

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

4
2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_4_1

УДК : 616.-022-053.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А.

**РОЛЬ IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β ЦИТОКИНОВ
В ДИАГНОСТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Цель исследования: оценить диагностическую значимость цитокинов IL-1 β , INF- γ , IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α и TGF- β 1 у детей с ротавирус-индуцированным гастроэнтеритом.

Материалы и методы. В исследование было включено 46 детей с госпитальной ротавирусной инфекцией; средний возраст – 23 [16; 34] мес. в раннем периоде заболевания. Уровни сывороточных цитокинов (IL-1 β , INF- γ , IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α и TGF- β 1) измеряли у всех детей с помощью проточного флуориметра. Результаты обрабатывались с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. В группе детей с ротавирусным гастроэнтеритом выявлено повышение уровня цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, INF- γ и TGF- β 1 по сравнению с группой здоровых детей. IL-1 β , IL-6 и INF- γ среди всех анализируемых цитокинов, оказались наиболее информативными для диагностики ротавирус-индуцированного гастроэнтерита.

Выводы. Установлено, что определение уровня IL-1 β , IL-6 и INF- γ в сыворотке крови можно использовать в качестве дополнительного диагностического критерия для ротавирусного гастроэнтерита.

Ключевые слова: дети, цитокины, диагностика, ротавирусная инфекция, IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1

Andreeva E.V., Miromanova N.A.

**ROLE OF IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF
ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000**

The purpose of the study. To evaluate the diagnostic significance of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β in children with rotavirus infection.

Materials and methods. The study analyzed 46 cases of hospitalized rotavirus infection in children aged 6 to 59 months (average age 23 months [16; 34]) in the early period of the disease. Serum cytokine levels (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β 1) were measured in all children using flow fluorimeter. The results were processed using software IBM SPSS Statistics 26.

Results. In the group of children with rotavirus infection, a statistically significant increase in the level of the studied cytokines IL-4, IL-1 β , IL-6, INF- γ , and TGF- β 1 was detected compared to the control group. According to the results, the cytokines IL-1 β and IL-6 turned out to be the most informative for the diagnosis of rotavirus infection.

Conclusions. It has been established that the determination of serum levels of IL-1 β , IL-6 and INF- γ can be used as an additional diagnostic criterion for rotavirus gastroenteritis.

Keywords: children, rotavirus infection, cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β , diagnosis

Актуальность.

Диарейные заболевания среди детей, вызванные ротавирусной инфекцией (РВИ), представляют собой распространенную проблему по всему миру. Зарегистрировано примерно 443 833 смертей от диареи у детей младше 5 лет во всём мире в 2021 году. Причиной, по оценкам, имеющей наибольшую глобальную атрибуцию, был ротавирус [1]. Ротавирусная инфекция может контролироваться вакцинацией, но такая возможность в настоящее время существует не во всех странах мира, поэтому проблема остаётся актуальной. Согласно данным государственного доклада, в 2022 году в России ротавирусная диарея составила 49% от общего числа случаев острых кишечных инфекций, а заболеваемость у детей 1-2 лет составила 1 063 на 100 000 населения, т. е. показатель поражённости детей раннего возраста остаётся на высоких цифрах [2].

Цитокины играют важную роль в патогенезе ротавирусной инфекции, влияя на иммунный ответ и воспалительные процессы в организме. Эти молекулы, являющиеся сигнальными белками, могут определять как степень заболевания, так и его исход.

IL-1 β играет ключевую роль в воспалительной реакции, которая развивается при ротавирусной инфекции. Основными функциями IL-1 β являются регуляция воспаления и активация различных клеточных сигнальных путей, что ведет к усилению иммунного ответа. Так, исследования показывают, что при ротавирусной инфекции количество IL-1 β повышается, что в свою очередь ведет к активации воспалительных процессов [3].

IL-6 воздействует на различные клетки иммунной системы и способствует стимуляции выработки антител. Уровень IL-6 в сыворотке крови у детей с вирусной диареей значительно выше, чем у здоровых детей, что подтверждает его роль, как маркера воспалительного ответа на ротавирус [4].

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) также является ключевым провоспалительным цитокином и влияет на ремоделирование кишечника при инфицировании ротавирусом. Уровень TNF- α значительно повышается у пациентов с ротавирусной инфекцией, указывая на активный воспалительный процесс [5].

Интерферон-гамма (IFN- γ) активирует Т-лимфоциты и макрофаги, играя важную роль в клеточном иммунном ответе. Согласно исследованиям, IFN- γ важен для развития клеточного иммунитета, поскольку он активирует Т-лимфоциты, способствующие борьбе с ротавирусом, что было отмечено в детской популяции. Это подчеркивает его защитную роль при ротавирусной инфекции у детей [6].

Интерлейкин-4 (IL-4) — цитокин, который играет роль в регуляции В-клеточной активности и продукции антител, и тем самым – в иммунном ответе организма на различные инвазии, в том числе и на ротавирусную инфекцию. Согласно исследованию, посвященному механизму действия эллаговой кислоты против ротавируса, IL-4 указан как один из ключевых мишеней для вмешательства. Эллаговая кислота может модулировать уровни IL-4, что влияет на путь NF- κ B и на совместную продукцию других провоспалительных цитокинов. Установлено, что взаимодействие эллаговой кислоты с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) также связано с модуляцией IL-4, что может способствовать улучшению ответа организма на ротавирус. В контексте ротавирусной инфекции, увеличение IL-4, может способствовать защите клеток от вирусного повреждения, а также повышать выработку специфических антител против ротавируса [7].

IL-10 уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α . Это помогает предотвратить чрезмерную воспалительную реакцию, которая может вызвать повреждение кишечного эпителия во время ротавирусной инфекции. По данным Yeom J.S. с соавт, уровень IL-10 значительно повышается у новорожденных с ротавирусной инфекцией, что может способствовать защите кишечника от воспалительного повреждения [8]. IL-10 участвует в реакциях восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника, что важно для выздоровления и снижения вероятности возникновения осложнений после ротавирусной инфекции [9].

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) участвует в ремоделировании тканей, влияет на регенерацию и воспаление. Так, через действие TGF- β 1 на другие иммунные клетки в контексте ротавирусной инфекции не исключается возможность регуляции им процессов воспаления [10].

Таким образом, цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 играют разные, но

взаимосвязанные роли в патогенезе ротавирусной инфекции. Их баланс важен для прогноза инфекции и определения возможных терапевтических подходов.

Цель исследования.

Исследование диагностической значимости цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 при ротавирус-индуцированном гастроэнтерите у детей.

Методы и материалы.

Исследование клинической характеристики детей с ротавирусной инфекцией проведено на основе анализа 287 историй болезни пациентов, госпитализированных в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Целевой группой стали 46 пациентов со среднетяжелым течением ротавирусной инфекции, находившихся в возрастном диапазоне от 6 до 59 месяцев (средний возраст 23, [16; 34] месяца), среди заболевших было 20 (54%) мальчиков и 17 (46%) девочек.

Критерии включения в исследование:

- 1) Наличие лабораторно подтвержденной РВИ (наличие РНК ротавируса);
- 2) Получение информированного добровольного согласия родителей ребенка на исследование;
- 3) Возраст детей от 6 до 59 месяцев.

Критериями исключения стали: наличие смешанных вирусных или вирусно-бактериальных кишечных инфекций, а также наличие сопутствующих и/или хронических заболеваний в стадии обострения.

Контрольная группа в исследовании включала 46 здоровых детей того же возраста, принадлежащих к I группе здоровья, средний возраст которых составил 21 [12; 36] месяц, состав группы был сбалансирован по половому признаку: 21 (45,6%) мальчик и 25 (55,4%) девочек. При сравнении групп не выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Для проведения исследования собирался материал в течение первых трех дней от начала заболевания, пациенты в это время получали стандартное лечение (регидратация, сорбенты, симптоматические средства). Процедура диагностики ротавирусной инфекции включала использование полимеразной цепной реакции для обнаружения РНК ротавируса в образцах фекалий.

После сбора материалов проводилась оценка концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1) в сыворотке крови. Для этого использовался проточный цитометр CytoFLEX от Beckman Coulter с тест-системой LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel. Лабораторные исследования проводились в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России.

Оценка нормальности распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка была первым шагом исследования. Далее, для сравнения и определения достоверности различий показателей цитокинов у детей с РВИ и у здоровых проведен анализ с помощью U критерия Манна-Уитни. ROC анализ с построением ROC кривой использовался для оценки диагностической значимости IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 в клинике ротавирусной инфекции. Информативность теста была оценена по площади под кривой [11]. Исследование, проведенное в рамках стандартов Хельсинкской декларации и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, подверглось статистическому анализу с применением программы IBM SPSS Statistics 26. В ходе обработки данных использовалась пороговая величина вероятности ошибки $p < 0,05$ для всех видов анализа. Этот подход позволяет обеспечить точность результатов и достоверность выводов исследования.

Результаты и обсуждение.

Начальные исследования. При анализе историй 287 пациентов, средний возраст – $23,6 \pm 13,4$, 159 (55%) мальчиков и 128 (45%) девочек, установлено, что различий по полу в общей выборке не было. У всех детей отмечался ротавирусный гастроэнтерит средней степени тяжести. Температура тела повышалась выше 39 °C в 24% (68) случаев. Диарея с частотой более 6 раз в сутки отмечалась только в 33% (96) случаев. Экзикоз встречался в 62% (177), в его структуре на долю экзикоза 1 пришлось 82% (145), экзикоза 2 – 18% (32). Рвота с частотой более 5 раз встречалась у 58% (167).

Показатели нормальности распределения цитокинов в группе детей с РВИ и группе контроля

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=46 M±σ	Тестовая статистика (Шапиро-Уилка)	Исследуемая группа, n=46 M±σ	Тестовая статистика (Шапиро-Уилка)
IL-4	8,3 ± 4,6	W = 0,929; p = 0,008	68,1 ± 18,7	W = 0,513; p = 0,0001
IL-1β	5,9 ± 2,5	W = 0,955; p = 0,074	101,9 ± 20,4	W = 0,576; p < 0,0001
TNF-α	9,1 ± 2,6	W = 0,921; p = 0,004	27,6 ± 11,7	W = 0,284; p < 0,0001
IL-6	6,9 ± 2,7	W = 0,861; p < 0,0001	73,2 ± 25,1	W = 0,401; p < 0,0001
IL-10	13,9 ± 3,2	W = 0,871; p < 0,0001	62,1 ± 38,1	W = 0,191; p < 0,0001
IFN-γ	8,1 ± 3,1	W = 0,932; p < 0,0001	173 ± 86,1	W = 0,244; p < 0,0001
FA TGF-β1	11,9 ± 7,4	W = 0,804; p < 0,0001	949,4 ± 27,1	W = 0,517; p < 0,0001

Для проведения оценки нормальности распределения количественных признаков в целевой и контрольной группах был использован критерий Шапиро-Уилка, учитывая небольшое количество участников в обеих группах. Результаты анализа показали статистическую значимость отличия распределения признаков от нормального во всех группах исследования ($p < 0,05$) (табл. 1). Для дальнейшего анализа были использованы непараметрические методы, что позволило более точно определить различия между группами исследования.

В остром периоде заболевания среднетяжелым ротавирусным гастроэнтеритом наблюдалось повышенное содержание IL-1β, IL-6, INF-γ, IL-4 и TGF-β1 по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

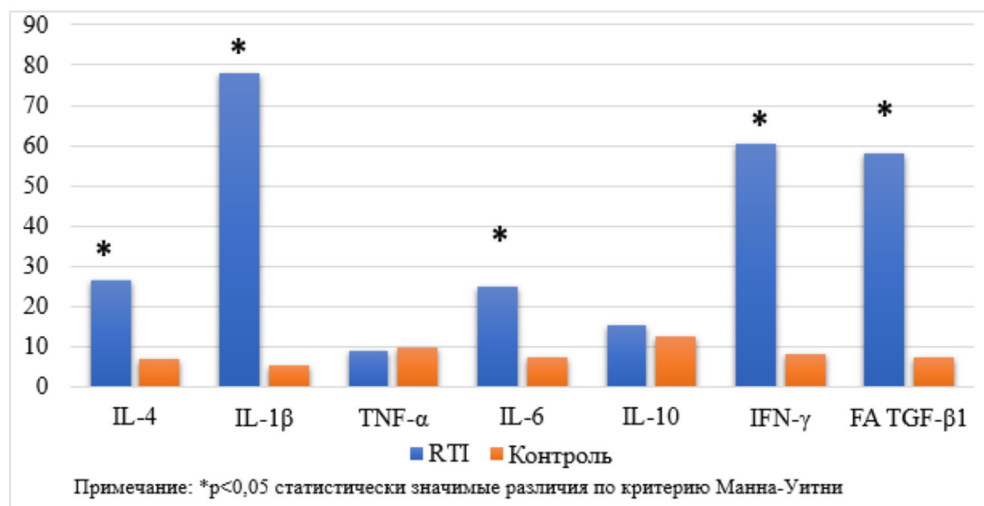


Рис. 1. Содержание сывороточных цитокинов у детей с клиникой ротавирусной инфекции, средней степени тяжести в ранний период заболевания

Уровень IL-1β, который, как и другие «провоспалительные» медиаторы, участвует в развитии воспаления, был значительно выше у детей со среднетяжелым течением РВИ по сравнению с группой здоровых лиц — в 14,4 раза ($p < 0,001$). Концентрация IL-6, стимулирующего к образованию белков острой фазы печени, была выше в 3,3 раза ($p < 0,001$), а показатель TNF-α не отличался от значений контроля. Уровень INF-γ, ключевого активатора макрофагов, и цитокина, способного частично ингибировать репликацию вируса, также регистрировался выше в основной группе в 7,4 раза ($p < 0,001$). Проведённый анализ определил, что ротавирусная инфекция сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, INF-γ. Это подтверждает результаты исследований других авторов [12]. Наличие повышенных уровней указанных цитокинов в организме свидетельствует о развитии воспалительного процесса и иммунного ответа на инфекцию. Интересно отметить, что эти цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов. Они активируют иммунные клетки, повышают проницаемость сосудов и способствуют реакции организма

на патогены. Представителями противовоспалительных цитокинов в нашем исследовании были IL-4, IL-10, TGF- β 1. Показатели концентрации IL-4, который является основным цитокином, вызывающим пролиферацию В-лимфоцитов и регулирующий секрецию иммуноглобулинов, так же как и значения TGF- β 1, зарегистрированы выше, чем в контрольной группе в 3,7 ($p < 0,001$) и 7,7 раза ($p = 0,02$) соответственно. Уровень IL-10 не отличался от показателей здоровых детей, но отмечалась тенденция к его увеличению в 1,3 раза ($p > 0,05$).

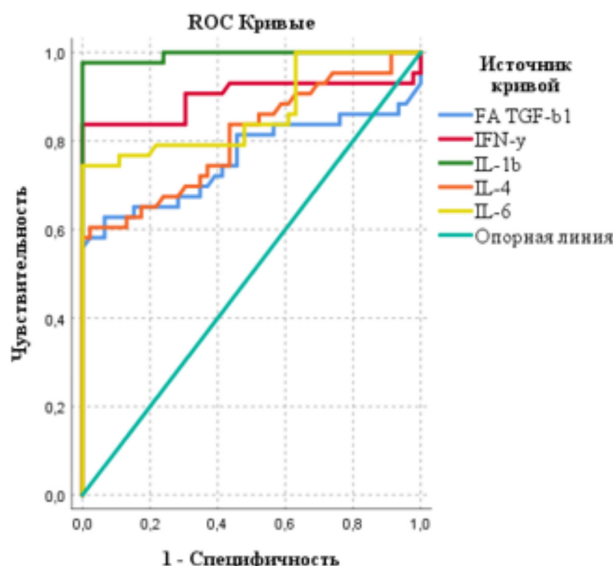


Рис. 2. РОК кривые для сывороточных цитокинов у детей с РВИ в раннем периоде заболевания

Учитывая полученные данные, из дальнейшего исследования выбыли IL-10 и TNF- α . Для более глубокого понимания диагностической значимости цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TGF- β 1 для этого заболевания было решено провести ROC анализ с последующим построением кривых (рис. 2).

Определение чувствительности позволяет ранее прогнозировать вероятность развития заболевания: чем выше чувствительность, тем эффективнее прогнозирование патологического процесса на ранних стадиях. Специфичность направлена на исключение наличия заболевания.

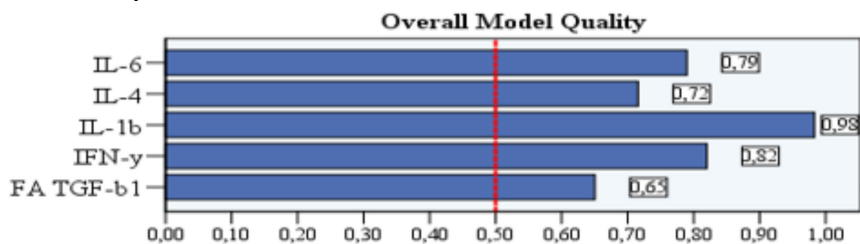


Рис 3. Общее качество модели.

Полученная модель имеет хорошее качество, исследуемые значения больше 0,5 (рис. 3).

При анализе площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) зафиксированы следующие результаты, для:

- IL-4 площадь составляет 80% и IL-6 — 86% ($p = 0,000$), что определяет хорошую информативность для теста;
- IL-1 β составляет 99% ($p = 0,000$), IFN- γ — 90% ($p = 0,000$) что свидетельствует о высокой информативности;
- TGF- β 1 — 76% ($p = 0,000$), что указывает на среднюю информативность теста.

Таким образом, из результатов исследования становится ясно, что цитокины IL-1 β , IL-6, IFN- γ играют ключевую роль в прогнозировании ротавирусной инфекции. Они могут служить важными маркерами для диагностики данного заболевания и определения специфических терапевтических подходов. Согласно таблице координат ROC-кривой, при сочетании чувствительности и специфичности в указанных ниже точках (чувствительность Se = 0,9 (IL-1 β), 0,7 (IL-6), 0,8 (IFN- γ) и специфичность Sp = 1,0 (IL-1 β),

1,0 (IL-6), 1,0 (IFN- γ) были определены пороговые диагностические значения, свидетельствующие о высокой вероятности ротавирусного поражения – 11,8 и 11,3 пк/мл для IL-1 β и IL-6 и 15,3 пк/мл для IFN- γ соответственно. Учитывая, что выборка не была многочисленной, пороговые диагностические значения могут измениться при её увеличении, поэтому необходимо продолжить исследование.

Выводы.

1. В группе детей с РВИ были обнаружены значительно повышенные уровни цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TGF- β 1.

2. Установлено, что определение уровня IL-1 β , IL-6 и IFN- γ в сыворотке крови можно использовать в качестве дополнительного диагностического критерия для ротавирусного гастроэнтерита.

Сведения о вкладе авторов. Андреева Е.В. – 70% (разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование);

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

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения РФ.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.22 – Инфекционные болезни.

3.1.21 – Педиатрия.

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Black R.E., Perin J., Yeung D., et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis. *Lancet Glob Health*. 2024;12:E919–28. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00078-7.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (дата обращения: 7 октября 2023).
3. Zhang X., Li Y., Wang T., et al. Role of IL-1 β in rotavirus infection and its consequences on intestinal inflammation. *Journal of Infectious Diseases*. 2023; 227 (4): 789-802. doi:10.1093/infdis/jia123.
4. Wang D.Y., Zhou G., Liu Y., et al. Elevated levels of IL-6 and TNF- α in children with viral diarrhea: A pilot study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021; 40 (6): 527-534. doi:10.1097/INF.0000000000002915.
5. Ali S., Khan M., Ali A., et al. The implications of TNF- α in the pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022; 28 (10): 1264-1271. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.014.
6. Malm M., Hyöty H., Knip M., Vesikari T., Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep*. 2019 Mar 1; 9 (1): 3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9.
7. Zheng J., Haseeb A., Wang Z., Wang H. Network pharmacology, computational biology integrated surface plasmon resonance technology reveals the mechanism of ellagic acid against rotavirus. *Sci Rep*. 2024 Mar 30;14(1):7548. doi: 10.1038/s41598-024-58301-6.
8. Yeom J.S., Jo J.Y., Park J.S., Kim Y.S., Chung J.Y., Han T.H., Seo J.H., Park E.S., Lim J.Y., Woo H.O., Youn H.S., Park C.H. Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 in Rotavirus-Associated White Matter Injury in Newborns. *Neuropediatrics*. 2019 Aug; 50 (4): 228–234. doi: 10.1055/s-0038-1677516.
9. Chen X., Liu L., Wang C., et al. Ziyuglycoside II Inhibits Rotavirus Induced Diarrhea Possibly via TLR4/NF- κ B Pathways. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43 (10): 1505–1514. doi:10.1248/bpb.b20-00577.
10. Barreto A., Rodríguez L.S., Rojas O.L., Wolf M., Greenberg H.B., Franco M.A., Angel J. Membrane

vesicles released by intestinal epithelial cells infected with rotavirus inhibit T-cell function. *Viral Immunol.* 2010 Dec;23(6):595-608. doi: 10.1089/vim.2009.0113.

11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS. Учебное пособие. — Москва, 2022. — 125 с.
12. Ikehata M., Konnai S., Okagawa T., Abe K., Honma M., Kitamura T., Maekawa N., Suzuki Y., Murata S., Ohashi K. In vitro evaluation of *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO strain, effective lactic acid bacteria for calf diarrhea. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 5;10:1145445. doi: 10.3389/fvets.2023.1145445.

References:

1. Black R.E., Perin J., Yeung D., et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis. *Lancet Glob Health.* 2024;12:E919–28. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00078-7.
2. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population of the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2023. 368 pages. [Electronic resource]. [Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076&ysclid=lmbm5xlkkd580863746%5D] (Accessed: October 7, 2023).
3. Zhang X., Li Y., Wang T., et al. Role of IL-1 β in rotavirus infection and its consequences on intestinal inflammation. *Journal of Infectious Diseases.* 2023; 227(4): 789-802. doi:10.1093/infdis/jia123.
4. Wang D.Y., Zhou G., Liu Y., et al. Elevated levels of IL-6 and TNF- α in children with viral diarrhea: A pilot study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(6): 527-534. doi:10.1097/INF.0000000000002915.
5. Ali S., Khan M., Ali A., et al. The implications of TNF- α in the pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022; 28(10): 1264-1271. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.014.
6. Malm M., Hyöty H., Knip M., Vesikari T., Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep.* 2019 Mar 1;9(1):3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9.
7. Zheng J., Haseeb A., Wang Z., Wang H. Network pharmacology, computational biology integrated surface plasmon resonance technology reveals the mechanism of ellagic acid against rotavirus. *Sci Rep.* 2024 Mar 30;14(1):7548. doi: 10.1038/s41598-024-58301-6.
8. Yeom J.S., Jo J.Y., Park J.S., Kim Y.S., Chung J.Y., Han T.H., Seo J.H., Park E.S., Lim J.Y., Woo H.O., Youn H.S., Park C.H. Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 in Rotavirus-Associated White Matter Injury in Newborns. *Neuropediatrics.* 2019 Aug;50(4):228-234. doi: 10.1055/s-0038-1677516.
9. Chen X., Liu L., Wang C., et al. Ziyuglycoside II Inhibits Rotavirus Induced Diarrhea Possibly via TLR4/NF- κ B Pathways. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43(10):1505-1514. doi:10.1248/bpb.b20-00577.
10. Barreto A., Rodríguez L.S., Rojas O.L., Wolf M., Greenberg H.B., Franco M.A., Angel J. Membrane vesicles released by intestinal epithelial cells infected with rotavirus inhibit T-cell function. *Viral Immunol.* 2010 Dec;23(6):595-608. doi: 10.1089/vim.2009.0113.
11. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package. Study guide. Moscow; 2022. 125 p.
12. Ikehata M., Konnai S., Okagawa T., Abe K., Honma M., Kitamura T., Maekawa N., Suzuki Y., Murata S., Ohashi K. In vitro evaluation of *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO strain, effective lactic acid bacteria for calf diarrhea. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 5;10:1145445. doi: 10.3389/fvets.2023.1145445.

