение о TAR-синдроме. По поводу диагностированной пневмонии получала антибактериальное лечение, кислородную поддержку. С двух месяцев она переведена в отделение раннего возраста КДКБ для дальнейшего обследования и лечения. Состояние при поступлении и в течение пребывания в отделении оставалось средней степени тяжести за счёт кожного геморрагического синдрома, неврологической симптоматики. Аллергии к белку коровьего молока у ребенка не выявлено. В динамике в гемограмме отмечались колебания содержания гемоглобина от 88 до 134 г/л, тромбоцитов – от 16 до  $105 \times 10^9/\text{л}$ . Снижение тромбоцитов ниже  $25 \times 10^9/\text{л}$ , сопровождавшееся появлением обильной диффузной геморрагической сыпи, требовало неоднократных трансфузий тромбоконцентрата. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение содержания железа сыворотки крови до 7,2 мкмоль/л. Других существенных отклонений от нормы в биохимических показателях крови, урограмме не выявлено. Эхокардиография: ВПС: мышечный ДМЖП; функционирующее овальное окно и артериальный проток. УЗИ почек: подковообразная почка. УЗИ тазобедренных суставов: признаки дисплазии суставов с двух сторон. На обзорной рентгенограмме плечевых костей и костей предплечья нарушений плечевых костей и суставов не выявлено. Локтевые кости определяются. Лучевые кости не определяются с обеих сторон. Изменение костей кисти не выявлено.

**Результат геномного секвенирования:** обнаружен полиморфизм 1 с.-21G > A (rs3942892? CR123025) в гемизиготном состоянии, обнаружена делеция g. 145416468-?\_145704140+?del. Результаты исследования подтверждают диагноз: TAR-синдром.

**Клинический диагноз. Основной:** TAR-синдром подтверждённый. Множественные врождённые пороки развития: 1) костной системы – врождённая двусторонняя косорукость, двусторонняя аплазия лучевых костей, дисплазия тазобедренных суставов; 2) органов кроветворения – тяжёлая тромбоцитопения; 3) сердечно-сосудистой системы – ВПС (мышечный ДМЖП); 4) мочевыделительной системы – подковообразная почка. **Сопутствующий:** Анемия смешанного генеза. Перинатальное поражение центральной нервной системы смешанного генеза.

В отделении раннего возраста пациент получал лечение: Нутрилон-аминокислоты, Эритропозтин в инъекциях подкожно, Мальтофер внутрь, трансфузии тромбоконцентрата по показаниям (при снижении тромбоцитов ниже  $25 \times 10^9/\text{л}$  и появлении геморрагического синдрома). В возрасте 4-х месяцев девочка была переведена в онкогематологическое отделение ГУЗ Краевого онкологического диспансера, где планировалась терапия препаратами АТР (Ромиплостим, Элтромбопаг).

**Заключение.** Таким образом, несмотря на редкость патологии, у девочки с рождения диагностирован TAR-синдром на основании классических клинических признаков болезни: сочетания тромбоцитопении с двусторонней аплазией лучевых костей. Диагноз подтверждён цито-молекулярно-генетическим исследованием. Представленный клинический случай позволит повысить осведомленность о данном заболевании. При подозрении на TAR-синдром важно помнить не только о поражении опорно-двигательного аппарата, но и сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем в сочетании с патологией системы гемостаза. Своевременная консультация врача-генетика и генетическое исследование позволяют выбрать тактику ведения пациентов, исключить факторы риска развития тромбоцитопенических кризов.

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

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Максимова О.Г. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Левченко Н.В. – 20% (научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Петрухина И.И. – 5% (научное редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Батаева Е.П. – 5% (научное редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Казанцева А.Н. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Молчанова Т.С. – 10% (сбор и интерпретация данных).

**Соответствие научной специальности.**

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.21. – Педиатрия.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение тромбоцитопении с отсутствием лучевых костей (TAR-синдром). Возрастная категория: дети. 2017.
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.
3. Greenhalgh K.L., Howell R.T., Bottani A. et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. R A J Med Genet. 2002. 1. 876-881. DOI: 10.1136/jmg.39.12.876
4. Гамисония А.М. TAR-синдром. ГЕНОКАРТА : генетическая энциклопедия. 2019. URL: [https://www.genokarta.ru/disease/TAR\\_sindrom](https://www.genokarta.ru/disease/TAR_sindrom) (дата обращения: 11.04.2024.).
5. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М. КМК. 2007.
6. Klopocki E., Schulze H., Strauss G. et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. Am J Hum Genet. 2007. 80. 232-240. DOI: 10.1086/510919.
7. Баркаган З.С., Суханова Г.А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: Новая классификация нарушений гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2004. 1. 14–16.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб. 2009.
9. Национальные рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани. М. ВНОК. 2009. 95.
10. Стуров В.Г., Фиросова Л.В., Ковынев И.Б. Нарушение конечного этапа свёртывания крови у детей с синдромом гематомезенхимальной дисплазии в условиях фоновой хирургической патологии. Бюл. СО РАМН. 2014. 6. 16–18.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3 изд., доп. М. Ньюдиамед. 2009. 178 с.
12. Баркаган З.С., Перегудова И.Г., Суханова Г.А., Соломина Т.А. О нарушениях свертывания крови у больных с мезенхимальными дисплазиями. Гематол. и трансфузиол. 1993. 38 (5). 28–30.
13. Баркаган З.С., Суханова Г.А., Бувич Е.И. и др. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: основные нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции. Консилиум. 2000. 6 (16). 6–9.
14. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врождённой дисплазии соединительной ткани. Гематология и трансфузиология. 2007. 3. 42–47.
15. Стуров В.Г., Чупрова А.В. Нарушение гемостаза при наследственных коллагенопатиях в рамках синдромов системной мезенхимальной дисплазии. Тромбоз. Гемостаз и реология. 2005. 3. 24–31.