Информация об авторах:

1. Андреева Елена Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии; e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. Мироманова Наталья Анатольевна, д.м.н, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID ПИИЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.

Author information:

1. **Andreeva E. V.**, Candidate of Medical Sciences, associate professor, docent of the Department of polyclinic Pediatrics, e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. **Miromanova N.A.**, Doctor of Medical Sciences, associate professor Head of the Department of Pediatric Infections, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID РИНЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Острова А.В.
**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИОЛИТА
РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В
ПРЕДПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И ВО ВРЕМЯ УГАСАНИЯ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19**

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ,
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Резюме.

Введение. Появление вируса SARS-CoV-2 привело к изменению эпидемиологического процесса острых респираторных вирусных инфекций, включая респираторно-синцициальную вирусную инфекцию. Однако нет достаточных данных о возможном изменении характера клинического течения респираторно-синцициальной вирусной инфекции в период циркуляции COVID-19.

Цель: изучить клиничко-эпидемиологические особенности бронхита респираторно-синцициальной вирусной этиологии у детей в предпандемический период и во время угасания заболеваемости COVID-19.

Материалы и методы. Проведен анализ 332 карт детей первых двух лет жизни, госпитализированных в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита, Забайкальский край) с диагнозом: «Острый бронхит респираторно-синцициальной вирусной этиологии». Выделено 2 группы наблюдения: 1 группа допандемического периода – 207 пациентов (с 2013 г. по 2017 г.), 2 группа периода снижения заболеваемости COVID-19 (2021–2023 гг.), n=125. Статистическая обработка данных проводилась пакетом программ STATISTICA 6.1.

Результаты. Эпидемический сезон респираторно-синцициальной инфекции (РСВИ) 2021–2022 гг. характеризовался ранним началом с пиками заболеваемости в декабре и феврале. Эпидемический сезон 2022–2023 гг. сопровождался поздним началом госпитализации по поводу РСВИ в январе 2023 года с максимальным количеством заболевших в марте и апреле. Тяжелые формы бронхита развивались в 15,5% случаев в первой группе и в 8,8% во второй. Пациенты, получавшие лечение в период 2013–2017 гг. чаще нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и проведении искусственной вентиляции легких, что может объясняться более частым развитием осложнений (пневмоний), выявляемых в этой группе.

Заключение. Циркуляция респираторно-синцициального вируса в период угасания пандемии COVID-19 остается на межпандемическом уровне. Вне зависимости от циркуляции вируса SARS-CoV-2 среди населения, клиническая картина респираторно-синцициального вирусного бронхита у детей не претерпела изменений со снижением частоты развития бактериальных осложнений (пневмоний) и потребности оказания интенсивной терапии в сезон 2021–2023 гг.

Ключевые слова: бронхит, дети, респираторно-синцициальный вирус, эпидемический сезон, Covid-19

Bochkareva L.S., Miromanova N.A., Ostrova A.V.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF BRONCHIOLITIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS ETIOLOGY IN CHILDREN IN THE PRE-PANDEMIC PERIOD AND DURING THE DECLINE OF THE INCIDENCE OF COVID-19*Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000***Resume.**

Introduction. *The appearance of the SARS-CoV-2 virus has led to a change in a number of manifestations of the epidemiological process for a group of acute respiratory virus infections, including respiratory syncytial virus infection. However, there is insufficient data on a possible change in the nature of the clinical course of respiratory syncytial virus infection during the period of COVID-19 circulation.*

The aim of the research: *to study the clinical and epidemiological features of the course of bronchiolitis of respiratory syncytial virus etiology in children in the pre-pandemic period and during the decline of COVID-19 incidence.*

Materials and methods. *A study of 332 cards of children hospitalized in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Chita, Zabaikalsky Krai) with a diagnosis of Acute bronchiolitis of respiratory syncytial virus etiology was conducted. 2 observation groups were identified: the first group of the pre-pandemic period – 207 patients (2013 to 2017), the second group during the period of decrease in COVID-19 incidence (2021–2023), n=125. Statistical data processing was carried out by the STATISTICA 6.1 software package.*

Results. *The epidemic season of respiratory syncytial infection (RSVI) 2021–2022 was characterized by an early onset with peaks in incidence in December and February. The epidemic season of 2022–2023 was accompanied by a late start of hospitalization for RSVI in January 2023, with the maximum number of cases in March and April. Severe forms of bronchiolitis developed in 15,5% of cases in the first group and in 8,8% in the second. Patients who received treatment in the period 2013–2017 more often needed hospitalization in the intensive care unit and artificial lung ventilation, which may be explained by the more frequent development of complications (pneumonia) detected in this group.*

Conclusion. *The circulation of the respiratory syncytial virus during the extinction of the COVID-19 pandemic remains almost at the inter-pandemic level. Regardless of the circulation of the SARS-CoV-2 virus among the population, the clinical picture of respiratory syncytial virus associated bronchiolitis in children has not changed. With a decrease in the incidence of bacterial complications (pneumonia) and the need for intensive care in the 2021–2023 season.*

Keywords: *bronchiolitis, children, respiratory syncytial virus, epidemic season, Covid-19*

Появление вируса SARS-CoV-2 привело к модификации привычных проявлений эпидемического процесса для группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в виде нарушения привычной сезонности циркуляции респираторных вирусов, изменения периодов максимальных показателей заболеваемости и их длительности и др. На этот факт обращают внимание многие исследователи: возникают существенные изменения в эпидемическом процессе по сравнению с предыдущими годами, с преобладанием в структуре заболеваемости респираторных вирусов, в том числе гриппа и новой коронавирусной инфекции в различных возрастных группах [1].

На взаимодействие между респираторными вирусами и проявление интерференции указывает ряд исследователей [2, 3, 4, 5]. Появились существенные изменения сезонности ОРВИ на фоне циркуляции вируса SARS-CoV-2. Постоянный мониторинг этиологической структуры ОРВИ позволяет выяснить роль различных патогенов, влияющих на течение эпидемического процесса.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей у детей. По данным Всемирной организации здравоохранения, РСВ обуславливает в мире ежегодно до 33 млн случаев инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей первых 5 лет жизни [6]. Проведенный Shi T. с соавторами (2017) в допандемическом периоде анализ заболеваемости и смертности от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) показал, что по поводу РСВИ было госпитализировано 3,2 млн детей в возрасте первых 5 лет, 59 600 из

пациентов умерли [7].

С марта 2020 г. в Северном полушарии наблюдалось значительное снижение регистрации ОРВИ с единичными случаями выявления РСВ; в Южном полушарии также отмечали отсутствие вируса в зимние месяцы (регистрация заболеваемости пришлась на май – август 2020 г.). Заметное уменьшение обнаружения вирусов и госпитализаций по поводу РСВИ у детей наблюдалось в Австралии, Чили и Южной Африке, а снижение количества госпитализаций в педиатрические отделения интенсивной терапии наблюдалось по всей Южной Америке [8, 9]. В настоящее время отмечается тенденция к восстановлению привычной сезонности возбудителей ОРВИ на фоне снижения заболеваемости COVID-19.

Проявления РСВИ у детей первого года жизни характеризуются клиникой бронхолита (12,0–29,4% случаев), пневмонии (15,0–23,5%) и обструктивного бронхита (63%), которые сопровождаются длительной бронхообструкцией и осложняются дыхательной недостаточностью с риском летальных исходов [10, 11]. Однако на настоящий момент отсутствуют сведения о возможном изменении клинического течения и эпидемиологических особенностей РСВ-инфекции в постпандемический период.

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности бронхолита респираторно-синцитиально-вирусной этиологии у детей в предпандемический период и во время угасания заболеваемости COVID-19.

Материалы и методы. Проведено исследование 332 карт детей, находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» с диагнозом «Острый бронхолит РСВ этиологии». Диагноз РСВИ устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингиальных мазках методом ПЦР. В ходе исследования выделено 2 группы наблюдения: 1 группа допандемического периода – 207 пациентов, госпитализированных в период с 2013 г. по 2017 г., 2 группа периода снижения заболеваемости COVID-19 – период 2021–2023 гг. (n = 125). Распределение больных РСВ-бронхолитом в группах по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных РСВ-бронхолитом по полу и возрасту в зависимости от периода наблюдения

Признак	Исследуемые группы		Статистическая разница между группами, p
	201–2017 гг. (n = 207)	2021–2023 гг. (n = 125)	
Мужской пол (абс., %)	113; 54,6%	83; 66,4%	p = 0,034
Женский пол (абс., %)	94; 45,4%	42; 33,6%	
Возраст, мес., Me [Q ₁ ; Q ₃]	9,3 [2; 16,6]	4,5 [0,5; 8,7]	p = 0,05

Для проведения сравнительного анализа клинического течения РСВ-бронхолита в группах исследования оценивались анамнестические (в том числе пол и возраст), клинические, эпидемиологические критерии.

При проведении статистического анализа руководствовались рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» [12]. Принимая во внимание распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна–Уитни (U) [13]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона [14]. Во всех случаях статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.1.

Результаты и обсуждение.

Современные тенденции эпидемиологии РСВИ характеризуются тем, что инфекция, вызванная РСВ, встречается во всем мире, во всех климатических поясах, при этом пики сезонной заболеваемости различаются по времени. На основании многолетнего наблюдения за РСВИ в Российской Федерации

установлено, что заболеваемость детей в допандемический период имела осенне-зимне-весенний характер распределения. Анализируя сезонность распределения случаев госпитализаций по поводу РСВ-бронхиолита у детей первых двух лет жизни в г. Чите в допандемический период по COVID-19, выявлено, что сезонность не отличалась от общероссийских тенденций (рис. 1) [3, 4, 6, 7]. Сезон госпитализаций начинался с октября, длился до апреля с пиком в феврале и марте (67,7%).

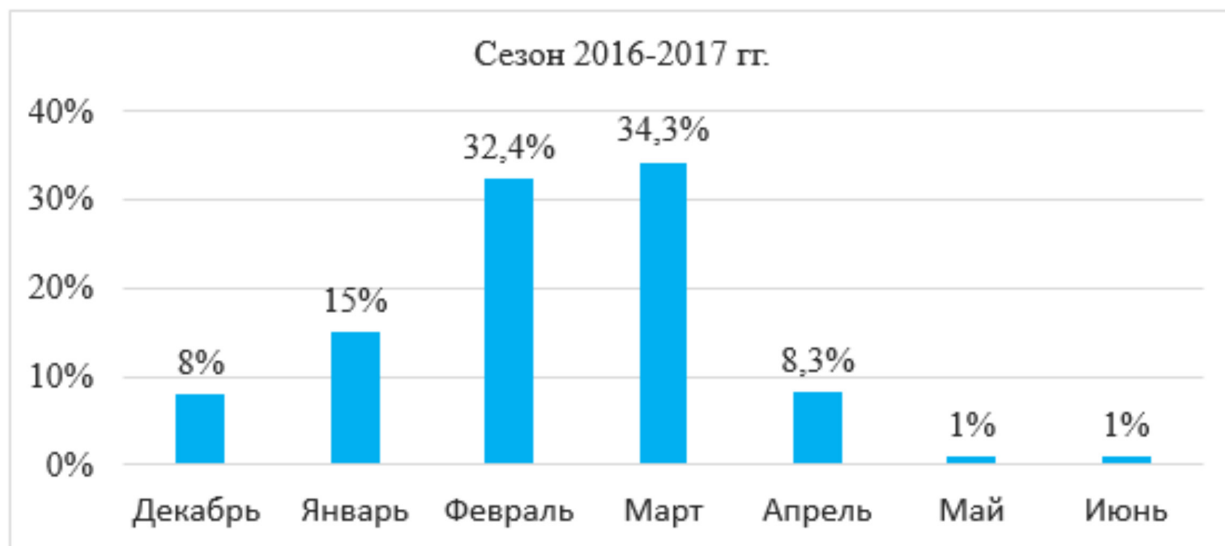


Рис. 1. Сезонность распределения госпитализированных случаев РСВ-бронхиолита среди детей до 2 лет в период с 2016 г. по 2017 г.

Пандемия COVID-19 внесла изменения в этиологическую структуру ОРВИ, нарушив годами сохранявшуюся сезонность и частоту выявления различных респираторных инфекций, в том числе РСВИ. С момента возникновения пандемии новой коронавирусной инфекции и введения карантинных мероприятий отмечалось значительное сокращение регистрации случаев РСВИ во всем мире [15].

Эпидемический сезон РСВИ 2021–2022 гг. в Забайкальском крае в период продолжающейся пандемии COVID-19 характеризовался ранним началом и двухволновым течением с пиками заболеваемости в декабре и феврале, при этом отмечался низкий уровень обращаемости в стационар (49 случаев острого РСВ-ассоциированного бронхиолита) (рис. 2).



Рис. 2. Сезонность распределения госпитализированных случаев РСВ-бронхиолита среди детей до 2 лет в период с 2021 г. по 2022 г.

Для эпидемического сезона 2022–2023 гг. отмечено позднее начало обращаемости в стационар по

поводу РСВ-бронхиолита (январь 2023 г.) с максимальным количеством заболевших в марте – апреле и единичными случаями выявления РСВ в мае (рис. 3).

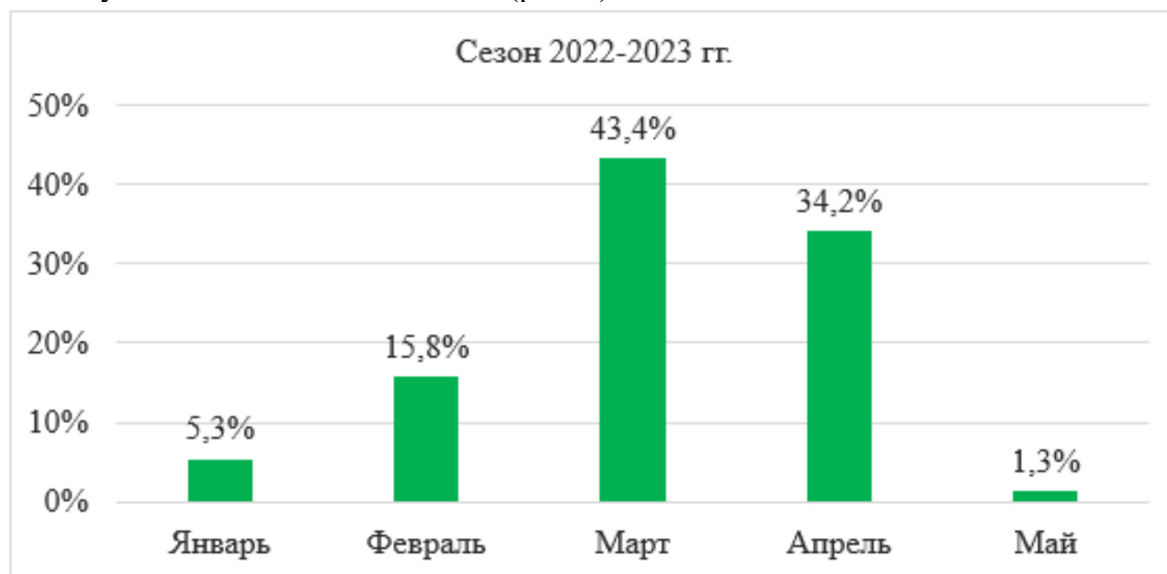


Рис. 3. Сезонность распределения госпитализированных случаев РСВ-бронхиолита среди детей до 2 лет в период с 2022 г. по 2023 г.

Установленные изменения эпидемиологии РСВИ на фоне пандемии COVID-19, регистрировавшиеся в большинстве стран мира, показали невозможность прогнозирования сезонных пиков заболеваемости, их длительности и выраженности только на основании ранее полученных данных [16, 17, 18, 19, 20, 21].

В результате проведенного анализа госпитализированных случаев РСВ-бронхиолита установлено, что госпитализация в стационар в группе 2013–2017 гг. производилась на $4,7 \pm 2,1$ день от начала заболевания. В период 2021–2023 гг. отмечена более ранняя обращаемость за стационарной помощью – на $2,3 \pm 1,3$ день заболевания. Заболевание имело чаще нетяжелое течение, независимо от периода госпитализации. Тяжелые формы бронхиолита развивались в 15,5% случаев в первой группе и в 8,8% во второй. Тяжесть заболевания была обусловлена дыхательной недостаточностью (ДН) различной степени выраженности. Статистической разницы в частоте развития дыхательной недостаточности и ее тяжести в группах не выявлено. Терапия РС-бронхиолита базируется на назначении кислородотерапии, которая в группе пациентов, госпитализированных в 2021–2023 гг. применялась чаще относительно первой группы (40% случаев против 26%, $p < 0,001$) и ее длительность составила $7,7 [2,3; 13,1]$ дней, что также превышало средний показатель группы, получавшей лечение в 2013–2017 гг. ($p = 0,01$). В то же время пациенты, получавшие лечение в период 2013–2017 гг., чаще нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (47% против 11%, $p = 0,015$) и проведении искусственной вентиляции легких (6,1% против 2,8%, $p = 0,004$). Высокая потребность в проведении интенсивной терапии детям первой группы может объясняться фактом развития осложнений в виде пневмонии, так же чаще выявляемых в этой группе (17,4% против 1,6%, $p < 0,001$). Исследуемые нами клинические критерии в группах и особенности проводимой терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых качественных и количественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом

Показатели	Группы		Тестовая статистика, $df = 1$	
	2013–2017 гг. (n = 207)	2021–2023 гг. (n = 125)	χ^2 / U	p
Тяжелый бронхиолит (абс.ч.; %)	32; 15,5	11; 8,8	3,065	0,08
Койко-дни в стационаре, Me [Q ₁ ; Q ₃]	8,7 [5,1; 12,3]	8,6 [5,9; 11,3]	838,5	0,36

ЧДД в мин, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	40 ± [30,4; 49,6]	36,6 [30,8; 43]	50	0,43
SpO ₂ , %, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	91 [85,2; 95,8]	94,6 [91,6; 97,6]	39	0,19
Наличие ДН (абс.ч.; %)	75; 36,3	43; 34,4	0,114	0,736
ДН 1 степени (абс.ч.; %)	48; 23,2	31; 24,8	0,112	0,739
ДН 2 степени (абс.ч.; %)	26; 12,6	11; 8,8	1,113	0,292
ДН 3 степени (абс.ч.; %)	1; 0,5	1; 0,8	0,131	0,718
Кислородотерапия через лицевую маску (абс.ч.; %)	26; 12,6	40; 32	26,266	<0,001
Длительность кислородотерапии, в днях, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5,1 [2,8; 7,4]	7,7 [2,3; 13,1]	139	0,01
ИВЛ (абс.ч.; %)	7; 3,4	2; 1,6	0,938	0,333
Длительность ИВЛ, в днях, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	6,1 [3,8; 8,4]	2,8 [0,8; 4,7]	794	0,004
Нахождение в ОРИТ (абс.ч.; %)	47; 22,7	11; 8,8	5,993	0,015
Длительность нахождения в ОРИТ, в днях, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8,6 [5; 12,2]	5,6 [1,8; 9,4]	935	0,04
Пневмония (абс.ч.; %)	36; 17,4	2; 1,6	19,174	<0,001
Факторы риска (абс.ч.; %)	24; 11,6	8; 6,4	2,414	0,121

Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом

Среди исследуемых обеих групп выявлены дети, относящиеся к группе риска по развитию тяжелых форм бронхолитита за счет наличия у них общепринятых в современной медицине предикторов [22, 23, 24, 25], таких как рождение на сроке гестации 32 недели и менее, врожденные пороки развития, преимущественно ВПС, хронические заболевания лёгких (БЛД) (таблица 3).

Таблица 3

Характеристика предикторов развития тяжелых форм вирусного бронхолитита среди анализируемых пациентов

Факторы риска	Группы	
	2013–2017 гг., n = 24 (абс.ч.; %)	2021–2023 гг., n = 8 (абс.ч.; %)
Изолированный ВПС	9, 37,5	5; 62,5
Срок гестации менее 32 недель	4; 16,6	1; 12,5
БЛД, ВПС	0; 0,0	1; 12,5
БЛД, срок гестации менее 32 нед.	1; 4,2	0; 0,0
БЛД, вес при рождении менее 1500 г, срок гестации менее 32 нед.	5; 20,8	1; 12,5
БЛД, ВПС, вес при рождении менее 1500 г, срок гестации менее 32 нед.	3; 12,5	0; 0,0
ВПС, срок гестации менее 32 нед.	1; 4,2	0; 0,0
БЛД, ВПС, срок гестации менее 32 нед.	1; 4,2	0; 0,0

По частоте встречаемости предикторов тяжелого бронхолитита исследуемые группы не отличались ($p = 0,121$). В клинической картине особенностью течения РСВ-бронхолитита у детей из групп риска являлось более частое развитие бактериальных осложнений в виде пневмоний: 50% случаев в 1-й группе и 37,5% случаев во второй ($p = 0,01$). Однако формирование тяжелого бронхолитита у детей с предикторами тяжести преваляло в группе 2013–2017 гг. и достигало 62,5% ($\chi^2 = 45,9$, $p < 0,001$), тогда как в группе 2021–2023 гг. составило 37,5%, что так же статистически значимо чаще в сравнении с группой лиц без факторов риска ($\chi^2 = 8,8$, $p = 0,004$). Полученные данные согласуются с многочисленными результатами отечественных и зарубежных авторов [26, 27, 28, 29, 30].

Заключение.

1. Циркуляция РС вируса в период угасания пандемии COVID-19 остается на межпандемическом уровне. Это указывает на то, что не стоит недооценивать роль РСВ в общей структуре респираторной заболеваемости, особенно у детей первых лет жизни. Имеющиеся колебания в сезонности распределения заболеваемости в эпидемические сезоны 2021-2022 гг. и 2022–2023 гг. являются предпосылкой для перехода на всесезонную профилактику РСВИ.
2. Вне зависимости от циркуляции COVID-19 среди населения, клиническая картина РСВ-бронхиолита у детей не претерпела изменений, протекая преимущественно в нетяжелых формах. У каждого третьего больного РСВ-бронхиолит сопровождается дыхательной недостаточностью различной степени выраженности.
3. Отмечено снижение частоты развития бактериальных осложнений (пневмонии), а также уменьшение потребности в госпитализации в ОРИТ и механической вентиляции легких в сезон госпитализаций 2021–2023 гг., что может быть обусловлено ранней госпитализацией больных в виду высокой настороженности населения на фоне пандемии COVID-19.
4. Среди госпитализированных пациентов продолжает выделяться группа детей, имеющих предикторы риска, течение бронхиолита у которых ассоциировано с частым формированием тяжелых и осложненных форм заболевания. Развитие тяжелого бронхиолита у детей с предикторами тяжести превалировало в группе 2013-2017 гг. и достигало 62,5% против 37,5% в группе 2021–2023 гг. ($\chi^2 = 8,8$, $p=0,004$).

Сведения о финансировании исследования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Бочкарева Л.С. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи);

Мироманова Н.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Острова А.В. – 20% (сбор данных, анализ данных).

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.22. Инфекционные болезни.

Список литературы:

1. Слись С.С., Ковалев Е.В., Янович Е.Г., Конопенко А.А., Носков А.К. Основные риски формирования чрезвычайной эпидемиологической ситуации, ассоциированной с новыми респираторными вирусами. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. 21 (2). 74–82. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-74-82>
2. Карпова Л.С., Волик К.М., Смородинцева Е.А. и др. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014 - 2016 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. 17 (6). 35-47. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-35-47>.
3. Резник В.И., Лебедева Л.А., Савосина Л.В., Жалейко С.П., Гарюуз Ю.А. Сравнительная инфицированность населения респираторными возбудителями в период пандемии SARS-CoV-2 в Хабаровском крае. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2022. 42. 80–87.
4. Семенко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. 21 (4). 4–15. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
5. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и

- Вакцинопрофилактика. 2021. 20 (4). 28–39. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>.
6. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). World Health Organization. 2017. Accessed July 27, 2020. <https://www.who.int/influenza/rsv/>.
 7. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L. et al. Global regional and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017. 390 (10098). 946–958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
 8. Williams T.C., Sinha I., Barr I.G., Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance*. 2021. 26 (29). 1–9. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-917.ES.2021.26.29.2100186>.
 9. Taylor A., Whittaker E. The Changing Epidemiology of Respiratory Viruses in Children During the COVID-19 Pandemic: A Canary in a COVID Time. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41(2): 46–48. doi: 10.1097/inf.0000000000003396.
 10. Ровный В.Б., Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста // Журнал инфектологии. 2013. 5 (2). 76–81. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81>.
 11. Бабаченко И.В., Карев В.Е., Евдокимов К.В. Клинические и патоморфологические проявления тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Случай из практики. Журнал инфектологии. 2018. 10 (1). 113–120. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-113-120.
 12. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. 25 (3). 31–36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
 13. 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.
 14. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 1. 151–163. DOI: 10.52485/19986173_2020_3_141.
 15. Бабаченко И.В., Орлова Е.Д., Лобзин Ю.В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2022. 14 (2). 39–46. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46.
 16. Trenholme A., Webb R., Lawrence S. et al. COVID-19 and infant hospitalizations for seasonal respiratory virus infections. *New Zealand, 2020. Emerg Infect Dis*. 2021. 27 (2). 641–643. DOI: 10.3201/eid2702.204041.
 17. Kim J.H., Roh Y.H., Ahn J.G. et al. Respiratory syncytial virus and influenza epidemics disappearance in Korea during the 2020-2021 season of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021. 110. 29–35. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.005.
 18. Van Brusselen D., De Troeyer K., ter Haar E. et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease. *European Journal of Pediatrics*. 2021. 180. 1969–1973. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>.
 19. Casalegno J-S., Dominique Ploin D., Cantais A. et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021. *Eurosurveillance*. 2021. (29). 1–4. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100630>.
 20. Delacourt C., Moulin F., Parize P. et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 40 (11). 2389–2395. DOI: 10.1007/s10096-021-04323-1.
 21. Coma E., Vila J., Méndez-Boo L. et al. Respiratory syncytial virus infections in young children presenting to primary care in catalonia during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. 11 (2). 69–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piab121>.
 22. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый бронхиолит» : [разработчик Союз педиатров России ; Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ (год утверждения (частота пересмотра): 2021)]. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>

recomend/360_2 (дата обращения: 09.11.2021).

23. Bronchiolitis in children: diagnosis and management., London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE Guideline). 2021. 9. ISBN-13: 978-1-4731-1162-2.
24. Manzoni P., Figueras-Aloy J., Simões E.A.F. et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther.* 2017. 6. 383-411. DOI: [org/10.1007/s40121-017-0160-3](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0160-3).
25. Checchia P.A., Paes B., Bont L. et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther.* 2017.6(1). 37-56. DOI:10.1007/s40121-016-0142-x.
26. Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Кича Д.И. и др. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей. *Журнал инфектологии.* 2019. 11 (4). 98–106. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-98-106.
27. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016. 2 (12). 67–80.
28. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Review Ther Adv Infect Dis.* 2019. 6. 1-9. DOI:10.1177/2049936119865798.
29. Stein R.T., Bont L.J., Zar H. et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017. 52 (4). 556-569. DOI:10.1002 / ppul.23570.
30. Cai W., Buda S., Schuler E. et al. Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020. 14 (6). 658-670. DOI: 10.1111/irv.12729.

References.

1. Slis S.S., Kovalev E.V., Yanovich E.G., Konopenko A.A., Noskov A.K. The main risks of the formation of an emergency epidemiological situation associated with new respiratory viruses. *Epidemiology and Vaccine prevention.* 2022. 21 (2). 74–82. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-74-82>.
2. Karpova L.S., Volik K.M., Smorodintseva E.A. and others. The effect of influenza of various etiologies on other acute respiratory infections in children and adults in 2014-2016. *Epidemiology and Vaccine prevention.* 2018. 17 (6). 35–47. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-35-47>.
3. Reznik V.I., Lebedeva L.A., Savosina L.V., Zhaleyko S.P., Garguse A.A. The leadership position of the President of the Republic of Belarus. during the SARS-CoV-2 epidemic in the Khabarovsk Territory. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology.* 2022. 42. 80–87.
4. Semenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I. et al. Features of the epidemic situation for acute respiratory viral infections, taking into account the pandemic spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccine prevention.* 2022. 21 (4). 4–15. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
5. Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A. and others. Interference of sars-cov-2 with other pathogens of respiratory viral infections during the pandemic. *Epidemiology and Vaccine prevention.* 2021. 20(4). 28–39. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>.
6. The WHO strategy for the pilot implementation of global surveillance of respiratory syncytial viruses based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GECS). The World Health Organization. 2017. Accessed July 27, 2020. <https://www.who.int/influenza/rsv/>.
7. Shea T., McAllister D.A., O'Brien K.L. and others. Global, regional and national estimates of the burden of acute respiratory infections of the lower respiratory tract caused by respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and a model study. *The lancet.* 2017. 390(10098). 946–958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
8. Ulyams T.S., Sinda I., Barr I.G., Zambon M. Transmission of the virus and influenza to the children's research laboratory after the COVID-19 pandemic. *Euro-examination.* 2021. 26(29). 1–9. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-9175.ES.2021.26.29.2100186>.
9. Taylor A., Whittaker R. Application of epidemiological methods in children during the COVID-19 pandemic: The Canary during COVID. *The magazine is for technical reasons related to pollution.* 2022;

- 41 (2): 46–48. doi: 10.1097/ inf.000000000000003396.
10. Rovny V.B., Lobzin Yu.V., Babachenko I.V., etc. Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial infection in children of different ages // Journal of Infectology. 2013. 5 (2). 76–81. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81>.
 11. Babachenko I.V., Karev V.E., Evdokimov K.V. Clinical and pathomorphological manifestations of severe respiratory syncytial viral infection. A case from practice. Journal of Infectology. 2018. 10 (1). 113–120. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-113-120.
 12. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analysis and methods in the published literature: Selection guide. Medical literature. 2016. 25 (3).31–36. DOI: 10.18243/ earlier/2016.9.7.4.
 13. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package, and for. Zabaikalsky medical Bulletin. 2020. 1. 140–150. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
 14. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package, and for. Zabaikalsky medical Bulletin. 2020.1.151-163. DOI: 10.52485/19986173_2020_3_141.
 15. Babachenko I.V., Orlova E.D., In Lobzin.B. The impact of the COVID-19 pandemic on seasonal repatriation-synergistic viral infection. Journal of Infectology. 2022. 14 (2). 39–46. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46.
 16. Trenholm A., Webb R., Lawrence S. et al. COVID-19 and the response of the state service for combating HIV infection to communication with independent republican experts. New Zealand, 2020. New cases of infection. 2021. 27 (2). 641-643. DOI: 10.3201/eid2702.204041.
 17. Kim J.H., Ro Y.H., An J.G., and others. President of the Republic of Kazakhstan Nursultan Nazarbayev held a meeting with President of the Republic of Kazakhstan Nursultan Nazarbayev. Date of infection: 2021. 110. 29–35. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.005.
 18. Van Brusselen D., De Troyer K., Ter Haar E. et al. Bronziolite during the COVID-19 outbreak: infection, practical application. The European Journal of Pediatrics. 2021. 180. 1969-1973. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>.
 19. Casalegno J.-S., Dominique Ploin D., Kante A. and others. Characteristics of the delayed spread respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021. Euro-examination. 2021. (29). 1–4. Identification number: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100630>.Email: <url>.
 20. Delacour K., Moulin F., Pariset P., etc. The impact of public health measures on the epidemic of respiratory syncytial virus after COVID-19 in France. European Clinic of Microbial Infection, number 2021, 40 (11). 2389-2395. DOI: 10.1007/s10096-021-04323-1.
 21. Koma E., Vila H., Mendes-Bu L. et al. Respiratory syncytial viral infections in young children seeking primary care in Catalonia during the COVID-19 pandemic. International Journal of Infectious Diseases. 2022. 11(2). 69–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/ jipids/piab121>.
 22. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute bronchiolitis": [developed by the Union of Pediatricians of Russia ; Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (year of approval (frequency of revision): 2021)]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/360_2 (date of application: 11/19/2021).
 23. Bronchiolitis in children: medicine and treatment., London: National Institute of Health (NICE Guide). 2021. 9. ISBN-13: 978-1-4731-1162-2.
 24. Manzoni P., Figueres-Aloy J., Simoens E.A.F. and others. Determination of the frequency and concomitant morbidity and mortality from severe respiratory syncytial viral infection among children with chronic diseases. Infect them. 2017. 6. 383–411. DOI: [org/10.1007/s40121-017-0160-3](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0160-3).
 25. Cecchia P.A., Paes B., Bont L. et al. To determine the risk and associated morbidity and mortality in severe respiratory syncytial viral infection among infants with congenital heart defects. Infect them. 2017.6(1). 37–56. Identification number:10.1007/s40121-016-0142- x.
 26. Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Kicha D.I. and others. Clinical, laboratory and radiological features of RSV bronchiolitis in premature infants. Journal of Infectology. 2019. 11 (4). 98-106. DOI: 10.22625/2072-

6732-2019-11-4-98-106.

27. Krsheminskaya I.V., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants and predictors of its severe course. Neonatology: news, opinions, training. 2016. 2 (12). 67–80.
28. Barr R., Green S.A., Sande S.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and treatment. Review of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences, 2019. 6. 1–9. DOI:10.1177/2049936119865798.
29. Stein R.T., Bont L.J., Zar H. and others . Hospitalization and mortality from respiratory syncytial virus: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics.. 2017. 52 (4). 556–569. DOI:10.1002 / ppul.23570.
30. Kai U., Buda S., Shuler E., etc. Risk factors for hospitalization with respiratory syncytial viral disease and its severe outcomes. Influenza with other respiratory viruses. 2020. 14 (6). 658–670. DOI: 10.1111/irv.12729.

Сведения об авторах:

1. **Бочкарева Лариса Сергеевна**, к.м.н, ассистент кафедры детских инфекций, e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2493-3740>; Author ID РИНЦ: 8235-6282.
2. **Мироманова Наталья Анатольевна**, д.м.н, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID РИНЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.
3. **Острова Анна Владимировна**, ассистент кафедры детских инфекций, e-mail: dashko_ane4@mail.ru.

Author information:

1. **Bochkareva L.S.**, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Pediatric Infections, e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2493-3740>; Author ID РИНЦ: 8235-6282.
2. **Miromanova N.A.**, Doctor of Medical Sciences, associate professor Head of the Department of Pediatric Infections, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID РИНЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.
3. **Ostrova A.V.**, assistant of the Department of Children's Sports, 672000, e-mail: dashko_ane4@mail.ru.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

¹Андреева Е.В., ¹Евстафьева Ю.В., ²Тасова З.Б.**СООТВЕТСТВИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ
КРИТЕРИЯМ ПЕРВОГО УРОВНЯ НОВОЙ МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ,
ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 644099, Россия, Омск, Ленина, 12

Цель: оценка достижения критериев первого уровня Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, на примере медицинских организаций Забайкальского края.

Материалы и методы. Базой исследования явились государственные медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь в Забайкальском крае ($n = 4$). С использованием Методики оценки достижения целевых значений критериев первого уровня «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» проведена оценка медицинских организаций по 9 критериям. Материалы исследования: локальные нормативные акты медицинских организаций, формы федерального статистического наблюдения, поэтажные планы поликлиник, графики работы врачей, сведения из медицинских информационных систем.

Результаты. При оценке первого критерия новой модели в медицинских организациях выявлены нарушения, связанные с пересечением потоков пациентов при проведении профилактического медицинского осмотра с потоками пациентов, обратившихся по заболеванию, причиной которых явилось отсутствие разделения приема врачей-специалистов во времени и пространстве. При анализе критерия, связанного с оценкой навигации, отмечен оптимальный уровень данной системы в поликлиниках. Критерий, связанный с системой информирования посетителей об организации медицинской деятельности поликлиники, выполнила только одна медицинская организация. При оценке критериев из блока «доступность медицинской помощи» исследуемые медицинские организации не продемонстрировали высокого уровня достижения целевых значений показателей.

Выводы. Внедрение новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, необходимо для настройки процессов, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи, ориентирования на ценности для пациента. По результатам исследования выявлено, что ни в одной из исследуемых медицинских организаций не были достигнуты все критерии первого уровня Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Сложившаяся ситуация требует принятия управленческих решений, направленных на трансформацию процессов при оказании медицинской помощи в поликлинике.

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

¹Andreeva E.V., ¹Evstafeva Y.V., ²Tasova Z.B.**ASSESSMENT OF COMPLIANCE OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY WITH THE CRITERIA OF THE FIRST LEVEL OF A NEW MODEL OF A MEDICAL ORGANIZATION PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE**¹*Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;*²*Omsk State Medical University, 12 Lenin St., Omsk, Russia, 644099*

The aim of the research: to assess the achievement of the criteria of the first level of a New model of a medical organization providing primary health care, using the example of medical organizations in the Trans-Baikal Territory.

Materials and methods. The basis of the study was the state medical organizations providing primary health care in the Trans-Baikal Territory ($n = 4$). Using the Methodology for assessing the achievement of the target values of the criteria of the first level of the "New model of a medical organization providing primary health care", an assessment of medical organizations was carried out according to 9 criteria. Research materials: local regulations of medical organizations, the form of federal statistical observation, floor plans of polyclinics, doctors' work schedules, information from medical information systems.

Results. When evaluating the first criterion of the new model in medical organizations, violations were identified related to the intersection of patient flows, during preventive medical examination, with the flows of patients who applied for the disease, the reason for which was the lack of separation of the admission of specialist doctors in time and space. When analyzing the criterion related to the assessment of navigation, the optimal level of this system in polyclinics was noted. The criterion related to the system of informing visitors about the organization of medical activities of the polyclinic was fulfilled by only one medical organization. When evaluating the criteria from the block "accessibility of medical care", the studied medical organizations did not demonstrate a high level of achievement of the target values of the indicators.

Conclusions. The introduction of a new model of a medical organization providing primary health care is necessary to set up processes aimed at improving the availability and quality of medical care, focusing on values for the patient. According to the results of the study, it was revealed that none of the studied medical organizations achieved all the criteria of the first level of the new model of a medical organization providing primary health care. The current situation requires management decisions aimed at transforming the processes of providing medical care in the clinic.

Keywords: a new model of a medical organization, primary health care, accessibility, criteria

Основное количество обращений пациентов за медицинской помощью регистрируется в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (далее ПМСП) [1, 2]. Ежегодно в первичном звене здравоохранения регистрируются более 1,15 млрд посещений [2]. Одной из основных задач системы здравоохранения по обеспечению доступности и качества ПМСП для населения является выстраивание бизнес-процессов в медицинских организациях.

С 2019 г. на территории Российской Федерации реализуется Национальный проект «Здравоохранение», где одним из Федеральных проектов выступает «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», частью которого является приоритетный проект «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [3–5]. Федеральный проект направлен на повышение доступности ПМСП для населения, в т. ч. проживающего в отдаленных местностях, оптимизацию работы медицинских организаций, оказывающих ПМСП, сокращение времени ожидания в очереди при обращении граждан в медицинские организации, упрощение процедуры записи на приём и др. Согласно данному проекту доля поликлиник и поликлинических подразделений, участвующих в создании и тиражировании «Новой модели организации оказания медицинской помощи» (далее – Новая модель), от общего количества таких организаций, к концу 2024 г. должна составлять не менее 77,6%, а к концу 2030 г. – 100% [3].

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации разработаны требования к

медицинским организациям, внедряющим Новую модель оказания гражданам ПМСП («Бережливая поликлиника»), порядок определения соответствия медицинских организаций таким требованиям, а также правила осуществления контроля деятельности указанных медицинских организаций, сформированы обязательные перечни критериев и установлены их целевые значения, достижение которых определяет соответствие уровню Новой модели – первому, второму или третьему, разработана методика оценки достижения критериев первого уровня Новой модели, содержащая проверочные листы и инструкции по их заполнению [6].

Цель: оценка достижения критериев первого уровня Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, на примере медицинских организаций Забайкальского края.

Материалы и методы. В исследование были включены медицинские учреждения Забайкальского края, в частности, государственные медицинские организации города Читы (ГУЗ МО № 1 и ГУЗ МО № 2) ($n = 2$), а также центральные районные больницы (ГУЗ «ЦРБ» № 1 и ГУЗ «ЦРБ» № 2) ($n = 2$), которые предоставляют первичную медико-санитарную помощь детям. В этих учреждениях был проведен аудит, направленный на оценку по девяти критериям Новой модели, разделенной на три блока: управление потоками пациентов, качество пространства и доступность медицинской помощи (таблица 1). Для анализа использовалась Методика оценки достижения целевых значений критериев первого уровня «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [6]. В исследовании были задействованы локальные нормативные акты медицинских организаций, касающиеся порядка проведения профилактических осмотров, диспансеризации и правил оказания платных услуг, а также формы федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», дополнительно к этому – поэтажные планы поликлиник, графики работы врачей, проводящих плановый прием, и данные из медицинской информационной системы (МИС) о предварительной записи к врачам, общем количестве записей и количестве обращений пациентов в регистратуру. В процессе исследования были осуществлены наблюдения и опросы пациентов, в строгом соблюдении рекомендаций по методике проведения оценки критериев [6]. Так, для анализа числа пересечений потоков пациентов при проведении профилактических медицинских осмотров наблюдения выполнялись возле соответствующих кабинетов и было опрошено 3 пациента. При оценке количества пересечений потоков пациентов при оказании платных медицинских услуг наблюдения проводились у кабинетов медицинских работников, оказывающих платные медицинские услуги (от трех до пяти – в зависимости от медицинской организации), с выполнением опроса 3-х пациентов у каждого кабинета. Проверочные листы заполнялись для каждого отдельного критерия с указанием полученного результата проверки. Для критериев 4, 5, 6, 7, 8 использовался статистический метод расчета относительных величин и их сравнение с индикаторными целевыми показателями с применением программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты.

Ключевым направлением деятельности медицинской организации, оказывающей ПМСП, являются профилактические мероприятия: профилактические медицинские осмотры, диспансеризация. Для повышения доступности медицинской помощи необходимо разделить во времени и/или пространстве основные потоки пациентов, обращающихся за медицинской помощью: поток пациентов, обращающихся в неотложной форме; поток пациентов, проходящих диспансеризацию/профилактический медицинский осмотр и другие профилактические мероприятия; поток пациентов, обратившихся за получением платных медицинских услуг. В центральных районных больницах выявлены нарушения, связанные с пересечением потоков пациентов при проведении профилактического медицинского осмотра с иными потоками пациентов в поликлинике. Основной причиной невыполнения оцениваемого критерия в рамках профосмотра детского населения являлось проведение консультаций узких специалистов (врача-хирурга, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-детского уролога-андролога, врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога, врача-акушера-гинеколога) в кабинетах отделения поликлиники для взрослых и без разделения потоков пациентов во времени, несмотря на наличие предварительной записи. В исследуемых медицинских организациях г. Читы первый критерий

выполнен (таблица 1). Основной причиной пересечения потоков пациентов является кадровый дефицит специалистов, оказывающих помощь детскому населению. При этом, в сложившихся условиях, в ЦРБ необходимо разработать управленческие решения, которые будут направлены на организацию работы врачей-специалистов в отдельно отведенное время, что позволит проводить профилактические мероприятия для детского населения. Одним из организационных решений, направленном на устранение пересечения потоков пациентов, обращающихся за медицинской помощью в целях профилактики в отделения поликлиник для взрослого населения, является выделение структурного подразделения – отделения медицинской профилактики. Вместе с тем, при невозможности организации полного процесса профилактического осмотра в отдельном подразделении, его целесообразно расположить поблизости с кабинетами, в которых будут проводиться исследования. При этом необходимо разделить потоки пациентов во времени.

Таблица 1

Результаты оценки выполнения достижения критериев Новой модели в медицинских организациях

№	Наименование критерия	Блок критериев	Целевое значение	Фактическое значение			
				ГУЗ МО № 1	ГУЗ МО № 2	ГУЗ ЦРБ № 1	ГУЗ ЦРБ № 2
1	Количество пересечений потоков пациентов при проведении профилактического медицинского осмотра, первого этапа диспансеризации с иными потоками пациентов в поликлинике, единица	Блок «Управление потоками пациентов»	Не более 3х	3	0	10	5
2	Количество пересечений потоков пациентов при предоставлении платных медицинских услуг и медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, единица	Блок «Управление потоками пациентов»	Не более 1	0	Не проводится	Не проводится	1
3	Количество посадочных мест в зоне (зонах) комфортных условий ожидания для посетителей на 200 посещений плановой мощности поликлиники, единица	Блок «Качество пространства»	Не менее 1	8	3	10	18
4	Время поиска в системе навигации поликлиники информации для принятия решения о дальнейшем направлении движения к пункту назначения в каждой точке ветвления маршрутов, секунда	Блок «Качество пространства»	Не более 30	До 15 секунд	До 15 секунд	До 15 секунд	До 19 секунд
5	Доля элементов системы информирования посетителей об организации медицинской деятельности поликлиники, отвечающих условиям уместности, актуальности, доступности информации, %	Блок «Качество пространства»	Не менее 100	88,8%	100%	83,3%	61,1%
6	Доля времени приемов врача для оказания медицинской помощи в плановой форме в течение рабочей смены, отведенного для приема по предварительной записи, %	Блок «Доступность медицинской помощи»	Не менее 50	Менее 50%	100%	Менее 50%	Менее 50%
7	Доля пациентов, принятых в соответствии со временем предварительной записи, от общего количества пациентов, принятых по предварительной записи, %	Блок «Доступность медицинской помощи»	Не менее 80	42,9%	100%	0	57,1%
8	Доля предварительных записей на прием в поликлинику, совершенных при непосредственном обращении пациента или его законного представителя в регистратуру, от общего количества предварительных записей, %	Блок «Доступность медицинской помощи»	Не более 50	24,20%	53%	61,70%	46%

9	Количество визитов пациента в поликлинику для прохождения профилактического медицинского осмотра или первого этапа диспансеризации определенных групп взрослого населения, единица	Блок «Доступность медицинской помощи»	Не более 3	Не проводится	Не проводится	Не проводится	Не проводится
---	--	---------------------------------------	------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Примечание: полужирным шрифтом выделены значения недостигнутых критериев в исследуемых медицинских организациях

В медицинской организации, оказывающей помощь в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – ПГГ), не допускается более одного пересечения потоков пациентов, получающих помощь бесплатно и на возмездной основе. В двух оцениваемых медицинских организациях платные медицинские услуги не оказываются, в остальных пересечений потоков не зарегистрировано.

Во всех исследуемых медицинских организациях были организованы зоны комфортных условий ожидания для детей и их законных представителей с большим количеством посадочных мест. При этом не все зоны соответствовали минимальным рекомендациям: в поликлиниках отсутствовали источники питьевой воды, одноразовые стаканы.