16. Суханова Г.А., Котовщикова Е.М., Бувевич Е.И., Момот А.П. Мезенхимальные дисплазии: Новые сочетания нарушений гемостаза. В кн. Проблемы патологии системы гемостаза. Бийск. 2007. 225–228.
17. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях. Авт. дисс. д.м.н. 2004. 44 с.
18. Нармания И.Т., Гуцин Д.К., Куприянов А.А. Случай успешной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у ребенка 1 года 6 месяцев с сопутствующим синдромом TAR. Детские болезни сердца и сосудов. 2018. 15 (4). 245-248. DOI: 10.24022/1810-0686-2018-15-4-245-248.
19. Баркаган З.С., Тамарин И.В., Кондакова Г.Б. и др. Сочетание второго типа TAR-синдрома с дефицитом фактора X, иммунной недостаточностью и пролабированием митрального клапана. Тер. арх. 1986. 9. 137-139.
20. Karaman I., Karaman A., Ozalevli S.S. et al. TAR syndrome with annular pancreas and anal atresia – a case report. Eur J Pediatr Surg. 2004 Apr. 14 (2).123-5. doi: 10.1055/s-2004-815860.

### References:

1. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of thrombocytopenia with absence of radial bones (TAR syndrome). Age category: children. 2017. in Russian
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. Nauka. 2018. in Russian
3. Greenhalgh K.L., Howell R.T., Bottani A. et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. R A J Med Genet. 2002. 1. 876-881. DOI: 10.1136/jmg.39.12.876
4. Gamisoniya A.M. TAR-syndrome // GENOCARTA : a genetic encyclopedia. 2019. URL: [https://www.genokarta.ru/disease/TAR\\_sindrom](https://www.genokarta.ru/disease/TAR_sindrom) (data obrashcheniya: 11.04.2024.). in Russian
5. Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical and genetic counseling. M. KMK. 2007. in Russian
6. Klopocki E., Schulze H., Strauss G. et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. Am J Hum Genet. 2007. 80. 232-240. DOI: 10.1086/510919.
7. Barkagan Z.S., Sukhanova G.A. Hemorrhagic mesenchymal dysplasia: A new classification of hemostatic disorders. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2004. 1. 14–16. in Russian.
8. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: A guide for doctors. SPb. 2009.
9. National recommendations on hereditary disorders of connective tissue. M. VNOK. 2009. in Russian.
10. Sturov V.G., Firosova L.V., Kovynev I.B. Violation of the final stage of blood clotting in children with hematomesenchymal dysplasia syndrome in conditions of background surgical pathology. Byul. SO RAMN. 2014. 6. 16–18. in Russian.
11. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. 3 izd., dop. M. N'yudiamed. 2009. in Russian.
12. Barkagan Z.S., Peregudova I.G, Sukhanova G.A., Solomina T.A. On blood clotting disorders in patients with mesenchymal dysplasia. Gematol. i transfuziol. 1993. 38 (5). 28–30. in Russian.
13. Barkagan Z.S., Sukhanova G.A., Buevich E.I. i dr. Hemorrhagic mesenchymal dysplasia: the main disorders in the hemostasis system and the principles of their correction. Konsilium. 2000. 6 (16). 6–9. in Russian.
14. Gladkikh N.N., Yagoda A.V. Clinical and pathogenetic aspects of changes in the hemostasis system in congenital connective tissue dysplasia. Gematologiya i transfuziologiya. 2007. 3. 42–47. in Russian.
15. Sturov V.G., Chuprova A.V. Violation of hemostasis in hereditary collagenopathies in the framework of systemic mesenchymal dysplasia syndromes. Tromboz. Gemostaz i reologiya. 2005. 3. 24–31. in Russian.
16. Sukhanova G.A., Kотовshchikova E.M., Buevich E.I., Momot A.P. Mesenchymal dysplasia: New combinations of hemostatic disorders. In: Problems of pathology of the hemostasis system. Biysk. 2007. 225–228. in Russian.
17. Sukhanova G.A. Clinic, diagnosis and correction of hemorrhagic and thrombotic syndromes in mesenchymal dysplasia. [Author of the dissertation] Barnaul. Altai State Medical University. 2004. in Russian.