Несовершенная навигационная система, маршрутизация и организация внутреннего пространства в медицинской организации могут являться причиной лишних передвижений пациентов и других видов потерь, рассматриваемых в концепции бережливого производства. Вместе с тем важным условием для оптимального перемещения пациентов является рациональная планировка зданий медицинской организации. С учетом того, что чаще всего медицинские организации располагаются в приспособленных зданиях, возрастает роль организации эффективной навигационной системы [7, 8]. Все медицинские организации продемонстрировали оптимальный уровень организации навигационной системы в медицинских организациях – время на принятия решения о дальнейшем направлении движения к пункту назначения в каждой точке ветвления маршрутов не превышало 30 секунд.

К обязанностям медицинских организаций относится предоставление информации гражданам о возможности получения медицинской помощи в рамках ПГГ и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, об осуществляемой медицинской деятельности и о медицинских работниках медицинских организаций, о правах и обязанностях граждан в сфере охраны здоровья и др. [9, 10]. Данная информация должна быть структурирована, размещаться в визуально доступном месте, без необходимости обращения за помощью к медицинским работникам. При оценке системы информирования только одна медицинская организация достигла целевого значения. В большинстве медицинских организаций на информационных стендах, стойках отсутствовала информация о противодействии коррупции, о страховых медицинских организациях, осуществляющих деятельность на территории Забайкальского края. Выполнение данного критерия не требует реализации сложных организационно-управленческих решений в медицинской организации, а предполагает своевременную актуализацию информации.

Оказание первичной врачебной медико-санитарной помощи в течение рабочей смены в плановой форме организовано по предварительной записи. При этом критерий Новой модели предусматривает, что на долю времени приемов врача по предварительной записи должно приходиться не менее 50%. Большинство исследуемых медицинских организаций не выполнили данный критерий, несмотря на наличие предварительной записи. Данный результат может свидетельствовать о наличии узких мест на разных этапах процесса организации оказания ПМСП. Причины проблем могут быть связаны как с процессом обращения пациента за первичной врачебной медико-санитарной помощью (на этапе формирования расписания, создания слотов для записи пациента на прием, на этапе обращения к врачу), так и с другими процессами: информирование пациентов, организация работы других подразделений и т. д.

Одним из критериев доступности ПМСП выступает соблюдение времени предварительной записи. В ЦРБ № 1 среди выбранных для наблюдения пациентов, имеющих предварительную запись на прием, ни один из пациентов не был принят по времени записи. Причиной невыполнения данного показателя является большой поток пациентов на прием без предварительной записи. Поводами обращений данных

пациентов в большинстве случаев явились получение информации, поиск результатов проведенных анализов, выписка рецептов и др. Устранение причин сложившейся ситуации требует принятия управленческих решений по трансформации ключевых процессов в медицинской организации.

Для повышения доступности ПМСП, в т. ч. соблюдения сроков оказания медицинской помощи в плановой и неотложной формах, на территории региона созданы различные каналы записи на прием в поликлинику: через Единый портал государственных услуг (далее – ЕГПУ), через региональный портал, через регистратуру медицинской организации, через инфомат медицинской организации, через колл-центр, по направлению медицинского работника [11]. Часть из представленных вариантов записи в поликлинику не предполагает непосредственное обращение пациента в медицинскую организацию, а позволяет осуществить запись дистанционно. В ЦРБ № 2 среди всех совершенных записей доля записей, совершенных при непосредственном обращении пациента или его законного представителя в регистратуру, составила 46%. В остальных медицинских организациях данные значения составили более 50%. Основным каналом записи для пациентов исследуемых медицинских организаций остается непосредственное обращение в регистратуру, что может быть связано с отсутствием свободных вакантных слотов для записи на ЕГПУ, региональном портале, отсутствие листа ожидания, колл-центра в поликлиниках.

Так как в исследовании участвовали медицинские организации и их структурные подразделения, оказывающие ПМСП детскому населению, критерий «количество визитов пациента в поликлинику для прохождения профилактического медицинского осмотра или первого этапа диспансеризации определенных групп взрослого населения» не оценивался.

Выводы. Внедрение Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, необходимо для настройки процессов, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи, ориентирования на ценности для пациента. Реализация Новой модели позволяет создать комфортную среду в медицинской организации для пациентов и сотрудников, разграничить потоки пациентов, эффективно организовать пространство, разработать и внедрить стандарты в процессы медицинской организации. По результатам исследования выявлено, что ни в одной из исследуемых медицинских организаций не были достигнуты все критерии первого уровня Новой модели. Сложившаяся ситуация требует принятия управленческих решений, направленных на трансформацию процессов при оказании медицинской помощи в поликлинике.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Андреева Е.В., Евстафьева Ю.В.

Анализ литературы по теме исследования – Андреева Е.В., Тасова З.Б.

Написание текста – Евстафьева Ю.В.

Редактирование – Андреева Е.В., Тасова З.Б.

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

Долевое участие каждого автора:

Андреева Е.В. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Евстафьева Ю.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Тасова З.Б. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Соответствие научной специальности

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.2.3 – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения

Список литературы:

1. Михно Н.В., Евстафьева Ю.В., Ходакова О.В. Идентификация рисков причинения вреда здоровью при оказании медицинской помощи на основании анализа обращений пациентов. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. 3. 642-663. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-642-663.
2. ЦНИИОИЗ: Доступность медицинской помощи на уровне первичного звена во многом формирует удовлетворённость людей здравоохранением в целом. URL: <https://mednet.ru/novosti/dostupnost-mediczinskoj-pomoshhi-na-urovne-pervichnogo-zvena-vo-mnogom-formiruet-udovletvoryonnost-lyudej-zdravooxraneniem-v-czelom> (Дата обращения: 20 сентября 2024).
3. Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxranenie/pervichka> (Дата обращения: 20 сентября 2024).
4. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 26.07.2017 г. протокол № 8). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> (Дата обращения: 20 сентября 2024).
5. Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В. Технологии бережливого производства в системе здравоохранения. Забайкальский медицинский вестник. Чита. 2022.1. 27–34. DOI: 10.52485/19986173_2022_1_27.
6. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (3-е издание с дополнениями и уточнениями). Методические рекомендации. Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В. [и др.] М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023, – 146 с. DOI: 10.15829/FPPMSP-NMMO2023. EDN WDYLXI» URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8_11.05.2023.pdf?1688539270 (Дата обращения: 20 сентября 2024).
7. Курмангулов А.А. Эффективная навигация в медицинских организациях. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2021. 352 с.
8. Мезенцева Т.А., Курмангулов А.А., Михайлова Д.О. Анализ работы медицинских организаций, оказывающих помощь детскому населению, в рамках создания Новой модели. Медицинская наука и образование Урала. 2024. Т.25. 1 (117). 79–85. DOI: 10.36361/18148999_2024_25_1_79.
9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». «КонсультантПлюс» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 20 сентября 2024).
10. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». «КонсультантПлюс» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289/ (Дата обращения: 20 сентября 2024).
11. Камкин Е.Г., Каракулина Е.В., Бакулин П.С. и соавт. Методические рекомендации «Организация записи на прием к врачу, в том числе через единый портал государственных и муниципальных услуг и единые региональные коллцентры (издание третье, переработанное и дополненное)». Москва, 2023. DOI: 10.21045/978-5-94116-133-1-2023.

References

1. Mikhno N.V., Evstafeva Yu.V., Khodakova O.V. Identification of the risks of harm to health in the provision of medical care based on the analysis of patient complaints. Sovremennye problemy zdravookhraneniya i

- meditsinskoy statistiki. 2022. 3. 642-663. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-642-663 (In Russian).
2. Central Research Institute: The availability of medical care at the primary level largely shapes people's satisfaction with healthcare in general. URL: <https://mednet.ru/novosti/dostupnost-mediczinskoj-pomoshhi-na-urovne-pervichnogo-zvena-vo-mnogom-formiruet-udovletvoryonnost-lyudej-zdravooxraneniem-v-czelom> (Accessed September 20, 2024) (In Russian).
 3. Passport of the federal project "Development of the primary health care system". URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxranenie/pervichka> (Accessed September 20, 2024) (In Russian).
 4. Passport of the priority project "Creation of a new model of a medical organization providing primary health care" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and Priority Projects dated 07/26/2017 Protocol No. 8). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635156/> (Accessed September 20, 2024) (In Russian).
 5. Bobrovich V.V., Evstafeva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V. Lean manufacturing technologies in the healthcare system. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. Chita. 2022. 1. 27-34. DOI: 10.52485/19986173_2022_1_27 (In Russian).
 6. A new model of a medical organization providing primary health care (3rd edition with additions and clarifications). Methodological recommendations. Karakulina E.V., Vvedensky G.G., Khodyreva I.N., Kroshka D.V. [et al.] M.: Federal State Budgetary Institution "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2023, – 146 p. DOI: 10.15829/FPPMSP-NMMO2023. EDN WDYLXI" URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/352/original/%D0%9C%D0%A0_%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8_11.05.2023.pdf?1688539270 (Accessed September 20, 2024) (In Russian).
 7. Kurmangulov A.A. Effective navigation in medical organizations. Tyumen: RIC "Ivex", 2021. 352 p. (In Russian)
 8. Mezentsева T.A., Kurmangulov A.A., Mikhaylova D.O. Analysis of the work of medical organizations providing assistance to the child population in the framework of creating a New model. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2024. T.25. 1 (117). 79–85. DOI: 10.36361/18148999_2024_25_1_79 (In Russian).
 9. Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 "On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation". "ConsultantPlus" URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Accessed September 20, 2024).
 10. Federal Law No. 326-FZ dated 11/29/2010 "On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation". "ConsultantPlus" URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289/ (Date of reference: September 20, 2024) (In Russian).
 11. Kamkin E.G., Karakulina E.V., Bakulin P.S. et al. Methodological recommendations "Organization of an appointment with a doctor, including through the unified portal of state and municipal services and unified regional call centers (third edition, revised and supplemented)". Moscow, 2023. DOI: 10.21045/978-5-94116-133-1-2023 (In Russian).

Информация об авторах:

1. **Андреева Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии; e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. **Евстафьева Юлия Валерьевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения, e-mail: yuliya_evstafeva@bk.ru; ORCID ID: 0000-0001-9003-6207, Author ID: 863717, SPIN-код: 2296-4948.
3. **Тасова Зульфия Байтуяковна**, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: ztasova@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2698-0871, Author ID: 619643, SPIN-код: 3819-3340.

Author information:

1. **Andreeva E.V.**, Candidate of Medical Sciences, associate professor, docent of the Department of polyclinic Pediatrics, e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. **Evstafeva Y.V.**, Candidate of Medical Sciences, associate professor, Head of the Department of healthcare and public health and health economics, e-mail: yuliya_evstafeva@bk.ru; ORCID ID: 0000-0001-9003-6207, Author ID: 863717, SPIN-код: 2296-4948.
3. **Tasova Z.B.**, Candidate of Medical Sciences, associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare, e-mail: ztasova@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2698-0871, Author ID: 619643, SPIN-код: 3819-3340.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П., Себаочжай А.В.
**СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ХЕЛПЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО
МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького 39а

Аннотация. Цель – изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в опухолевом микроокружении у больных раком толстой кишки.

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии определено относительное содержание Т-хелперов опухолевого микроокружения, субпопуляционный состав Т-хелперов, а также экспрессия CD4-позитивными клетками ко-ингибирующих белков (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных колоректальным раком III стадии. Контрольную группу составили 75 пациентов, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний.

Результаты. У пациентов с колоректальным раком (КРР) в опухолевом микроокружении в 1,4 раза увеличивается относительное содержание Т-хелперов, в 1,8 раза снижается доля наивных клеток ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$), возрастает относительное содержание Т-хелперов центральной памяти ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$), снижается количество CD4-позитивных клеток эффекторной памяти ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) и терминально-дифференцированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$). У больных с КРР на поверхности $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов в микроокружении опухоли в 4,1 раза возрастает экспрессия CD57, в 5,5 раза – ко-ингибирующей молекулы CTLA-4 и в 1,8 раза – белка PD-1.

Заключение. У больных с КРР в микроокружении опухоли изменяется субпопуляционный состав Т-хелперов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и наиболее дифференцированных эффекторных клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной памяти.

Ключевые слова: колоректальный рак, опухолевое микроокружение, клеточный иммунитет, Т-хелперы

Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P., Sebaochzhay A.V.
**SUBPOPULATION COMPOSITION OF T-HELPER CELLS IN THE TUMOR
MICROENVIRONMENT IN COLON CANCER**
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Objective – to study the subpopulation composition of T-helpers in the tumor microenvironment of patients with colon cancer.

Materials and methods. The relative content of T-helpers in the tumor microenvironment, the subpopulation composition of T-helpers, and the expression of co-inhibitory proteins (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD4-positive cells were determined by flow cytometry in 105 patients with stage III colorectal cancer. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

Results. In patients with colorectal cancer (CRC), the relative content of T-helpers in the tumor microenvironment increases by 1.4, the proportion of naive cells ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$) decreases by 1.8 times, the relative content of central memory T-helpers ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$) increases, the number of CD4-positive effector memory cells ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) and terminally differentiated T-helpers ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) decreases. In patients with CRC, on the surface of $CD3^+CD4^+$ lymphocytes in the tumor microenvironment, the expression of CD57 increases by 4.1 times, the co-inhibitory molecule CTLA-4 by 5.5 times, and the PD-1 protein by 1.8 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the subpopulation composition of T-helpers in the tumor

microenvironment changes, which is expressed in a decrease in the proportion of naive cells and the most differentiated effector cells with a simultaneous increase in the percentage of central memory cells.

Keywords: colorectal cancer, tumor microenvironment, cellular immunity, T-helpers

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре онкологических заболеваний. Несмотря на то, что в настоящее время существуют современные методы комплексного лечения, включающие хирургический, химио- и иммунотерапию, показатели пятилетней выживаемости при КРР сохраняются на низком уровне [1]. Методы иммунотерапии, основанные на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), внесли существенный вклад в лечение некоторых видов рака, таких как меланома и немелкоклеточный рак легких [2]. Между тем, подавляющее большинство случаев КРР представляют собой опухоли с низким уровнем инфильтрирующих иммунных клеток, при которых иммунотерапия пока не имеет значимой клинической пользы.

В настоящее время при КРР достаточно полно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения. Показано, что они могут истощаться, входить в состояние гипореактивности или становиться дисфункциональными и экспрессировать высокие уровни молекул иммунных контрольных точек [3]. Ранее нами было установлено, что в опухолевой ткани и крови увеличивается концентрация растворимой формы ингибирующих молекул (LAG-3, TIM-3, CTLA-4), а также их лигандов, что свидетельствует об участии последних в патогенезе КРР [4, 5]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках. В настоящее время недостаточно изучены CD4-позитивные Т-клетки опухолевого микроокружения при КРР, а также экспрессия на их поверхности ко-ингибирующих белков. Данные исследования необходимы для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака.

Целью нашей работы явилось изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в опухолевом микроокружении у больных раком толстой кишки.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 105 больных колоректальным раком III стадии, из них у 93 (88,6%) имел место рак ободочной кишки, у 12 (11,4%) – прямой кишки. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химио- или лучевую терапию; аутоиммунные, инфекционные заболевания; болезнь Крона, язвенный колит. У 3 (2,9%) пациентов наблюдалась IIIA стадия, у 63 (60,0%) – IIIB, у 39 (37,1%) – IIIC стадия. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. По степени дифференцировки злокачественного новообразования больные распределились следующим образом: в 8 случаях (7,6%) имела место высокодифференцированная опухоль (G1); в 88 случаях (83,8%) – умереннодифференцированная (G2); в 9 случаях (8,6%) – низкодифференцированная (G3).

Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний (колостомы, дивертикулярная болезнь, врожденная аномалия развития).

Фрагменты опухолевой ткани, полученной во время оперативного вмешательства, гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi BiotecGmbH, Германия). Все исследования проводились в течение 6 часов после забора материала.

Исследование основных популяций лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов осуществляли методом проточной цитометрии. Для этого использовали антитела против CD45 (клон J33); CD3 (клон UCNT1); CD4 (клон 13B8.2); CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9) и CCR7 (клон G043H7). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [6]. Протоколы окрашивания выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Суспензию выделанных клеток в объеме 100 мкл окрашивали вышеуказанными антителами при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте. После окрашивания антителами эритроциты лизировали, промывали дважды стерильным PBS с использованием реактивов Beckman Coulter, США. Далее все образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Из каждого образца собирали не менее 50 000 клеток

CD3+ для оценки иммунных клеток. Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США).

На Т-хелперах оценивали уровень поверхностных CD57 (клон NC1), CD152 (CTLA-4) (клон BNI3), CD279 (PD-1) (клон EH12.2H7) и CD366 (Tim-3) (клон A18087E).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Попарное сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков, отличное от нормального [7]. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Результаты и их обсуждение. У больных колоректальным раком происходят структурные изменения клеточного состава лимфоцитов в опухоли, что выражается в увеличении в 1,2 раза общего количества лимфоцитов в опухолевой ткани по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), снижении количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) ($p < 0,05$) и увеличении в 1,4 раза относительного содержания CD4-позитивных клеток (31,4 [23,8; 43,7] – в контроле и 44,4 [23,8; 43,7] – у больных с КРР) ($p < 0,001$) (табл. 1). Далее мы проводили анализ субпопуляций Т-хелперов опухолевого микроокружения в зависимости от их уровня дифференцировки. По мере дифференцировки CD4-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики. Так, в ткани опухоли при КРР происходит уменьшение количества наивных Т-хелперов (CD4⁺Naive, CD197⁺CD45RA⁺) в 1,8 раза по отношению к контрольной группе ($p = 0,002$). Одновременно с этим возрастает относительное содержание CD4 позитивных лимфоцитов центральной памяти (CD4⁺CM (CD197⁺CD45RA⁻) с 30,6 [20,8; 47,8] в контроле до 47,9 [32,9; 61,8] у больных с КРР ($p < 0,001$). Следует отметить, что в опухолевом микроокружении при раке толстой кишки происходит снижение количества более зрелых форм Т-хелперов. Так, относительное содержание клеток эффекторной памяти (CD197⁻CD45RA⁻) уменьшается в 1,3 раза ($p < 0,005$), а терминально-дифференцированных Т-клеток (CD197⁻CD45RA⁺) – в 1,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). У больных с КРР увеличивается в 4,1 раза относительное содержание в опухолевой ткани CD4-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57 (14,2 [6,8; 25,3] – в основной группе и 3,2 [1,7; 4,6] – в контрольной группе).

Таблица 1

Т-хелперы опухолевого микроокружения при колоректальном раке

Субпопуляции Т-лимфоцитов, %	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна-Уитни	Значение p
Лимфоциты	21,72	26,89	32,64	22,1	32,44	42,89	2968,5	0,005
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	63,2	76,85	85,54	55,69	67,07	81,41	2263,5	0,006
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	23,82	31,4	43,67	35,4	44,41	57,96	1952	<0,001
CD4 ⁺ Naive (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	6,89	14,37	20,69	5,81	8,03	13,07	2872,5	0,002
CD4 ⁺ CM (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁺)	20,77	30,62	47,77	32,99	47,92	61,8	2086,5	<0,001
CD4 ⁺ EM (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁻)	25,94	40,73	62,42	19,34	32,56	51,21	2971	0,005
CD4 ⁺ TEMRA (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁻)	4,73	7,97	10,67	2,31	4,55	6,42	1875	<0,001
CD4 ⁺ CD57 ⁺	1,67	3,42	4,55	6,81	14,18	25,25	811	<0,001

Примечание: U – критерий Манна-Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы.

Наши наблюдения показали, что у больных КРР среди изученных ко-ингибирующих молекул, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования Т-хелперов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 2). Так, у больных раком толстой кишки в опухолевой ткани 29,6% [19,1; 46,3] CD3⁺CD4⁺лимфоцитов экспрессировали на своей поверхности CTLA-4, что превышало данный показатель контрольной

группы (5,4% [3,09; 9,05]) в 5,5 раза ($p < 0,001$). Одновременно с этим в 1,8 раза увеличивалась экспрессия PD-1 на Т-хелперах опухолевого микроокружения ($p < 0,001$). Достоверных различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки TIM-3 CD4-позитивными клетками в опухолевой ткани у больных КРР и пациентов контрольной группы не обнаружено ($p = 0,231$) (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия иммунных контрольных точек Т-хелперами опухолевого микроокружения при колоректальном раке

Субпопуляции	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна-Уитни	Значение p
Т-лимфоцитов, %								
CD4 ⁺ CTLA-4 ⁺	3,09	5,39	9,05	19,13	29,59	46,29	41,5	<0,001
CD4 ⁺ PD-1 ⁺	20,2	30,08	36,55	41,52	53,21	72,26	744,5	<0,001
CD4 ⁺ TIM-3 ⁺	10,73	19,62	25,71	12,55	19,76	29,42	3524,5	0,231

Примечание: U – критерий Манна–Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы.

Наши исследования показали, что у больных колоректальным раком происходят изменения клеточного состава лимфоцитов в опухоли, что выражается в увеличении общего количества лимфоцитов в опухолевой ткани, снижении числа Т-лимфоцитов и увеличении относительного содержания CD4-позитивных клеток. При изучении субпопуляций Т-хелперов в первичном очаге опухолевого роста нами установлено, что при КРР происходит уменьшение доли наивных клеток. Последние представляют собой популяцию клеток, не прошедших этап антиген-зависимой дифференцировки. Особенностью наивных Т-хелперов является экспрессия на своей поверхности CD45RA, CD62L и CD197 (или CCR7), способствующих миграции этих клеток в лимфатические узлы. На поверхности наивных клеток зарегистрирована высокая экспрессия ко-стимулирующих белков, в частности CD28 [8]. Данный тип клеток синтезирует интерлейкин-2.

Одновременно с уменьшением количества наивных клеток нами зарегистрировано увеличение относительного содержания Т-хелперов центральной памяти. Следует отметить, что по мере дифференцировки CD4-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики [9]. Т-клетки центральной памяти (CM) экспрессируют CD45R0, CD62L, CD27, CD28. Данные клетки прошли антигензависимую дифференцировку и они обладают способностью длительно циркулировать в организме [10, 11].

Более того, результаты наших исследований показали, что в очаге злокачественного роста при КРР уменьшается относительное содержание зрелых форм Т-хелперов (эффекторной памяти; терминально-дифференцированные Т-клетки и Т-хелперы, экспрессирующие CD57).

Т-клетки эффекторной памяти (ЕМ) имеют фенотип CD45RA-CD45R0⁺CD62L-CCR7⁻. По сравнению с клетками CM, данный тип лимфоцитов секретирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет. Т-хелперы ЕМ являются основными продуцентами IFN γ и IL-4. Важнейшим отличием Т-хелперов ЕМ является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [12]. Терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA) (CD45RA⁺CD45R0-CD62L-CCR7⁻) являются финальной стадией созревания Т-лимфоцитов. Они обладают низкой пролиферативной активностью, но в то же время обладают повышенной способностью к синтезу ряда эффекторных молекул, определяющих силу противоопухолевого иммунного ответа [11, 13].

До настоящего времени недостаточно изучены Т-хелперы опухолевого микроокружения, экспрессирующие CD57, в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов. Нами получены интересные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на данных клетках. Роль CD4⁺CD57⁺ лимфоцитов в патогенезе колоректального рака требует дальнейшего изучения. Между тем уже в настоящее время известно, что Т-клетки CD57⁺PD-1⁺CD4 являются полифункциональными, продуцируя как IFN- γ , так и TNF- α . Кроме того, все Т-клетки CD57⁺ CD4 экспрессировали высокие

уровни гранзима В по сравнению с Т-клетками CD57 – CD4 [13].

Нами изучена экспрессия трех ко-ингибирующих белков на Т-хелперах опухолевого микроокружения. Установлено, что у больных КРР наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования Т-хелперов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4), а также PD-1. При этом достоверных различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки TIM-3 CD4-позитивными клетками у данной категории пациентов не обнаружено. Полученные результаты имеют важное практическое значение при планировании таргетной иммунотерапии больных с КРР, основанной на использовании моноклональных антител к указанным ко-ингибирующим белкам.

Выводы:

1. В первичном очаге опухолевого роста при КРР изменяется субпопуляционный состав Т-хелперов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и наиболее дифференцированных эффекторных клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной памяти. У больных с КРР увеличивается в 4,1 раза относительное содержание в опухолевой ткани Т-хелперов, экспрессирующих CD57.

2. У больных КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и PD-1) на Т-хелперах опухолевого микроокружения.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Крюкова В.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи);

Цепелев В.Л. – 30% (написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи);

Терешков П.П. – 20% (сбор данных; анализ и интерпретация данных);

Себаочжай А.В. – 10% (сбор данных; анализ литературы по теме исследования).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021. 71 (3). 209–249.
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020. 5(1). 1–30. DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.
3. Zheng Z., Wieder T., Mauere B., Schäfer L., Kesselring R. et al. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2023. 24 (14). 11673. <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>.
4. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень ко-ингибирующих иммунных контрольных точек в ткани опухоли у пациентов с новообразованиями толстой кишки. Молекулярная медицина. 2023. 21 (1). 56–60.
5. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Концентрация ко-ингибирующих иммунных контрольных точек и их лигандов в крови у пациентов с опухолью толстой кишки. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023. 67 (1). 56–62.
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кроби́нец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной

цитометрии. Медицинская иммунология. 2015.17 (6). 525–538.

7. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 1. 140–150.
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2021. 13 (9). 037879.
9. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2021. 17 (11). 10–14.
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. Central European Journal of Immunology. 2018. 43 (2). 194–203.
11. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2014. 8 (17). 4. 947–964.
12. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska, A. Et al. Effector memory T cells and CD45RO⁺ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph nodes in lung cancer patients. Frontiers in Immunology. 2022. 13. 864497.
13. Espinosa F., Herr G., Tarp S. et al. CD57⁺CD4 T Cells underlie belatacept-resistant allograft rejection. American Journal of Transplantation. 2016. 16 (4). 1102–1112.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021. 71 (3). 209–249.
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020. 5 (1). 1–30. DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.
3. Zheng Z., Wieder T., Mauere B., Schäfer L., Kesselring R. et al. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2023. 24 (14). 11673. <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>.
4. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms. Molecular Medicine. 2023. 21 (1). 56–60.
5. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Concentration of co-inhibitory immune checkpoints and their ligands in the blood of patients with colon tumor. Pathological physiology and experimental therapy. 2023. 67 (1). 56–62.
6. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Determination of the main subpopulations of cytotoxic T-lymphocytes by multicolor flow cytometry. Medical Immunology. 2015.17 (6). 525–538.
7. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. Transbaikal Medical Bulletin. 2020. 1. 140–150.
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2021. 13 (9). 037879.
9. Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Danilova A.B. et al. Prognostic and predictive value of memory T cells in peripheral blood in patients with inoperable or metastatic melanoma. Effective pharmacotherapy. 2021. 17 (11). 10–14.
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. Central European Journal of Immunology. 2018. 43 (2). 194–203.
11. Kudryavtsev I.V. Memory T-cells: main populations and differentiation stages. Russian Journal of Immunology. 2014. 8 (17). 4. 947–964.
12. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska, A. Et al. Effector memory T cells and CD45RO⁺ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph nodes in lung cancer patients. Frontiers in Immunology. 2022. 13. 864497.

13. Espinosa F., Herr G., Tarp S. et al. CD57⁺CD4 T Cells underlie belatacept-resistant allograft rejection. American Journal of Transplantation. 2016. 16 (4). 1102–1112.

Сведения об авторах:

1. **Крюкова Виктория Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: oigen72@yandex.ru, Author ID РИНЦ: 357867, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
2. **Цепелев Виктор Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, Author ID РИНЦ: 469488, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.
3. **Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499.
4. **Себаочжай Алина Вадимовна**, студентка 6 курса лечебного факультета, e-mail: 27101978elena@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2357-1241.

Corresponding authors:

1. **Kryukova V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, e-mail: oigen72@yandex.ru, Author ID РИНЦ: 357867, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
2. **Tsepelev V.L.**, Doctor of Medical Science, Professor, The head of Hospital Surgery department with a Course in Pediatric Surgery, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, Author ID РИНЦ: 469488, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.
3. **Tereshkov P.P.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499.
4. **Sebaochzhay A.V.**, 6th year student of the medical faculty, e-mail: 27101978elena@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2357-1241.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Уткин Н.Н., Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачев С.В.

О НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ДЕФЕКТАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, 664049, Россия, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100

Актуальность. В настоящее время опубликовано достаточное количество работ, посвященных изучению различных факторов, влияющих на исход заболевания. Значимость этих предикторов при новой коронавирусной инфекции варьирует в зависимости от различных антропологических факторов, включающих региональные, возрастные, гендерные и медицинские особенности.

Цель: оценить значимость дефектов проведения интенсивной терапии пациентам с новой коронавирусной инфекцией, представленных на основании заключений экспертов, и выяснить их влияние на исход заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 93 карт стационарного больного с основным диагнозом «Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, ОРДС». Был применён метод простой слепой выборки историй болезни пациентов, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с 1.04.2021 по 31.10.2021. Анализ мощности показал, что для выявления значимых различий между группами выживших и умерших (мощность 95% и $\alpha = 0,05$) достаточен минимальный объём выборки из групп по 15 пациентов. Представленное исследование выполнено в форме когортного ретроспективного одноцентрового исследования со стратификацией на группы по признаку: выжившие и умершие. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 и MedCalc. Использовались следующие методы статистического анализа: метод отношения шансов, анализ выживаемости Каплана-Мейера, лог-ранговый критерий, ROC-анализ.

Результаты. В исследовании не выявлено влияния на сроки наступления летального исхода площади поражения легочной ткани при поступлении. Выявлены наиболее значимые дефекты интенсивной терапии, влияющие на шанс наступления летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Несвоевременное исследование ряда лабораторных показателей приводит к позднему назначению необходимой корригирующей терапии. Шанс наступления неблагоприятного исхода увеличивается при позднем исследовании уровня ферритина, д-димера и прокальцитонина. В ходе проведенного ROC-анализа доказано, что на повышенную летальность влияют: нерациональная и несвоевременная антибактериальная терапия – AUC равна 0,7 при чувствительности метода в 45,83% и специфичности 94,2%, а также несвоевременное проведение таргетной терапии, AUC составила 0,967, при чувствительности в 100% и специфичности в 92,75%.

Заключение. На развитие неблагоприятного исхода при проведении интенсивной терапии влияют такие факторы, как несвоевременное назначение пациентам с COVID-19 таргетной и антибактериальной терапии и не вовремя проведенные диагностические мероприятия, что происходило вследствие неполного материально-технического оснащения медицинских организаций.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, отделение реанимации и интенсивной терапии, ошибки диагностики и интенсивной терапии, реанимационная летальность

Utkin N.N., Gorbachev V.I., Netesin E.S., Gorbachev S.V.

ON THE MOST SIGNIFICANT DEFECTS IN INTENSIVE CARE FOR PATIENTS WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 BASED ON AN EXPERT ASSESSMENT*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,**100, mikrorayon Jubilejnyj, Irkutsk, Russia, 664049*

Background. *There are now a sufficient number of published papers devoted to the study of various factors influencing the outcome of the disease. The significance of these predictors in the new coronavirus infection varies depending on various anthropological factors: including regional, age, gender and medical characteristics.*

The objective. *To assess the significance of defects in the provision of intensive care to patients with a new coronavirus infection, presented on the basis of expert opinions, and to determine their impact on the outcome of the disease.*

Materials and methods. *An analysis of 93 inpatient records with the primary diagnosis of "Community-acquired bilateral polysegmental viral pneumonia, ARDS" was conducted. A simple blind sampling method was used of the medical records of patients who were treated in the intensive care unit from 01.04.2021 to 31.10.2021. A power analysis showed that a minimum sample size of 15 patients per group is sufficient to detect significant differences between the groups of survivors and deceased (power 95% and $\alpha = 0.05$). The presented study was carried out as a cohort retrospective single-center study stratified into groups by the following criterion: survivors and deceased. Statistical data processing was performed using STATISTICA 10.0 and MedCalc programs. The following statistical analysis methods were used: odds ratio method, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test, ROC analysis.*

Results. *The study did not reveal any effect on the timing of death of the area of lung tissue damage upon admission. The most significant defects of intensive care affecting the chance of death in patients with a new coronavirus infection were identified. Untimely testing of a number of laboratory parameters leads to late administration of the necessary corrective therapy. The chance of an unfavorable outcome increases with a late test for ferritin, d-dimer, and procalcitonin levels. The ROC analysis showed that increased mortality is affected by: irrational and untimely antibacterial therapy – AUC equal to 0,7 with a sensitivity of 45,83% and a specificity of 94,2%, as well as untimely targeted therapy, AUC was 0.967, with a sensitivity of 100% and a specificity of 92,75%.*

Conclusion. *The development of an unfavorable outcome during intensive care is influenced by factors such as the untimely prescription of targeted and antibacterial therapy to patients with COVID-19 and untimely diagnostic measures, which occurred due to the incomplete material and technical equipment of medical organizations.*

Keywords: *new coronavirus infection, intensive care unit, diagnostic and intensive care errors, resuscitation mortality*

На сегодняшний день существует множество факторов, влияющих на вероятность фатального исхода у пациентов, страдающих от COVID-19. К числу таких факторов относятся различные сопутствующие заболевания, среди которых наиболее распространены ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Эти состояния значительно увеличивают шанс тяжелого течения болезни и могут влиять на исход лечения [1, 2]. В данной работе мы решили не углубляться в изучение влияния этих заболеваний на исход COVID-19, так как тема уже достаточно хорошо освещена в научной литературе. Полученные нами результаты по изучению влияния коморбидных заболеваний на исход существенно не отличались от ранее опубликованных данных. Вместе с тем актуальной остается проблема качества оказания медицинской помощи в условиях пандемии. На сегодняшний день практически отсутствуют исследования, посвященные выявлению дефектов в медицинском обслуживании пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией. В 2023 году нами было проведено исследование, в котором было проанализировано 60 экспертных заключений о качестве медицинского обслуживания пациентов с COVID-19. Это исследование стало важным шагом в понимании существующих проблем и недостатков в работе медицинских организаций. Кроме этого, для более глубокого анализа ситуации был проведен анонимный опрос среди 92 врачей – анестезиологов-

реаниматологов. Целью этого опроса было выявление основных причин, приводящих к дефектам оказания медицинской помощи, в частности проведения интенсивной терапии. Нами было выявлено, что многие медицинские работники сталкиваются с дефицитом ресурсов, недостатком информации и отсутствием четкости в рекомендуемых методах лечения, что, безусловно, сказывается на качестве помощи [3]. Следует отметить, что до настоящего времени не предложено четкого алгоритма для оценки качества медицинской помощи при COVID-19. В связи с этим эксперты страховых компаний вынуждены самостоятельно выявлять недостатки в оказании помощи, полагаясь на временные методические рекомендации и собственный опыт [4]. Это создает риск субъективности в оценке качества, что может привести к недоразумениям и конфликтам между медицинскими работниками и страховыми организациями. В рамках нашего исследования мы решили совместно с экспертами страховых компаний проанализировать истории болезни пациентов, чтобы выявить наиболее значимые дефекты оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией.

Цель работы: оценить значимость дефектов проведения интенсивной терапии пациентам с новой коронавирусной инфекцией, представленных на основании заключений экспертов, и выяснить их влияние на исход заболевания.

Материалы и методы.

Проведен анализ 93 карт стационарного больного с основным диагнозом «Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, ОРДС». Был применён метод простой слепой выборки историй болезни пациентов, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с 1.04.2021 по 31.10.2021. Анализ мощности показал, что для выявления значимых различий между группами выживших и умерших (мощность 95% и $\alpha = 0,05$) достаточен минимальный объём выборки из групп по 15 пациентов. Представленное исследование выполнено в форме когортного ретроспективного одноцентрового исследования со стратификацией на группы по признаку: выжившие и умершие. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 и MedCalc. Использовались следующие методы статистического анализа: метод отношения шансов, анализ выживаемости Каплана-Мейера, лог-ранговый критерий, ROC-анализ.

Стоит отметить, что в ходе предыдущего исследования мы уже определили лидирующую тройку недостатков в оказании медицинской помощи. К ним отнеслись дефекты, связанные с несвоевременным назначением лабораторного мониторинга, указанные дефекты встречались в 80% случаев, далее – дефекты, связанные с необоснованным назначением лекарственных препаратов, преимущественно антибактериальных, и встречались они в 58% случаях, и на третьем месте оказались дефекты, связанные с нарушением этапности респираторной терапии, преимущественно связанные с поздним переводом на ИВЛ, встречались в 40% случаях [3].

С помощью метода отношения шансов выявлено, что из лабораторного мониторинга наиболее значимые дефекты в оказании медицинской помощи – это несвоевременное назначение таких лабораторных – показателей, как анализ на уровень ферритина, д-димера и прокальцитонина. Нижняя граница доверительного интервала во всех трёх случаях была более одного. Из дефектов назначения лекарственных препаратов были выявлены дефекты при назначении антибактериальных препаратов и дефекты, связанные с несвоевременным началом антицитокиновой терапии. При исследовании нижняя граница доверительного интервала также была более единицы.

Что же касается дефектов респираторной терапии, на которые указывали эксперты, нами не было выявлено значимых нарушений в проведении интенсивной терапии. Возможно, это связано с тем, что, несмотря на все имевшиеся на тот период времени трудности, система здравоохранения страны смогла найти способ обеспечить медицинские организации, в которых проводилось лечение данного контингента пациентов, достаточным количеством аппаратов для искусственной вентиляции лёгких и провести соответствующую подготовку специалистов [4].

Прежде чем приступить к обзору основного материала, нужно сказать о том, что нами не выявлено влияния на сроки наступления летального исхода процента поражения легочной ткани при поступлении (рис. 1).

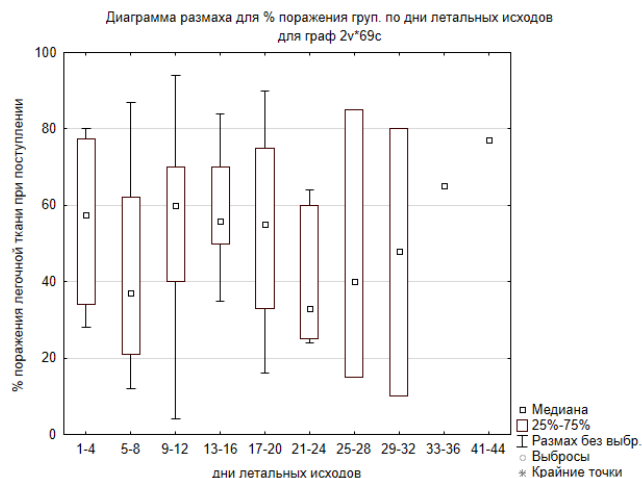


Рис. 1. Соотношение сроков наступления летального исхода и процента поражения легочной ткани при поступлении

Далее с помощью метода оценки функции выживаемости Каплана-Мейера и Лог-ранк теста были определены сроки жизни при наличии или отсутствии того или иного дефекта назначения и выполнения ряда лабораторных исследований (рис. 2, 3, 4).

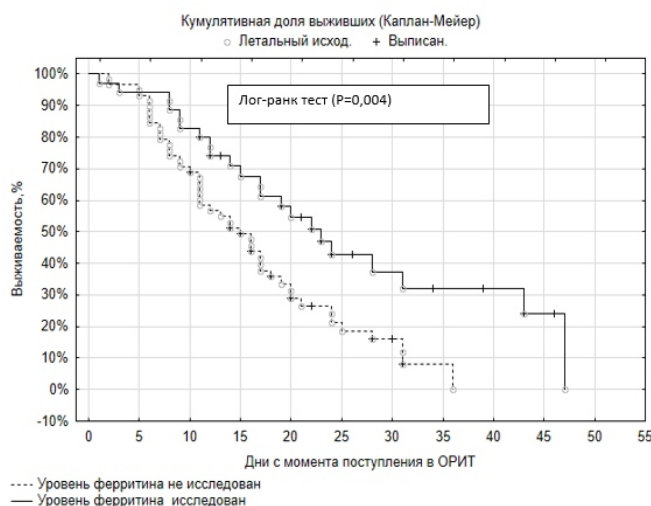


Рис. 2. Выживаемость пациентов при своевременном либо несвоевременном выполнении исследования уровня ферритина

Так, максимальная продолжительность жизни в группе, где своевременно был определен уровень ферритина, составила 47 дней, а в группе, где не было проведено своевременное обследование и проведено необходимое лечение, максимальная продолжительность жизни составила 36 дней.

Если рассматривать своевременное исследование Д-димера, то мы видим похожую картину. Однако в группе с несвоевременным исследованием Д-димера максимальная продолжительность жизни была 31 день.

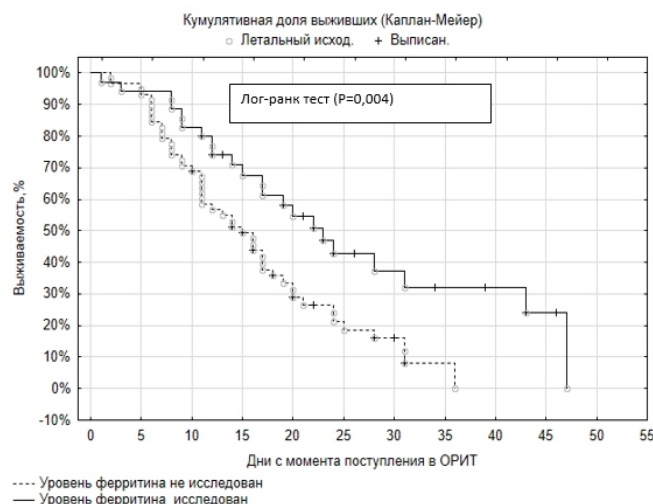


Рис. 3. Выживаемость пациентов при своевременном либо несвоевременном выполнении исследования уровня Д-димера

Аналогичная картина наблюдалась и при исследовании прокальцитонина. Максимальная продолжительность жизни, где он был несвоевременно назначен, составила 36 дней, в отличие группы, где он был выполнен своевременно, и этот показатель был равен 47 дням.



Рисунок 4. Выживаемость пациентов при своевременном либо несвоевременном выполнении исследования уровня прокальцитонина

Безусловно, на выживаемость пациентов самостоятельно вовремя не проведенный лабораторный мониторинг не влияет, а лишь приводит к отсрочке лечения, данная теория также подтверждается с помощью ROC-анализа (рис. 5).

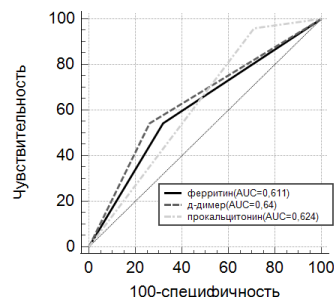


Рис. 5. ROC-анализ. Опосредованное влияние несвоевременного назначения лабораторного мониторинга на возникновение летального исхода

При оценке влияния своевременности исследования уровня ферритина площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,611, чувствительность метода составила 54,17%, специфичность – 68,12%; Д-димера – AUC = 0,64, чувствительность – 54,17%, специфичность – 73,91%, прокальцитона – AUC = 0,624, чувствительность – 95,83%, специфичность – 28,99%.

Критерием значимости адекватной антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являлся анализ 48-дневной выживаемости. Для этого, так же, как и при предыдущем анализе, использовались аналогичные методы статистики. Полученные результаты продемонстрировали достоверно более высокую выживаемость в группе получавших адекватную антибактериальную терапию – 69% по сравнению с группой не получавших таковую. Так, в группе не получавших таковую терапию выживаемость уже на 48 день стремилась к нулю ($p < 0,001$) (рис. 6).

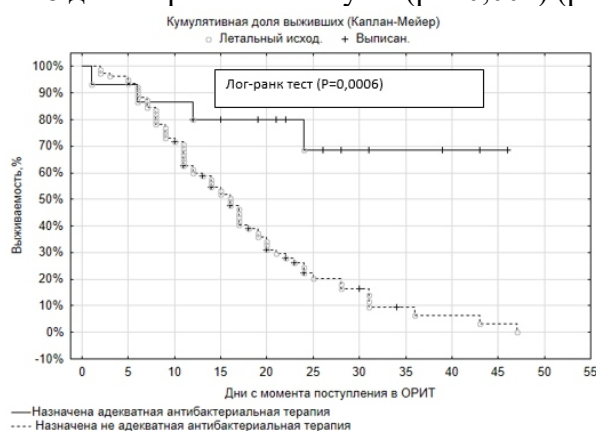


Рис. 6. Сроки жизни пациентов при назначении своевременной и адекватной антибактериальной терапии

Критерием значимости назначения таргетной терапии в палате ОРИТ являлся анализ 48-дневной выживаемости. Полученные результаты продемонстрировали достоверно более высокую выживаемость в группе получивших таргетную терапию, которая составила 81% по сравнению с группой не получивших таковую, в которой выживаемость уже на 48 день стремилась к нулю ($p < 0,001$) (рис. 7).

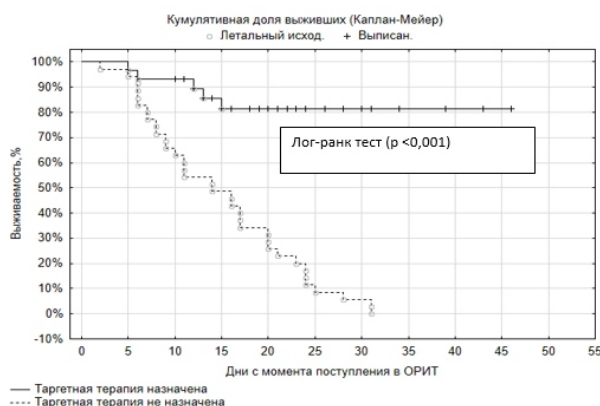


Рис. 7 Сроки жизни пациентов при назначении либо неназначении таргетной терапии

В ходе дополнительно проведенного ROC-анализа также подтверждено, что на повышенную летальность влияют: нерациональная и несвоевременная антибактериальная терапия: площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,7, чувствительность метода – 45,83%, специфичность – 94,2% и не проведение таргетной терапии AUC – 0,967, при чувствительности в 100% и специфичности в 92,75% (Рис. 8).

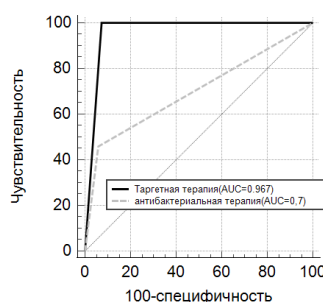


Рис. 8. ROC-анализ. Влияние неадекватной антибактериальной терапии и не вовремя назначенной таргетной терапии на развитие летального исхода

Обсуждение.

В ходе проведения двух последовательных исследований мы установили, что на возникновение неблагоприятных исходов в значительной степени повлияла как недостаточная оснащенность медицинских учреждений «медицинскими ресурсами», так и недостаточный уровень знаний врачами временных методических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Данная теория подтверждается в ранее проведенных исследованиях, в которых говорится, что на летальный исход влияют: несвоевременное и позднее бактериологическое исследование мокроты, позднее начало антибактериальной терапии (более восьми часов после поступления пациента в стационар), неправильный подбор либо неверная комбинация антибактериальных препаратов, а также несвоевременное проведение антицитокиновой терапии [5–8].