18. Narmaniya I.T., Gushhin D.K., Kupriyanov A.A. A case of successful correction of an atrial septal defect in a child of 1 year 6 months with concomitant TAR syndrome. *Detskie bolezni serdca i sudov.* 2018. 15 (4). 245-248. DOI: 10.24022/1810-0686-2018-15-4-245-248.
19. Barkagan Z.S., Tamarin I.V., Kondakova G.B. i dr. The combination of the second type of TAR syndrome with factor X deficiency, immune deficiency and mitral valve prolapse. *Ter. arkh.* 1986. 9. 137-139. in Russian.
20. Karaman I., Karaman A., Ozalevli S.S. et al. TAR syndrome with annular pancreas and anal atresia – a case report. *Eur J Pediatr Surg.* 2004 Apr. 14 (2).123-5. doi: 10.1055/s-2004-815860.

***Сведения об авторах:***

**1. Максимова Ольга Георгиевна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней; e-mail: [maksimova\\_75ru@mail.ru](mailto:maksimova_75ru@mail.ru); AuthorID: 769507.

**2. Левченко Наталья Владимировна**, к.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; e-mail: [lev-natalya@mail.ru](mailto:lev-natalya@mail.ru); AuthorID: 636104.

**3. Петрухина Ирина Ивановна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней; e-mail: [imap-150627@mail.ru](mailto:imap-150627@mail.ru); AuthorID: 585746.

**4. Батаева Елена Петровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней; e-mail: [Bataeva73@mail.ru](mailto:Bataeva73@mail.ru); AuthorID: 535046.

**5. Казанцева Анастасия Николаевна**, заведующая боксированным отделением раннего возраста № 1.

**6. Молчанова Тамара Сергеевна**, врач-педиатр боксированного отделения раннего возраста № 1.

***Information about the authors:***

**1. Maximova O.G.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases; e-mail: [maksimova\\_75ru@mail.ru](mailto:maksimova_75ru@mail.ru). AuthorID: 769507.

**2. Levchenko N.V.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases; e-mail: [lev-natalya@mail.ru](mailto:lev-natalya@mail.ru). AuthorID: 636104.

**3. Petrukhina I.I.**, Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases; e-mail: [imap-150627@mail.ru](mailto:imap-150627@mail.ru), AuthorID: 585746.

**4. Bataeva E.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, e-mail: [Bataeva73@mail.ru](mailto:Bataeva73@mail.ru), AuthorID: 535046.

**5. Kazantseva A.N.**, The head of Boxing Department № 1 for young children at the Regional Children's Clinical Hospital.

**6. Molchanova T.S.**, Pediatrician of Boxing Department №1 for young children at the Regional Children's Clinical Hospital.

***Информация.***

Дата опубликования 29.11.2024.

## ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК, № 3 / 2024

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****Букина В.В., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Борисова А.В., Самсонов Д.Ю.**

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НАВИГАЦИОННЫХ И ПАТТЕРН-ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.....1

**Евстафьева Ю.В., Ефимикова Ю.О.**

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ.....13

**Караченова А.М., Романова Е.Н.**

МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ.....21

**Коновалова А.А., Цепелев В.Л.**

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ.....31

**Курмангулов А. А., Брынза Н. С., Шинкарева Н. В., Совина В. А.**

КАРТИРОВАНИЕ ПОТОКА СОЗДАНИЯ ЦЕННОСТИ ПРОЦЕССА ОБСЛУЖИВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ.....38

**Лобанова А.Н., Петрова М.М., Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю.**

ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ.....46

**Маруева Н.А., Ширшов Ю.А., Шильникова Т.Н., Ма-Ван-дэ А.Ю.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....53

**Макарчук Н.А., Хворова А.Д., Лончакова А.Ф., Солпов А.В., Таскина Е.С.**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$  НА ЛИМФОЦИТАРНУЮ АГРЕГАЦИЮ И ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ КЛАСТЕРООБРАЗОВАНИЕ.....60**Пузырева Л.В., Сергеева В.В., Сиволапова О.Н.**

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ.....70

**Степанов Е.А., Баясхаланова Ц.Б., Фефелова Е.В., Степанов А.В., Терешков П.П., Степанова М.О., Цыбиков Н.Н.**

ИЗМЕНЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ ТРИПТОФАНА И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ СУСТАВА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.....77

**Сущенко Р.А., Панченко А.С.**

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ФИБРИНОЛИЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЕФАЛОГЕМАТОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....85

## **НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ**

**Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В., Ширшов Ю.А., Маруева Н.А.**

**РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ЧАСТЬ II.....93**

**Таскина Е.С., Кибалина И.В., Мудров В.А.**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....100**

**Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Бутин Е.В., Цыдыпова А.Э.**

**НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....112**

**Ямщиков О.Н., Закурнаева Е.И., Марченко А.П., Емельянов С.А., Архипов К.П., Марченко Н.А.**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ.....120**

## **НАУЧНЫЙ ОБЗОР, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

**Максимова О.Г., Левченко Н.В., Петрухина И.И., Батаева Е.П., Казанцева А.Н., Молчанова Т.С.**

**РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА. TAR-СИНДРОМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ....131**