Заключение.

В завершение хотелось бы отметить, что на сегодняшний момент практически отсутствует контакт между врачами медицинских организаций и экспертами – специалистами страховых компаний, что приводит к увеличению штрафных санкций, применяемым к медицинским организациям. Эксперты зачастую не принимают во внимание возможности различных медицинских организаций, что извращает представление об истинных причинах некачественного оказания медицинской помощи.

Данное исследование проводилось на базе одного «ковидного» госпиталя, в котором работали авторы, и представляем наше аналитическое осмысление причин, увеличивавших реанимационную летальность пациентов.

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.

Нетесин Е.С., Горбачев В.И. – концепция и дизайн исследования.

Уткин Н.Н. – анализ литературы по теме исследования.

Уткин Н.Н., Горбачев С.В. – написание текста.

Нетесин Е.С., Горбачев В.И. – редактирование.

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

Долевое участие каждого автора:

Уткин Н.Н. – 40%,

Горбачев В.И. – 30%,

Нетесин Е.С. – 15%,

Горбачев С.В. – 15%.

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Цяо Ши., Сяои Чжан., Фан Цзян., Сюаньчжэ Чжан., Нин Ху., Чибу Биму., Цзяруй Фэн., Су Янь., Юнджун Гуань., Дунсюэ Сюй., Гуанчжэнь Хэ., Чэнь Чэнь., Синчэн Сюн., Лэй Лю., Ханджун Ли., Цзин Тао., Чжиён Пэн., Вэйсин Ван Клинические характеристики и факторы риска смертности пациентов с COVID-19 и диабетом в Ухане, Китай: двухцентровое ретроспективное исследование. Лечение диабета. 2020; 43 : 1382–1391. doi: 10.2337/dc20-0598. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Ванг Б., Ли Р., Лу З., Хуан И. Увеличивает ли коморбидность риск у пациентов с COVID-19: доказательства метаанализа. (Олбани, Нью-Йорк) 2020; 12 : 6049–6057. doi: 10.18632/aging.103000. [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
3. Дефекты интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Мнение экспертов и врачей / В.И.Горбачев

и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20, № 4. С. 61–67. DOI 10.24884/2078-5658-2022-20-4-61-67.

4. Уткин Н.Н., Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачев С.В. О некоторых причинах госпитальной летальности при проведении интенсивной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2024. – № 2. – С. 37–43.2.
5. Дворецкий Л.И. Ошибки ведения больных внебольничной пневмонией. Можно ли их избежать?// РМЖ. – 2009. – № 23. – С. 1533.
6. Доценко Э.А., Шолкова М.В., Гуцалюк И.Я., Доценко М.Л., Абушенко В.В., Талан Н.М. Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб // Рецепт. – 2021. – Т. 24 (4). – С. 434–444.
7. Колосов В.П., Авдеева Н.В., Фомина В.С., Вдовина О.Б. Пневмония при гриппе (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика): Методическое пособие. – Благовещенск, 2016. – 40 с.
8. Цитокиновый шторм при COVID-19: иммунопатогенез и терапия // PubMed URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876409/> (дата обращения: 16.06.24).

References:

1. Shi Q., Zhang X., Jiang F., Zhang X., Hu N., Bimu C., Feng J., Yan S., Guan Y., Xu D., He G., Chen C., Xiong X., Liu L., Li H., Tao J., Peng Z., Wang W. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43:1382–1391. doi: 10.2337/dc20-0598. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;12:6049–6057. doi: 10.18632/aging.103000. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]/
3. Defects in intensive care of patients with COVID-19. The opinion of experts and doctors. Gorbachev VI et al. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2023; 20 (4):61–67. DOI 10.24884/2078-5658-2022-20-4-61-67 (In Russ.).
4. Utkin N.N., Gorbachev V.I., Netesin E.S., Gorbachev S.V.. On some causes of hospital mortality during intensive care of patients with a new covid-19 coronavirus infection. *Health of the far east*. – 2024. – No 2.–pp 37–43.
5. Dvoretzky L.I. Errors in the management of patients with community-acquired pneumonia. Can they be avoided?// *Permanent residence*.- 2009.- No. 23.- p. 1533.
6. Dotsenko E.A., Sholkova M.V., Gutsalyuk I.Ya., Dotsenko M.L., Abushenko V.V., Talan N.M. Cytokine storm in coronavirus infection COVID-19: experience of using the drug tocilizumab // *Recipe*. – 2021. – Vol. 24 (4). – pp. 434–444.
7. Kolosov V.P., Avdeeva N.V., Fomina V.S., Vdovina O.B. Pneumonia in influenza (etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment, rehabilitation, prevention): *Methodical manual*. – Blagoveshchensk, 2016. – 40 p.
8. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy // PubMed URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876409/> (date of access: 06/16/24).

Информация об авторах:

1. **Уткин Николай Николаевич**, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, e-mail: nikolaish22@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-3180-918X.
2. **Горбачев Владимир Ильич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ORCID ID: 0000-0001-6278-9332.
3. **Нетесин Евгений Станиславович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID ID: 0000-0002-4100-5516.
4. **Горбачев Сергей Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID ID: 0000-0003-3084-6165.

Information about authors:

1. **Utkin N.N.**, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, e-mail: nikolaish22@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-3180-918X.
2. **Gorbachev V.I.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, ORCID ID: 0000-0001-6278-9332, SPIN: 2188-8289.
3. **Netesin E.S.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, ORCID ID: 0000-0002-4100-5516.
4. **Gorbachev S.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, ORCID ID: 0000-0003-3084-6165.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

^{1,2}Ямщиков О.Н., ^{1,2}Марченко А.П., ^{1,2}Емельянов С.А.,¹Игнатова С.А., ¹Марченко Н.А.**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СПОСОБА ФИКСАЦИИ
ЭПИДУРАЛЬНОГО КАТЕТЕРА**¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»,
Медицинский институт, 392000, Россия, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33;²ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска», 393190, Россия,
Тамбовская область, г. Котовск, ул. Пионерская, 24**Аннотация.**

Обоснование. Качество проводимого продленного эпидурального обезболивания зависит не только от уровня боли, но и от удовлетворенности пациента способом, которым выполнялась фиксация эпидурального катетера (ЭК), а также от его эффективности. Не смотря на широкое распространение эпидуральной анестезии/анальгезии персоналом, осуществляющим эксплуатацию ЭК, этим факторам пока что уделяется мало внимания.

Цель: определить на основе анкетирования пациентов и врачей оптимальный по уровню комфорта и эффективности способ фиксации ЭК при проведении продленного эпидурального обезболивания.

Материалы и методы. Было проведено сравнительное исследование трех способов фиксации ЭК у пациентов при проведении продленного эпидурального обезболивания после оперативного лечения переломов костей нижней конечности. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали в месте эпидурального доступа фиксирующим устройством Lockit; 2-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали способом туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера; 3-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали в месте эпидурального доступа фиксирующим устройством Epi-Fix. Для выбора наиболее оптимального способа фиксации ЭК нами были разработаны две анкеты-опросника. Первая анкета предназначена для пациента, в которой он оценивал уровень комфорта при фиксации ЭК, во время смены пластырной наклейки или фиксирующего устройства, а также комфорт при проведении мобилизационных мероприятий. Вторая анкета предназначена для оценки эффективности фиксации ЭК различными способами, которую заполнял врач, проводивший установку ЭК и осуществлявший его эксплуатацию. После чего провели суммирование баллов и сравнили общие баллы в трех исследуемых группах. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение анкетирования в целях выполняемой исследовательской работы.

Результаты. Общий балл в 1 группе – 200, во 2 группе – 294, в 3 группе – 209. Статистически значимые различия были при сравнении 3 группы (Epi-Fix) и 2 группы (туннелирование) и при сравнении 1 группы (Lockit) и 2 группы (туннелирование), где $p < 0,05$. Статистически значимых различий не было выявлено при сравнении 1 группы (Lockit) и 3 группы (Epi-Fix).

Заключение. При сравнении трех способов фиксации ЭК с использованием анкет для пациентов и врачей, способ туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера определен как оптимальный по уровню комфорта и эффективности.

Ключевые слова: эпидуральный катетер, фиксация эпидурального катетера, туннелирование эпидурального катетера, эпидуральная анальгезия, оценка комфорта пациента

^{1,2}Yamshchikov O.N., ^{1,2}Marchenko A.P., ^{1,2}Emelianov S.A., ^{1,2}Ignatova S.A., ¹Marchenko N.A.**THE DETERMINATION OF OPTIMAL FIXATION METHOD OF THE EPIDURAL CATHETER**¹*Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Medical Institute;**33 Internatsionalnaya St., Tambov 392000;*²*City Clinical Hospital in Kotovsk, Kotovsk, 24 Pionerskaya St.,
Kotovsk, Russia, 393190, Tambov Region***Annotation.**

Background. The quality of prolonged epidural analgesia depends not only on the pain level, but also on the patient's complacency with the methods by which the fixation of the epidural catheter (EC) was performed, as well as on its efficiency. Despite the wide distribution of epidural anesthesia/analgesia by staff carrying out the operation of the EC, little attention has been paid to these factors so far.

Aim. To determine the optimal the EC fixation method by the level of comfort and efficiency during the prolonged epidural analgesia based on questionnaires of patients and doctors.

Materials and methods. The comparative research of three methods of the EC fixation in patients during the conducting of prolonged epidural anesthesia after the surgery treatment of fractures of the lower limb bones was carried out. Patients were split into three groups: group 1 ($n = 20$) with the EC fixation in the site of epidural access by the fixing device Lockit; group 2 ($n = 20$) with the EC fixation by the methods of the tunneling under the skin with the formation of a subcutaneous catheter loop; group 3 ($n = 20$) with the EC fixation in the site of epidural access by the fixing device Epi-Fix. We have developed two questionnaires to choose the optimal method of the EC fixation. The first questionnaire is intended for a patient, in which he assessed the level of comfort when fixing the EC during the change of the patch or fixing device, as well as comfort during mobilization activities. The second questionnaire is intended for to assess the efficiency of EC fixation in various methods, which was filled out by the doctor who installed the EC and operated it. After that, the scores were summed and the total scores in the three study groups were compared. Informed consent was obtained from all patients to conduct a survey for the purpose of the research work.

Results. The total score in the 1st group is 200, in the 2nd group – 294, in the 3rd group – 209. Statistically significant differences were found when comparing group 3 (Epi-Fix) and group 2 (tunneling) and when comparing group 1 (Lockit) and group 2 (tunneling), where $p < 0,05$. No statistically significant differences were found when comparing group 1 (Lockit) and group 3 (Epi-Fix).

Conclusion. When comparing three methods of EC fixation using questionnaires for patients and doctors, the method of tunneling under the skin with the formation of a subcutaneous catheter loop was determined as optimal in terms of comfort and efficiency.

Keyword: epidural catheter, fixation of epidural catheter, tunneling of epidural catheter, epidural analgesia, assessment of patient comfort

Введение

На сегодняшний день лечение пострадавших с повреждениями нижних конечностей, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с высоким физический статусом и полиморбидностью является актуальной медико-социальной проблемой. В связи с развитием и совершенствованием анестезиологического обеспечения список показаний к хирургическому вмешательству для таких пациентов значительно расширился [1].

Эпидуральная анестезия и анальгезия – широко распространенный метод регионарного обезболивания. Преимущество эпидуральной анестезии заключается в возможности пролонгирования анестезии и проведения обезболивания в послеоперационном периоде. Надежная фиксация ЭК является одним из важных компонентов обеспечения эффективного обезболивания и предотвращения инфицирования. Адекватный выбор метода фиксации ЭК помогает минимизировать риски его дислокации, а также позволяет провести качественное послеоперационное обезболивание [2].

Использование эпидуральной блокады в составе многокомпонентной анестезии за счет предотвращения постоянной активации ноцицепторов позволяет достичь оптимального уровня анальгезии, что

способствует удовлетворенности пациентов как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Однако для достижения оптимальных результатов необходимо уделять должное внимание выбору правильного места постановки ЭК и его фиксации [3, 4]. Для проведения продленной эпидуральной анальгезии проводят катетеризацию эпидурального пространства, после чего фиксацию катетера осуществляют с помощью различных способов, которые обеспечивают защиту места стояния ЭК, определяют комфорт пациента, эффективность и удобство для медицинского персонала. К таким способам фиксации относят: пластырную наклейку, специальные фиксирующие устройства, такие как Epi-Fix, Lockit, туннелирование под кожей, туннелирование под кожей с формированием подкожной петли [5]. Устройство Epi-Fix представляет из себя плотную клейкую пластину размером 55 мм, с помощью которой проводится фиксация катетера на коже, а затем место фиксации закрывается высокопроницаемой окончатой центральной частью. Устройство Lockit представляет собой плоский прозрачный закрывающийся механизм с широкой пенно-адгезивной прокладкой. Туннелирование ЭК проводится под кожей в области эпидурального доступа на расстояние от 70 до 80 мм. При проведении ЭК в подкожном туннеле можно дополнительно сформировать подкожную петлю катетера, что усилит надежность фиксации катетера [6]. Надежность фиксации ЭК зависит от способа его фиксации. «При установке катетера в эпидуральное пространство на 45 мм наружная дислокация катетера от 0 до 15 мм будет считаться клинически незначимой дислокацией, более 15 мм до 30 мм – клинически значимой дислокацией, а миграция катетера более – 30 мм полным выпадением ЭК» [7]. К сожалению, до настоящего времени по-прежнему не существует «идеального способа», с помощью которого можно выбрать наиболее оптимальный способ фиксации ЭК. С точки зрения пациентов, удовлетворенность анестезиологическим пособием является лучшим способом оценки его эффективности, а также важным параметром качества медицинской помощи [8]. Качественное проведение анестезии и послеоперационного обезболивания считаются одними из основных факторов удовлетворенности пациента анестезией [9]. Однако удовлетворенность пациентов, которая является важным критерием для оценки хирургического исхода, еще недостаточно изучена [10].

Материалы и методы.

Сравнительное исследование способов фиксации ЭК проведено у 60 пациентов в период с 2020 г. по 2023 г. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение анкетирования в целях выполняемой исследовательской работы. Всем пациентам в качестве анестезиологического обеспечения выполнялась комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия при оперативном лечении переломов костей нижней конечности. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась продленная эпидуральная анальгезия в течение 3-х суток. Во всех трех группах преобладали пациенты пожилого и старческого возрастов. Пациентов разделили на три группы: 1-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали в месте эпидурального доступа фиксирующим устройством Lockit; 2-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали способом туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера; 3-я группа (n = 20), где ЭК фиксировали в месте эпидурального доступа фиксирующим устройством Epi-Fix. При сравнении пациентов в исследуемых группах по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии и физическому статусу по шкале ASA не было выявлено статистически значимых различий (табл. 1, 2, 3).

Таблица. 1.

Распределение пациентов по полу и возрасту.

	Группа 1. Lokit n (%)	Группа 2. Способ туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера n (%)	Группа 3. Epi-Fix n (%)	Всего n (%)	p (уровень значимости)
Мужчины	7 (35%)	6 (30%)	7 (35%)	20 (33,30%)	$p = 0,928$
Женщины	13 (65%)	14 (70%)	13 (65%)	40 (66,70%)	$p = 0,928$
Молодой 18–44	-	1 (5%)	-	1 (1,70%)	$p = 0,362$

Средний 45–59	2 (10%)	1 (5%)	6 (30%)	9 (15%)	$p = 0,065$
Пожилый 60–74	10 (50%)	9 (45%)	6 (30%)	25 (41,60%)	$p = 0,411$
Старческий 75–90	7 (35%)	9 (45%)	8 (40%)	24 (40%)	$p = 0,812$
Долгожители >90	1 (5%)	-	-	1 (1,70%)	$p = 0,362$
Средний возраст	65,25 ± 2,14	63,9 ± 2,70	73,32 ± 2,57	72,92 ± 2,36	$p > 0,05$

Таблица 2.

Наличие сопутствующей патологии у пациентов в исследуемых группах

Сопутствующая патология	Lokit n (%)	Способ туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера n (%)	Epi-Fix	Всего пациентов n (%)	p (уровень значимости)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (33,30%)	19 (33,30%)	19 (33,30%)	57 (95%)	$p = 1,000$
Церебро-васкулярные заболевания	1 (11,10%)	4 (44,40%)	4 (44,40%)	9 (15%)	$p = 0,309$
Заболевания органов дыхания	7 (43,80%)	4 (25%)	5 (31,25%)	16 (26,60%)	$p = 0,551$
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (6,66%)	$p = 0,766$
Сахарный диабет	3 (37,50%)	4 (50%)	1 (12,50%)	8 (13,30%)	$p = 0,365$
Анемия (гемоглобин меньше 120 г/л)	8 (50%)	5 (31,25%)	3 (18,75%)	16 (26,60%)	$p = 0,199$
Ожирение (ИМТ >30)	13 (44,80%)	9 (31%)	7 (24,13%)	29 (48,30%)	$p = 0,155$
Хронические заболевания почек	3 (75%)	1 (25%)	-	4 (6,66%)	$p = 0,154$
Хронические заболевания печени	1 (100%)	-	-	1 (1,60%)	$p = 0,362$
Онкологические заболевания	-	-	1 (100%)	1 (1,60%)	$p = 0,362$

Таблица 3.

Физический статус пациентов по шкале ASA

Физический статус по ASA	Lokit n (%)	Способ туннелирования под кожей с формиро- ванием подкожной петли катетера n (%)	Epi-Fix n (%)	Всего пациентов n (%)	p (уровень значимости)
1 класс	-	-	-	-	
2 класс	10 (50%)	7 (35%)	8 (40%)	25 (41,67%)	$p = 0,619$
3 класс	9 (45%)	13 (65%)	12 (60%)	34 (56,67%)	$p = 0,414$
4 класс	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,66%)	$p = 0,597$

Как видно из табл. 1, в исследуемых группах преобладали пациенты женского пола и пациенты пожилого и старческого возраста. Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемых группах не было отмечено. В 1-й группе возраст пациентов был от 57 до 93 лет. Средний возраст пациентов составил 65,25 ± 2,14 года. Во 2-й группе возраст пациентов был от 35 до 89 лет. Средний возраст

составил $63,9 \pm 2,70$ года. В 3-й группе возраст пациентов был от 52 до 86 лет, средний возраст составил $73,32 \pm 2,57$ года. В ходе предоперационного обследования сопутствующая патология была выявлена у всех (100%) пациентов в трех группах. Преобладали сердечно-сосудистые заболевания, анемия, заболевания органов дыхания и ожирение. Физический статус 2-го и 3-го класса был у большинства пациентов ($n = 59, 98,3\%$). Статистически значимых различий по наличию сопутствующей патологии и по физическому статусу не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2, 3).

Для определения оптимального способа фиксации ЭК нами были разработаны две анкеты. Первая анкета предназначена для пациента, где он оценивал уровень комфорта при фиксации ЭК, во время смены пластырной наклейки или фиксирующего устройства, а также комфорт при проведении мобилизационных мероприятий. Анкета-опросник состоит из трех критериев. По первому критерию пациент проводил оценку уровня комфорта при установке и фиксации ЭК. По второму критерию пациент оценивал уровень комфорта во время проведения мобилизационных мероприятий (смена положения тела в кровати, вертикализация, проведение лечебной физкультуры и реабилитационных мероприятий). По третьему критерию пациент оценивал уровень комфорта во время смены пластырной наклейки или специального фиксирующего устройства. Оценка пациент проводил по трехбалльной шкале, где 1 балл – это минимальная оценка, которая означает, что пациент испытывал неприятные ощущения в месте фиксации ЭК, 2 балла – это средний уровень оценки, который означает, что пациент мог терпеть неудобства и они его сильно не беспокоили, 3 балла – это максимальный уровень оценки, который означает, что пациента ничего не беспокоило в месте фиксации ЭК (табл. 4). Для оценки эффективности фиксации ЭК различными способами использовалась анкета-опросник, которую заполнял врач, проводивший катетеризацию эпидурального пространства и осуществлявший эксплуатацию ЭК. В данной анкете-опроснике также имеется три критерия. По первому критерию врач указывал время, которое было затрачено на фиксацию ЭК одним из способов. Второй критерий – это время, затраченное на смену пластырной наклейки или фиксирующего устройства. По третьему критерию врач указывал размер дислокации ЭК и давал ей характеристику. Каждый критерий врач оценивал по трехбалльной шкале, где 1 балл являлся минимальной оценкой и присваивался в том случае, когда время, затраченное на фиксацию ЭК и смену пластырной наклейки или фиксирующего устройства, составляло более 7 минут, а также при размере дислокации более 30 мм, что соответствовало выпадению ЭК и прекращению эпидурального обезболивания и, соответственно, требовало изменения тактики при проведении послеоперационного обезболивания, 2 балла являлись средней оценкой и присваивались в том случае, когда время, затраченное на фиксацию ЭК и смену пластырной наклейки или фиксирующего устройства, составляло более 3 минут до 5 минут и при размере дислокации более 15 мм до 30 мм, что характеризовалось как клинически значимая дислокация ЭК, и требовалось дополнительное обезболивание, 3 балла – это максимальный уровень оценки, который присваивал врач в том случае, если время, затраченное на фиксацию ЭК и смену пластырной наклейки или фиксирующего устройства, составляло от 0 до 3 минут и при размере дислокации от 0 до 15 мм, что характеризовалось как клинически незначимая дислокация ЭК и не требовало дополнительных мероприятий (табл. 5). После пройденного анкетирования проводили суммирование всех полученных баллов из анкеты-опросника, заполненной пациентом, и анкеты-опросника, заполненной врачом. При получении суммы баллов более 14–18 баллов делали заключение о том, что данный способ фиксации ЭК являлся оптимальным как по уровню комфорта, так и по уровню эффективности. Если сумма баллов составляла более 10 баллов до 14 баллов, то делали заключение о том, что данный способ фиксации являлся удовлетворительным как по уровню комфорта, так и по уровню эффективности. При сумме баллов от 6 до 10 делали заключение о том, что данный способ фиксации являлся неудовлетворительным и по уровню комфорта, и по уровню эффективности.

Таблица 4.

Анкета «Оценка комфорта пациента при фиксации эпидурального катетера на коже поясничной области фиксирующим устройством: Epi-Fix, Lockit и туннелированием под кожей с формированием подкожной петли»

Оценка комфорта пациента при фиксации ЭК на коже поясничной области фиксирующим устройством: Epi-Fix, Lockit, туннелирование под кожей с формированием подкожной петли.			
Баллы	Комфорт при установке и фиксации ЭК	Комфорт при проведении мобилизационных мероприятий	Комфорт во время смены пластырной наклейки, специального фиксирующего устройства.
1 балл – минимальный уровень, (неприятные ощущения)			
2 балла – средний уровень (можете терпеть или вас это сильно не беспокоит)			
3 балла – максимальный уровень (вас ничего не беспокоит)			

Таблица 5.

Анкета-опросник «Оценка эффективности при фиксации эпидурального катетера на коже поясничной области фиксирующим устройством: Epi-Fix, Lockit, туннелированием под кожей с формированием подкожной петли»

Оценка эффективности при фиксации ЭК на коже поясничной области фиксирующим устройством: Epi-Fix, Lockit, туннелированием под кожей с формированием подкожной петли.					
Баллы	Затраченное время на фиксацию ЭК		Затраченное время на смену пластырной наклейки или фиксирующего устройства		Дислокация ЭК при его эксплуатации
					Размер наружной дислокации и его характеристика
1 балл (минимальный)	От 0 мин. до 3 мин.		От 0 мин. до 3 мин.		Более 30 мм (выпадение эпидурального катетера)
2 балла (средний)	Более 3 мин. до 7 мин.		Более 3 мин. до 7 мин.		Более 15 мм до 30 мм (клинически значимая дислокация)
3 балла (максимальный)	Более 7 мин.		Более 7 мин.		От 0 мм до 15 мм (клинически незначимая дислокация)

Результаты.

После того, как анкеты исследуемых групп были заполнены пациентами и врачами, мы провели суммирование баллов. Общий балл в 1-й группе с фиксацией ЭК устройством Lockit – 200, средний балл – $10 \pm 0,20$, во 2-й группе с фиксацией ЭК способом туннелирования под кожей с формированием подкожной петли – 294, средний балл – $14,7 \pm 0,20$, в 3-й группе с фиксацией ЭК устройством Epi-Fix – 209, средний балл – $10,45 \pm 0,56$. Затем было проведено сравнение общих баллов, полученных при заполнении анкет-опросников пациентами и врачами в группах с различными способами фиксации ЭК. При сравнении количества общих баллов в исследуемых группах использовался критерий Манна–Уитни. При сравнении общих баллов в исследуемых группах статистически значимая разница выявлена при сравнении 3-й группы (Epi-Fix) и 2-й группы (туннелирование) и при сравнении 1-й группы (Lockit) и 2-й группы (туннелирование), где $p < 0,001$. Статистически значимых различий не было выявлено при сравнении 1-й группы (Lockit) и 3-й группы (Epi-Fix), где $p = 0,499$.

Заключение. При проведении продленной эпидуральной анальгезии, несмотря на широкое использование данного метода в анестезиологической практике, большое внимание уделяется качеству самого обезболивания, что несомненно правильно, но очень редко внимание уделяется удовлетворенности и комфорту пациента от выполненного способа фиксации ЭК, а также его эффективности. Исследование с использованием анкет-опросников для пациентов и врачей позволило определить из трех исследуемых способов наиболее оптимальный способ фиксации ЭК по уровню комфорта и эффективности, которым явился способ туннелирования ЭК под кожей с формированием подкожной петли катетера с общим баллом 294, против 200 баллов при фиксации устройством Lockit и 209 баллов при фиксации ЭК устройством Epi-Fix. Статистически значимых различий по уровню комфорта и эффективности при сравнении способов фиксации устройствами Lockit и Epi-Fix не выявлено. Также исследование показало, что нет идеального способа фиксации ЭК по уровню комфорта для пациента, а также эффективности и удобства для персонала, осуществляющего эксплуатацию катетера и уход за ним, который отвечал бы всем их требованиям. При максимально возможной сумме баллов в 360 для группы из 20-ти пациентов только в группе, где способом фиксации ЭК было туннелирование катетера, сумма баллов составила 294. В нашем исследовании данный способ фиксации мы определили как наилучший или оптимальный, но далеко не идеальный с учетом комфорта пациента и эффективности. Комфорт оценивал сам пациент, а эффективность – персонал, проводивший фиксацию ЭК и дальнейшую его эксплуатацию.

Выводы.

1. Методика анкетирования пациентов и персонала, осуществляющего фиксацию ЭК и дальнейшую его эксплуатацию с дальнейшим суммированием полученных баллов, позволила определить наиболее оптимальный способ фиксации ЭК по уровню комфорта и эффективности.

2. Исследование показало, что оптимальным способом фиксации ЭК по уровню комфорта и эффективности был способ туннелирования под кожей с формированием подкожной петли катетера в сравнении со способами фиксации устройствами Lockit и Epi-Fix.

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;

Марченко Александр Петрович – 25%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи;

Емельянов Сергей Александрович – 25%: ответственность за целостность всех частей рукописи;

Игнатова Светлана Алексеевна – 15%: доработка или исправление рукописи;

Марченко Наиля Александровна – 5%: доработка или исправление рукописи.

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.12 – анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Куклин В. Особенности анестезиологического пособия у пациентов пожилого возраста. Вестник экстренной медицины. 2009. 2. 66–71.
2. Карпун Н.А., Мороз В.В., Овечкин А.М. и др. Роль защитных фиксирующих повязок в предупреждении инфицирования мест стояния катетеров и надежности их фиксации. Общая реаниматология. 2006. 2 (1). 68–71.
3. Волчков В.А., Ковалев С.В., Кубынин А.Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. 13 (3). 245–270. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303>.

4. Yang C., Chang H., Zhang T. Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy. ANZ journal of surgery. 2015. 85 (6). 472–477. <https://doi.org/10.1111/ans.12746>.
5. Эпштейн С.Л., Карпов И.А., Овечкин А.М. Анализ эффективности различных способов фиксации эпидурального катетера. Ссылка активна на 10.05.2024. <http://www.critical.ru/RegionarSchool/publications/0076/>.
6. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А. и др. Способ фиксации эпидурального катетера под кожей поясничной области. Патент на изобретение RU № 2794407 от 17.04.2023. Ссылка активна на 10.05.2024. https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002794407_20230417_C1_RU/?ysclid=lu5bwj2yyw837163661.
7. Проценко Д.Н., Ямщиков О.Н., Марченко А.П. и др. Комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия с фиксацией эпидурального катетера в подкожном канале с использованием модифицированной спинномозговой иглы. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022. 11 (2). 264–273. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-264-273>.
8. Kouki P., Matsota P., Christodoulaki K., et al. Greek surgical patients' satisfaction related to perioperative anesthetic services in an academic institute. Patient Preference and Adherence. 2012. 6. 569–578. <https://doi.org/10.2147/PPA.S34244>].
9. Saal D., Heidegger T., Nuebling M., Germann R. Does a postoperative visit increase patient satisfaction with an aesthesia care? British Journal of Anaesthesia. 2011. 107. 703–709. <https://doi.org/10.1093/bja/aer261>.
10. Раваль Н. Эпидуральная анальгезия: больше не золотой стандарт послеоперационного обезболивания? Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. 4. 29–44.

Referens:

1. Kuklin V. The peculiarities of anesteziologic relief for the old-aged patients. Vestnik ekstretnoj mediciny. 2009. 2. 66–71. in Russian.
2. Karpun N.A., Moroz V.V., Ovechkin A.M. et al. Role of protective fixed bandages in the prevention of infection at the standing site of catheters and reliability of their fixation. Obshchaya reanimatologiya. 2006. 2 (1). 68–71. in Russian.
3. Volchkov V.A., Kovalev S.V., Kubynin A.N. Present aspects of postoperative anesthesia (literature review). Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina. 2018. 13 (3). 245–270. in Russian. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303>.
4. Yang C., Chang H., Zhang T. Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy. ANZ journal of surgery. 2015. 85 (6). 472–477. <https://doi.org/10.1111/ans.12746>.
5. Epshtejn S.L., Karpov I.A., Ovechkin A.M. Efficacy analysis of various methods of epidural catheter fixation. In Russian. Accessed 10.05.2024. <http://www.critical.ru/RegionarSchool/publications/0076/>
6. Yamshikov O.N., Marchenko A.P., Yemelyanov S.A. et al. Method for fixing an epidural catheter under the skin of the lumbar region. Patent RU № 2794407 17.04.2023. in Russian. Accessed 10.05.2024. https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002794407_20230417_C1_RU/?ysclid=lu5bwj2yyw837163661.
7. Protsenko D.N., Yamshikov O.N., Marchenko A.P. et al. Combined double-segment spinal-epidural anesthesia with fixation of the epidural catheter in the subcutaneous canal using a modified spinal needle. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'». 2022. 11 (2). 264–273. in Russian. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-264-273>.
8. Kouki P., Matsota P., Christodoulaki K. et al. Greek surgical patients' satisfaction related to perioperative anesthetic services in an academic institute. Patient Preference and Adherence. 2012. 6. 569–578. <https://doi.org/10.2147/PPA.S34244>].
9. Saal D., Heidegger T., Nuebling M., Germann R. Does a postoperative visit increase patient satisfaction with an aesthesia care? British Journal of Anaesthesia. 2011. 107. 703–709. <https://doi.org/10.1093/bja/aer261>.

10. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain. Gold standard no more? Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2012. 4. 29–44. in Russian.

Сведения об авторах.

1. **Ямщиков Олег Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, главный врач, e-mail: yamshchikov.oleg@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6825-7599, SPIN-код: 9115-2547.
2. **Марченко Александр Петрович**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, e-mail: sashamarchen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9387-3374, SPIN-код: 9253-4117.
3. **Емельянов Сергей Александрович**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, заместитель главного врача по медицинской части, e-mail: cep_a@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5550-4199, SPIN-код: 4368-8660.
4. **Игнатова Светлана Алексеевна**, врач ординатор анестезиолог-реаниматолог кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, e-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru, ORCID ID: 0000-0003-4223-5038.
5. **Марченко Наиля Александровна**, студент медицинского института, лечебное дело, e-mail: marchenkonaily@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6612-794X, SPIN-код: 2692-7880.

Author information.

1. **Yamshchikov O.N.**, Doctor of Medicine Sciences, Professor of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, head Doctor, e-mail: yamshchikov.oleg@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6825-7599, SPIN-код: 9115-2547.
2. **Marchenko A.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Hospital Surgery with a Course of Traumatology; head of Anesthesiology and Intensive Care Department, e-mail: sashamarchen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9387-3374, SPIN-код: 9253-4117.
3. **Emelyanov S.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Hospital Surgery with a Course in Traumatology Department, deputy head Doctor for Medical unit, e-mail: cep_a@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5550-4199, SPIN-код: 4368-8660.
4. **Ignatova S.A.**, Resident anesthesiologist-resuscitator of the Department of Hospital Surgery with the course of Traumatology, e-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru, ORCID ID: 0000-0003-4223-5038.
5. **Marchenko N.A.**, Student of the Medical Institute, e-mail: marchenkonaily@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6612-794X, SPIN-код: 2692-7880.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2024_4_54

УДК : 616.6-007-053.1/.2:614.2

Антонова И.В., Антонов О.В., Листкова Д.В.

СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМЫ РЕГИСТРАЦИИ И УЧЕТА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПЛОДОВ**ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»****Министерства здравоохранения РФ, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12**

Аннотация. В обзоре литературы представлен анализ современного состояния существующей системы мониторинга врождённых пороков развития у детей и плодов. Показатель рождаемости детей с пороками развития в разных странах и на территории Российской Федерации варьирует в широком диапазоне как во времени, так и по территориям наблюдения. На примере пороков и аномалий органов мочевой системы обсуждаются вопросы определения терминов «врожденный порок» и «аномалия развития». Проблемой остаётся использование исследователями на протяжении многих лет различных классификаций с целью систематизации врожденных дефектов. Для обеспечения единого подхода к регистрации пороков развития целесообразно учитывать все их формы согласно Международной классификации болезней, разделяя пороки и врождённые аномалии, а также выделять из всего спектра пороки для обязательного учёта, что важно для сравнения региональных показателей с результатами отдельных исследователей и с данными Международного регистра. Обязательным условием для организации работы регистров является существование единых определений, классификаций, кодирования регистрируемых врождённых пороков развития.

Ключевые слова: пороки развития, аномалии, мониторинг, мочевая система

Antonova I.V., Antonov O.V., Listkova D.V.

STATE AND PROBLEMS OF THE SYSTEM FOR REGISTRATION AND ACCOUNTING OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL DEFECTS IN CHILDREN AND FETUSES**Omsk State Medical University, 12 Lenin St., Omsk, Russia, 644099**

Objective. The literature review presents an analysis of the current state of the existing system for monitoring congenital malformations in children and fetuses. The birth rate of children with developmental defects in different countries and on the territory of the Russian Federation varies over a wide range, both over time and across observation areas. Using the example of defects and anomalies of the urinary system organs, the issues of defining the terms “congenital defect” and «developmental anomaly» are discussed. The problem remains that researchers have used various classifications over the years to systematize birth defects. To ensure a unified approach to the registration of developmental defects, it is advisable to take into account all their forms according to the International Classification of Diseases, separating defects from congenital anomalies, and also to single out defects from the entire spectrum for mandatory recording, which is important for comparing regional indicators with the results of individual researchers and with the data of the International register. A prerequisite for organizing the work of registers is the existence of uniform definitions, classifications, and coding of registered congenital malformations.

Keywords: malformations, anomalies, monitoring, urinary system

Пороки развития – это актуальная и все еще нерешенная проблема медицины, так как вклад их в структуру инвалидности и смертности детей остается чрезвычайно значимым [1, 2]. Около 50 из 1 000 родившихся детей имеют пороки различных органов и систем. С развитием возможностей прямых неинвазивных методов визуализации пороки развития (ВПР) диагностируются антенатально или на

первом году жизни, однако часть выявляется в более старшем возрасте или является находкой при патологоанатомическом исследовании [3, 4]. ВПР являются также важной проблемой общества, так как, помимо медицинской, пациентам необходима и социальная помощь. Авторы уделяют особое внимание поиску факторов риска развития патологии, нередко способствующей нарушениям функции органов, а также связанным с этим высоким затратам на лечение, реабилитацию, а в дальнейшем и содержание детей с ВПР. Кроме того, происходит переориентация родителей, воспитывающих ребёнка с ВПР на внутрисемейные проблемы, исключая их из процесса общественного производства [4–6], а медицинские и социальные проблемы, связанные с рождением детей с пороками, диктуют необходимость поиска эффективных путей профилактики.

Цель исследования – изучение и анализ современного состояния существующей системы мониторинга врождённых пороков и актуализация проблемы необходимости учета всех форм ВПР у детей и плодов.

Материалы и методы.

Аналізу подлежала информация полных текстов публикаций клинических исследований и обзоров, представленная в открытом доступе. Предварительный выбор специальной литературы по ключевым словам (мочевая система, пороки развития, аномалии, мониторинг) был произведен в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus); проведен анализ оригинальных статей в научных журналах, входящих в РИНЦ. Однако для конкретизации и систематизации материала потребовалось сформулировать и применить критерии включения и исключения. Критериями включения являлись: отечественные и зарубежные оригинальные статьи и обзоры, ссылки на международные информационные сайты, содержащие материалы о терминологии, классификациях, принципах и правилах регистрации пороков развития; результаты исследований авторов о динамике показателей рождаемости детей с пороками, в частности органов мочевой системы; об особенностях структуры ВПР в зависимости от возраста детей; о результатах изучения распространенности пороков развития в России и за рубежом.

Критериями исключения стали публикации ранее 2019 г., однако опыт многолетнего изучения ВПР потребовал ссылок на 7 источников, опубликованных с 2014 г. по 2018 г., значимых для раскрытия предмета исследования. Кроме того, исключением источников литературы для анализа стали публикации о множественных пороках, в структуре которых были пороки мочевой системы; статьи, связанные с изучением пороков развития, как врожденных, так и приобретенных у взрослых пациентов; публикации, в которых для учета нозологических форм ВПР исследователи использовали только авторские, а не международные классификации и методы учета. Согласно критериям включения и исключения, отобраны 24 публикации не старше 10 лет, из них 21 отечественных и 3 – зарубежных авторов; 17 работ было опубликовано за последние 5 лет.

Результаты.

1. Врожденные пороки развития (распространенность и особенности учета патологии).

В медицинском сообществе России врожденными пороками развития принято называть стойкие морфологические изменения органа или организма, которые находятся за пределами нормальной вариации их строения и возникают из-за нарушений развития эмбриона, плода или после рождения, как следствие нарушения формирования органа в дальнейшем. По данным советских, белорусских авторов, научные интересы которых в отношении пороков развития у детей и плодов после Чернобыльской катастрофы распространились далеко за пределы их основной специальности – патологической анатомии (научная школа профессора Г.И. Лазюка, г. Минск), распространённость пороков в разных областях и регионах Белоруссии и России различна, её значения широко варьируют – от 2,7 до 16,2 на 1 000 родившихся в зависимости от количества наблюдений, экологической ситуации в регионах, в частности, на территориях, связанных с аварией на ЧАЭС (цит. по А.И. Кульпанович и соавт. [3]; цит. по О.В. Прибушня и соавт. [4]), и, что немаловажно, может зависеть от различного понимания разными авторами критериев определения самого термина «врожденный порок развития» [5, 6].

За последние 30 лет наблюдается тенденция к росту показателей частоты врожденной патологии

как по отдельным группам и формам пороков, так и в целом по всем ВПР [7, 8]. Динамику роста показателя общей частоты пороков развития авторы объясняют совершенствованием методов пренатальной диагностики, развитием службы медико-генетического консультирования, введением в строй перинатальных Центров в регионах нашей страны, полнотой учета и регистрации детей и плодов с дефектами развития, повышением эффективности раннего выявления ВПР после рождения как в условиях города, так и сельской местности [7–10]. Не исключено, что рост числа ВПР, их разнообразие связаны с увеличением тератогенных факторов, окружающих человека, и их сочетанным влиянием вместе с эндогенными факторами на геном плода [11, 12], что требует индивидуального подхода для выявления причин и условий дисэмбриогенеза в отдельной семье.

Структура ВПР у детей разнообразна и изменчива в зависимости от возраста и организационного подхода к регистрации ряда ВПР, в первую очередь – пороков опорно-двигательного аппарата, при которых возможно относительно быстрое выздоровление. У детей на первом году жизни чаще всего регистрируются пороки опорно-двигательного аппарата, однако они, с учетом обоснованных гарантий успешного лечения ребенка за год терапии, нередко не попадают в ежегодные статистические данные как случаи ВПР костно-мышечной системы. В течение первого года такие дети проходят комплексную терапию врожденного дефекта, ортопедическую, а нередко и хирургическую коррекцию, как правило, с хорошим исходом. Следовательно, структура пороков в возрастном аспекте меняется, и на первое место выходят пороки органов кровообращения [13–15], которые не были диагностированы или не имели показаний к хирургическому лечению в младенчестве. Но и пороки сердца, довольно успешно оперируются как на втором году жизни, так и позднее, изменяя удельный вес той или иной группы ВПР в структуре всех пороков развития в дальнейшем [9, 10].

Клинико-эпидемиологические исследования позволяют зарегистрировать и провести анализ всех случаев рождения детей с ВПР на территории наблюдения. Проблемой изучения динамики показателей ВПР в течение многих лет являлось отсутствие унифицированной терминологии и классификаций для систематизации ВПР. В одних случаях исследователи использовали системный, в других – органный или тканевой принцип учета пороков развития [5, 13, 14]. Для масштабного мониторинга патологии одни авторы использовали популяционный, а другие – «больничный» подход, то есть, в последнем случае, регистрировали только ВПР у госпитализированных детей. Сегодня стало очевидно, что сбор информации о детях с пороками развития в стационарах будет эффективен лишь при условии участия всех остальных медицинских учреждений в системе учета патологии. При участии специализированных медицинских организаций, таких как родильные дома, специализируемые на помощи беременным женщинам с риском врожденной патологии для плода, частота пороков при рождении ребенка может быть выше, чем в популяции [6, 13]. В клиническом проявлении, при ограничении или отсутствии функций аномального органа, и/или, с точки зрения подходов к коррекции, порок развития может быть разной степени экспрессивности – минимальным или максимально выраженным. Например, короткая уздечка языка в одном случае, когда страдают функции – сосания ребенка, речи; или же в другом случае, когда у ребенка тяжелый порок развития – спинномозговая грыжа, и специалисты констатируют полное или частичное нарушение функции органов, расположенных ниже пораженных центров спинного мозга, когда требуется сложное оперативное лечение и длительная, не всегда эффективная абилитация ребенка.

Врожденный дефект при его минимальном проявлении без нарушения функции будет определяться как аномалия развития. Но до сих пор существуют противоречия в том, что следует считать морфогенетическими вариантами, а что «вариантами нормы». В связи с этим Федеральный регистр ВПР в нашей стране начиная с 1998 года регистрирует отдельно формы ВПР «обязательные» для учёта, которые «легко выявляемы» после рождения ребёнка. В этот перечень включены анофтальмия и анэнцефалия; атрезии пищевода и ануса; гидроцефалия; гипоплазия левых отделов сердца и микротия; транспозиция крупных сосудов; расщелина неба; спинномозговая грыжа; тотальная расщелина губы; агенезия и/или дисгенезия почек; гипоспадия; эписпадия; экстрофия мочевого пузыря; редукционные пороки конечностей; диафрагмальная грыжа; омфалоцеле; гастрошизис; множественные пороки развития; энцефалоцеле; синдром Дауна. Утверждается, что диагностика пороков этой группы не

зависит от использования какой-либо аппаратуры и основана на описании фенотипа. Анализ динамики общего показателя распространенности этой группы пороков позволяет говорить о росте ВПР [6, 8, 16-18].

Н.С. Демикова с соавт. [8] отмечают, что в России с 2011 г. по 2017 г. включительно суммарная частота всех означенных выше пороков составляла 87,8 на 10 000 родившихся детей (‰). В анализ были включены данные из 23 регионов страны. За 8-летний период отмечен рост общей частоты показателя: 84,18 ‰ в 2011 г. и 102,18 ‰ в 2018 г., что авторы объясняют улучшением диагностики и регистрации. Последнее утверждение авторов безусловно, однако на современном этапе для первичной и вторичной профилактики рождения детей с пороками развития необходима разработка и внедрение системы факторного анализа для изучения аспектов не только регистрационного, но и возможного истинного роста патологии у детей и плодов, с учетом региональных и индивидуальных особенностей (климат, производственные факторы, наследственность, вредные привычки, социальный статус семьи, здоровье родителей, особенности их питания и т. п.).

Самым частым пороком, среди подлежащих обязательной регистрации в Российской Федерации, является гипоспадия, а к редким ВПР отнесена экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, анофтальмия и анотия. По показателям общей частоты и по показателям отдельных пороков авторы наблюдали территориальные (региональные) различия. При этом вариации в оценках частот данной патологии отмечены в регистрах многих стран за несколько десятков лет [19].

Таким образом, сравнительный анализ показателей в группе пороков обязательного учёта возможен только при едином подходе к регистрации ВПР; в странах, участвующих в мониторинге, и только по 21 форме.

2. Врожденные пороки развития у детей и плодов в Омском регионе.

В городе Омске, как направление научных исследований кафедры педиатрии государственного медицинского университета, с 1957 г. организован и ведется независимый мониторинг ВПР у детей и плодов, регистрируемых как основная и как сопутствующая патология по перечню форм ВПР существующей Международной классификации болезней (XVII Класс) [5, 9, 10]. Наибольшая частота пороков у детей, родившихся живыми до 1 года, на протяжении последних 33 лет отмечалась в группе пороков костно-мышечной системы (ВПР опорно-двигательного аппарата) и системы кровообращения (пороки сердца и крупных сосудов). Но, следует отметить, что наибольший темп прироста показателя рождаемости детей с ВПР среди всех дефектов развития за последние 10 лет выявлен в группе пороков мочевой системы, в связи с чем потребовался комплексный анализ причин и условий роста этого показателя.

У детей, родившихся мёртвыми, частота ВПР отмечалась иная и составила 21,81% (218,0 на 1 000), что было почти в 12 раз больше, чем у детей, родившихся живыми (1,80%), что подчёркивает значительный вклад пороков в структуру мертворождаемости. В группе пороков «обязательного учёта» распространённость ВПР была в среднем 10,0 на 1 000 и имела тенденцию к росту. Ведущие позиции в структуре пороков для «обязательного учёта» у детей и плодов занимали: синдром Дауна, пороки нервной системы, множественные ВПР, дисгенезии и агенезии почек. В связи с наиболее высоким темпом прироста показателя частоты пороков развития органов мочевой системы среди ВПР прочих групп, на наш взгляд, следует особое внимание уделить вопросам учета, распространенности и факторам роста этой патологии.

Пороками развития мочевой системы принято называть стабильные анатомические дефекты органов мочевой системы, которые формируются под влиянием мутагенных и тератогенных факторов или других не установленных причин. Они рано или поздно приводят к острому либо хроническому нарушению функции почек и развитию склероза. В Забайкальском крае, как и в Омском регионе, рождаемость детей с пороками мочевой системы имеет тенденцию к росту; она весьма вариабельна, – от 0,5 до 7,5 на 1 000 родившихся, а в структуре всех ВПР занимает стабильно 2 место после ВПР органов кровообращения и составляет 15–17% среди всех антенатально диагностируемых пороков [21, 22].

В Российской Федерации распространённость ВПР органов мочевой системы имеет широкие колебания. Удельный вес всех случаев пороков развития мочевой системы в общей структуре ВПР

составляет до 30,0%, а у детей грудного возраста пороки мочевой системы встречаются в 6,0% случаев патологоанатомических исследований [4]. По данным Е.Ю. Палютиной и соавт. [1], Г.М. Перцевой и соавт. [12], пороки мочевой системы среди новорожденных составили около 5%. Данный факт объясняется авторами бессимптомным течением порока, т. е., как правило, отсутствием еще в этом возрасте клинической манифестации вторичного воспалительного процесса.

Согласно данным независимого популяционного мониторинга, в г. Омске ВПР органов мочевой системы занимали 5-е место среди пороков у детей, родившихся живыми, после пороков костно-мышечной системы, органов кровообращения, пороков группы «другие ВПР» (по МКБ–Х) и пороков половых органов. У элиминированных плодов эти пороки также занимали пятое место после пороков нервной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой системы и множественных ВПР. У детей, родившихся мёртвыми, пороки мочевой системы занимали 4 место после множественных ВПР, группы пороков нервной системы и системы кровообращения. В общей структуре ВПР у детей и плодов пороки мочевой системы заняли 6 позицию вместе с ВПР половых органов после пороков костной и мышечной системы, кровообращения, пороков группы «другие ВПР», пороков нервной системы и множественных пороков развития.

Среди пороков развития мочевой системы чаще всего регистрировались врожденные пиелозктазии. У детей, родившихся мёртвыми, чаще, чем у живорождённых, встречались такие пороки, как гипоплазия почки, дисплазия почки, врожденное расширение мочеточника, удвоение, агенезия почки. У абортированных плодов чаще встречались дисплазия, гипоплазия почки, отсутствие мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, врожденное расширение мочеточника и подковообразная почка.

Определённые трудности на практике нередко вызывает вопрос о том, какие дефекты следует регистрировать как пороки, а какие расценивать как аномалии развития. Для примера, при S-образной почке её функция может долгое время не нарушаться и при этом расцениваться как врожденная аномалия. Но выраженность изменений её структуры и неизбежный риск нарушения её функции в ближайшем или отдаленном периоде развития ребенка не позволяют отнести её к аномалиям, возвращаясь к определению термина «врождённый порок развития». Поэтому при «бессимптомном» выявлении подобных дисморфогенетических вариантов в будущем возможно нарушение функции почки пациента и, в дальнейшем, возникновение вторичной патологии. Еще одним примером может служить врожденная пиелозктазия. Эта аномалия часто возникает перед пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом, а также может быть одним из начальных симптомов этих заболеваний. Показатели частоты выявления расширения почечной лоханки также имеют широкий диапазон от 0,5 до 7,3% [22–24].

Е.П. Батаева с соавт. (2023) пишет о том, что в 2010 г. ассоциация европейских урологов предложила классифицировать врожденные состояния органов мочевой системы, выделяя пять типов пороков: поликистозные заболевания (тип I); врожденные аномалии почек и мочевого тракта (тип II); врожденные тубуло-интерстициальные синдромы/кисты (тип III); кистозные неоплазмы и неопластические кисты (тип IV); смешанные кисты (тип V). При этом пороки почек и мочевых путей в составе II типа ВПР классифицируются на группы от А до D, встречаясь как отдельно, так и в сочетании [11]. Упомянутая классификация форм пороков развития органов мочевой системы не противоречит МКБ–Х.

3. Врожденные пороки развития – от уровня регистрации патологии к индивидуальной первичной профилактике.

С современных позиций мониторинг ВПР должен рассматриваться не только как отражение динамики показателей различных групп или форм ВПР в регионах. Он должен стать важным инструментом поиска причин, способствующим росту показателя рождаемости детей с пороками развития не только на популяционном, но и на индивидуальном уровне. Важным аспектом ретроспективного изучения частоты, структуры и динамики общей и специфических частот отдельных групп и форм ВПР является сохранность первичных источников информации о каждом диагностированном случае порока развития у ребенка и плода. Сохранность медицинской документации в установленной учетной форме для регистрации ВПР (в виде анкеты, либо учетной карты о случае ВПР, доступность к ней участкового врача-педиатра, терапевта, акушера-гинеколога), отображение в анкете полной информации и ее

неизменность в течение многолетнего мониторинга при условии возможности совершенствования этого документа в виде отображения новых сведений, необходимых для анализа ситуации, связанной с каждым новым случаем регистрации ВПР – основа второго, аналитического этапа мониторинга. Только единый подход к регистрации всего спектра ВПР позволит отличить истинный рост патологии от ее регистрационного роста, корректно сравнивать полученные показатели за длительный период наблюдения с результатами клинико-эпидемиологических исследований ВПР, проведенных в других странах и регионах, с помощью аналогичных методологических подходов к учету патологии [13, 15].

Таким образом, накопление информации о случаях ВПР, формирование, хранение и использование баз данных в научных и практических целях, обмен накопленной информацией между заинтересованными участниками клинико-эпидемиологического изучения ВПР в регионах страны, расширение научных и практических контактов между участниками мониторинговых исследований, позволят совершенствовать систему первичной и вторичной профилактики пороков развития.

Заключение

Обзор современной литературы и опыт собственных многолетних наблюдений позволил сформулировать общую оценку эффективности действующей системы регистрации и мониторинга ВПР в Омском регионе и обозначить ряд актуальных вопросов по его совершенствованию.

Главным условием эффективной работы регистров патологии, в частности регистра ВПР, является правильное формирование выборки, которая обеспечит ее репрезентативность. Выборка при четком понимании критериев включения и исключения может быть сформирована на уровне популяции (сплошная выборка). В этом случае регистрируются все пороки на территории наблюдения. В другом случае, присутствует т. н. «больничная» основа, когда пороки регистрируются среди детей в специализированных отделениях (урологическом, кардиохирургическом, неврологическом и т. д.). Авторы широко обсуждают отрицательные и положительные стороны таких подходов, определяя в первом случае трудоемкость, но и полноту исследований, а во втором – ограниченность спектра пороков небольшим их числом; и проводят сравнения форм и методов формирования объектов для мониторинга.

Большинство авторов схожи во мнении о том, что наиболее объективную и полную информацию об истинной частоте пороков развития может дать информация не только по наличию патологии у живых новорожденных детей и диагностированных случаях ВПР в более старшем возрасте, но и материалы по исходам беременностей, включая случаи пороков у спонтанных аборт, плодов с пороками.

Немаловажным фактором для объяснения причин роста или снижения частоты ВПР в странах и регионах является уровень организации диагностических возможностей и развитие высокотехнологичной лечебной помощи детям и плодам с пороками развития.

Важнейшим требованием для работы регистров должно стать существование единых определений, классификаций и кодирования регистрируемых ВПР.

Мониторинговые исследования пороков развития должны являться важным инструментом их профилактики. Несомненным успехом здравоохранения нашей страны является активно действующая информационная и аналитическая система мониторинга ВПР, встроенная в сеть региональных и Федеральных медицинских организаций – участниц мониторингового исследования [7, 8, 16, 17].

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Антонова И.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи);

Антонов О.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Листкова Д.В. – 20% (анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных,

написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности:

Статья соответствует специальности 3.1.21 – «Педиатрия».

Список литературы:

1. Палютина Е.Ю., Козловская И.А., Тихомирова М.Д. и др. Структура врожденных пороков развития плода, эффективность диагностики и их вклад в структуру младенческой заболеваемости за 2019–2021 год на базе областного перинатального центра г. Ярославля. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2023; 2 (2): 190–194. DOI: 10.37882/2223-2966.2023.02-2.26.
2. Боймуродов Б.Н., Халикова М.Д., Вохидов А.В. Перинатальные предикторы детской инвалидности. Вестник СурГУ. Медицина. 2021; 48 (2) : 37–41. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-37-41.
3. Кульпанович А.И., Ершова-Павлова А.А., Прибушения О.В. и др. Пре- и постнатальная диагностика врождённых пороков развития лёгких в республике Беларусь. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (S): 288–289.
4. Прибушения О.В., Лазюк Г.И., Зобикова О.Л. и др. Врождённые пороки развития и неблагоприятные перинатальные исходы при многоплодной беременности. Пренатальная диагностика. 2015; 14 (1): 52–61.
5. Антонова И.В., Понкрашина Л.П., Антонов О.В. Концепция клинико-эпидемиологического подхода в изучении врожденных пороков развития. Вестник СурГУ. Медицина. 2023; 16 (1) : 42–46. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-42-46.
6. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018; 2: 86–93.
7. Демикова Н.С., Путинцев А.Н. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011–2020 годы. Медицинская генетика. 2023; 22 (5) : 32–39. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.05.32-39>.
8. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации. Медицинская генетика. 2020; 19 (7) : 31–32. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.31-32>.
9. Иващенко Т.В., Антонова И.В., Турчанинов Д.В. и др. Структура и распространенность врожденных пороков сердца у детей на территории г. Омска и Омской области в 2015–2020 гг. Вестник СурГУ. Медицина. 2022; 51 (1) : 20–24. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-1-20-24.
10. Антонова И.В., Понкрашина Л.П. Структура пороков развития органов кровообращения у детей в сельских районах Омской области. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2023; 2 : 20–25. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_20.
11. Батаева Е.П., Балдынюк О.В., Тимошенкова И.В., Калинина Л.Р., Зеленева А.Ю. Сложные комбинированные врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей у детей: научный обзор и случаи из клинической практики. Забайкальский медицинский вестник. 2023; (3): 106–117. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_3_106.
12. Перцева Г.М., Борщева А.А., Алексеева Н.А. Сравнительный анализ врожденных пороков развития плода, выявленных в периоды 2010–2012 и 2017–2019 гг. (по материалам родильного отделения Ростова-на-Дону. Медицинский вестник Юга России. 2021; 12 (2) : 48–53. DOI: [org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53).
13. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2). 126–133. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713.
14. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017). Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67 (3): 44–48. DOI: [org/10.17816/JOWD6734448](https://doi.org/10.17816/JOWD6734448).
15. Суздальцева Л.В., Степанов С.С., Машков А.Е. Проблемы изучения, диагностики и лечения врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей. Детская хирургия

- им. Ю.Ф. Исакова. 2016; 20 (6) : 323–327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-6-323-328>.
16. Демикова Н.С., Подольная М.А., Заяева Е.Е. Эпидемиология гастрошизиса в регионах Российской Федерации за 2011–2019 годы. Медицинская генетика. 2022; 21 (1): 28–33. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.28-33>.
 17. Тебиева И.С., Габисова Ю.В., Демикова Н.С., Зинченко Р.А. Результаты эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Республике Северная Осетия-Алания. Медицинская генетика. 2024; 23 (5): 41–50. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.41-50>.
 18. Барбова Н.И., Егоров В.В., Халабуденко Е.А., Стратила М.С. Итоги мониторинга врожденных пороков развития в Республике Молдова за 10 лет. Медицинская генетика. 2020; 19 (7) : 33–35. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.33-35>.
 19. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>.
 20. Хмелевская И.Г., Бец О.Г., Архипова А.Г. Факторы риска и вероятность возникновения острой почечной недостаточности у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы. Лечащий врач. 2020; 9: 7–10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.69.90.001.2>.
 21. Батаева Е.П., Тимошенкова И.В., Зеленева А.Ю. Врожденные аномалии развития органов мочевой системы у детей: особенности диагностики. Забайкальский медицинский вестник. 2021; 4 : 187–198. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_4_187.
 22. Гаймоленко С.Г., Сущенко Р.А., Сидорова А.А., Дручкова С.Л., Мазин А.С. Обструктивные уropатии у новорожденных и детей грудного возраста. Ретроспективный анализ, алгоритм обследования. Забайкальский медицинский журнал. 2021; 1 : 31–35. 3.
 23. Schlomer B.J., Copp H.L. Antenatal hydronephrosis: assessment and management. Neo Reviews. 2014; 14 (11) : 551–561. DOI: 10.1542/neo.14-11-e551.
 24. Sarhan O.M., Alghanbar M., Alsulaim A. et al. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. J. Pediatr. Urol. 2014; 10(4): 645-649. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.03.004.

References:

1. Palyutina E.Yu., Kozlovskaya I.A., Tikhomirova M.D. et al. The structure of congenital malformations of the fetus, the effectiveness of diagnosis and their contribution to the structure of infant morbidity in 2019-2021 on the basis of the regional perinatal center in Yaroslavl. Modern science: actual problems of theory and practice. 2023; 2 (2) : 190–194. DOI: 10.37882/2223-2966.2023.02-2.26. in Russian.
2. Boimurodov B.N., Khalikova M.D., Vohidov A.V. Perinatal predictors of childhood disability. Bulletin of SurGU. Medicine. 2021; 48 (2) : 37–41. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-37-41. in Russian.
3. Kulpanovich A.I., Ershova-Pavlova A.A., Pribushenya O.V. et al. Pre- and postnatal diagnosis of congenital lung malformations in the Republic of Belarus. Medicine: theory and practice. 2019; 4 (S) : 288–289. in Russian.
4. Pribushenya O.V., Lazyuk G.I., Zobikova O.L. et al. Congenital malformations and adverse perinatal outcomes in multiple pregnancies. Prenatal diagnosis. 2015; 14 (1) : 52–61. in Russian.
5. Antonova I.V., Ponkrashina L.P., Antonov O.V. The concept of a clinical and epidemiological approach in the study of congenital malformations. Bulletin of SurGU. Medicine. 2023; 16 (1) : 42–46. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-42-46. in Russian.
6. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. Prevention of congenital malformations in the fetus (literature review). Modern problems of healthcare and medical statistics. 2018; 2: 86–93. in Russian.
7. Demikova N.S., Putintsev A.N. Descriptive epidemiology of multiple congenital malformations according to the data of the monitoring of VPR for 2011–2020. Medical genetics. 2023; 22(5): 32-39. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.05.32-39>. in Russian.
8. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Analysis of the epidemiological picture of congenital malformations in the regions of the Russian Federation. Medical genetics. 2020; 19 (7) : 31–32. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.31-32>. in Russian.

9. Ivashchenko T.V., Antonova I.V., Turchaninov D.V. The structure and prevalence of congenital heart defects in children in Omsk and the Omsk region in 2015-2020. Bulletin of SurGU. Medicine. 2022; 51 (1) : 20–24. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-1-20-24. in Russian.
10. Antonova I.V., Ponkrashina L.P. The structure of malformations of the circulatory organs in children in rural areas of the Omsk region. Zabaikalsky medical Bulletin. 2023; 2: 20–25. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_20. in Russian.
11. Bataeva E.P., Baldynyuk O.V., Timoshenkova I.V. et al. Complex combined congenital malformations of the kidneys and urinary tract in children: a scientific review and cases from clinical practice. Zabaikalsky medical Bulletin. 2023; (3) : 106–117. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_3_106. in Russian.
12. Pertseva G.M., Borshcheva A.A., Alekseeva N.A. Comparative analysis of congenital malformations of the fetus identified in the periods 2010-2012 and 2017-2019 (based on the materials of the maternity department of Rostov-on-Don. Medical Bulletin of the South of Russia. 2021; 12 (2) : 48–53. DOI: [org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53). in Russian.
13. Saperova E.V., Vakhlova I.V. Congenital heart defects in children: prevalence, risk factors, mortality. Issues of modern pediatrics. 2017; 16 (2). 126–133. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713. in Russian.
14. Nagorneva S.V., Prokhorova V.S., Shelaeva E.V. Analysis of the frequency of detection of congenital malformations in fetuses over the past 5 years (2013–2017). Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018; 67 (3): 44–48. DOI: [org/10.17816/JOWD6734448](https://doi.org/10.17816/JOWD6734448). in Russian.
15. Suzdaltseva L.V., Stepanov S.S., Mashkov A.E. Problems of studying, diagnosing and treating congenital malformations of the urinary system organs in children. Pediatric surgery named after Yu.F. Isakov. 2016; 20 (6) : 323–327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-6-323-328>. in Russian.
16. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Zayaeva E.E. Epidemiology of gastroschisis in the regions of the Russian Federation for 2011–2019. Medical genetics. 2022; 21 (1) : 28–33. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.28-33> in Russian.
17. Tebieva I.S., Gabisova Yu.V., Demikova N.S., Zinchenko R.A. Results of epidemiological monitoring of congenital malformations in the Republic of North Ossetia-Alania. Medical genetics. 2024; 23 (5) : 41–50. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.41-50>. in Russian.
18. Barbova N.I., Egorov V.V., Halabudenko E.A., Stratila M.S. Results of monitoring of congenital malformations in the Republic of Moldova for 10 years. Medical genetics. 2020; 19 (7) : 33–35. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.33-35>. in Russian.
19. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>.
20. Khmelevskaya I.G., Betz O.G., Arkhipova AG. Risk factors and the likelihood of acute renal failure in children with congenital malformations of the urinary system. The attending physician. 2020; 9 : 7–10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.69.90.001.2> in Russian.
21. Bataeva E.P., Timoshenkova I.V., Zeleneva A.Yu. Congenital anomalies of the development of the urinary system organs in children: diagnostic features. Zabaikalsky medical Bulletin. 2021; 4 : 187–198. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_4_187. in Russian.
22. Gaimolenko S.G., Sushchenko R.A., Sidorova A.A., Druchkova S.L., Mazin A.S. Obstructive uropathies in newborns and infants. Retrospective analysis, examination algorithm. Zabaikalsky Medical Journal. 2021; 1 : 31–35.3. in Russian.
23. Schlomer B.J., Copp H.L. Antenatal hydronephrosis: assessment and management. Neo Reviews. 2014; 14 (11) : 551–561. DOI: 10.1542/neo.14-11-e551.
24. Sarhan O.M., Alghanbar M., Alsulaim A. et al. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. J. Pediatr. Urol. 2014; 10 (4) : 645–649. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.03.004.

Информация об авторах:

1. Антонова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, e-mail: irinaantonova54@yandex.ru, SPIN-код: 3443-4106, AuthorID: 835677.

2. Антонов Олег Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, e-mail: antonovpdb@yandex.ru, SPIN-код: 2574-5831, AuthorID: 261115.
3. Листкова Дарья Вячеславовна, студент Омского государственного медицинского университета e-mail: listkovad@inbox.ru

Author information.

1. Antonova I.V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics, e-mail: irinaantonova54@yandex.ru, SPIN-код: 3443-4106, AuthorID: 835677.
2. Antonov O.V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, e-mail: antonovpdb@yandex.ru, SPIN-код: 2574-5831, AuthorID: 261115.
3. Listkova D V., Student of the Medical Institute, e-mail: listkovad@inbox.ru

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

¹Батаева Е.П., ²Знаменская Т.Е., ³Балдынюк О.В., ³Калинина Л.Р.**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**¹ФБГОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Детский клинический медицинский центр», 672000, Россия, г. Чита, ул. Шилова, 49;³ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, Россия, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. В статье представлены данные научных публикаций, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science, отражающих патофизиологические и клинические особенности хронической болезни почек (ХБП) у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, которая все чаще встречается в реальной клинической практике, имеет стабильную тенденцию к росту параллельно с увеличением числа больных с диабетом, появлением новых его агрессивных фенотипов, увеличением числа факторов риска возникновения ХБП, таких как ожирение, низкая масса тела при рождении, гиперлипидемия и др. Уровень ранней диагностики нефропатии остается нерешенным вопросом в связи, прежде всего, с несовершенством диагностических критериев, что впоследствии приводит к прогрессирующей потере почечных функций. Решение проблемы заключается в междисциплинарной активности специалистов, поиске новых оптимальных и результативных моделей диагностики и ведения больных с сахарным диабетом.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 1 типа, дети, факторы риска, диагностика

¹Bataeva E.P., ²Znamenskaya T.E., ³Baldynyuk O.V., ³Kalinina L.R.**CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²State healthcare institution «Children's Clinical Medical Center», 49 Shilova St., Chita, Russia, 672000;³State healthcare institution «Regional Children's Clinical Hospital», 20 Novobulvarnaya St., Chita, Russia, 672027

Summary. The article presents data from scientific publications indexed in the PubMed and Web of Science databases reflecting the pathophysiological and clinical features of chronic kidney disease (CKD) in children suffering from type 1 diabetes mellitus, which is increasingly common in real clinical practice, has a stable upward trend in parallel with an increase in the number of patients with diabetes, the appearance of its new aggressive phenotypes, an increase in the number of risk factors for CKD, such as obesity, low birth weight, hyperlipidemia etc.. The level of early diagnosis of nephropathy remains an unresolved issue, primarily due to the imperfection of diagnostic criteria, which subsequently leads to progressive loss of renal functions. The solution to the problem lies in the interdisciplinary activity of specialists, the search for new optimal and effective models for the diagnosis and management of patients with diabetes mellitus.

Keywords: chronic kidney disease, type 1 diabetes mellitus, children, risk factors, diagnosis

Будучи официально признанной «глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией», сахарный диабет (СД) является опаснейшим вызовом мировому сообществу и важнейшим приоритетом национальных систем здравоохранения [1]. Это хроническое инвалидизирующее заболевание, приводящее к развитию тяжелых осложнений, резко нарушающее качество жизни ребенка и членов его семьи и требующее значительных экономических затрат (Резолюция 61-й Генеральной Ассамблеи ООН, 29.12.2006).

Число вновь заболевших СД 1 типа (СД1) в различные возрастные периоды стабильно увеличивается параллельно с ростом бремени этой патологии для каждого пациента и общества в целом, увеличивая

вклад в общую смертность и финансовые затраты на диагностику, лечение, диспансерное наблюдение. Если 20 лет назад число больных СД не превышало 130 млн, то неуклонные темпы роста патологии в настоящее время позволили этой цифре достигнуть значения без малого 400, а к 2045 году прогнозируемое их количество может приблизиться к 700 млн человек [2].

Заболевание, несомненно, молодеет, так в Российской Федерации с 2000 года общее количество пациентов с СД увеличилось практически вдвое, а больных диабетом 1 типа до 18 лет к 2021 году составило: 31 407 детей (возраст 0–15 лет), 11 544 подростков (возраст 15–18 лет). Новые случаи сахарного диабета СД1 типа все чаще регистрируются в детской практике, и в 2019 году в Российской Федерации заболеваемость составила 23 на 100 тыс. детского населения, а распространенность – 131 на 100 тыс. населения [3].

По данным В.В. Туз, О.В. Макиной, О.В. Кисельниковой (2022 г.), заболеваемость СД 1 типа в Ярославской области с 2001 г. по 2021 г. увеличилась в 4 раза, что составило 40 на 100 тыс. детей [4]. В Забайкальском крае количество больных на конец января 2024 года составило 364 ребенка, и в первую декаду февраля 2024 года зарегистрировано 12 впервые выявленных случаев СД с начала года.

По официальным данным, более 80% детей с диабетом 1 типа страдают теми или иными специфическими микрососудистыми осложнениями с поражением органа зрения, кожи, подкожно-жировой клетчатки, периферической нервной системы или почек. Последние, с учетом особенностей строения и функционального назначения, наличия обильного сосудистого компонента клубочков, канальцев, с одной стороны, и изученных патофизиологических реакций, происходящих при СД1, являются наиболее важной мишенью для повреждения в них мелких сосудов. Одновременно из всех осложнений хроническая болезнь почек является самым тяжелым как с точки зрения механизмов развития, так и точки зрения изменения качества жизни больного и финансовых затрат, обеспечивающих диагностические и лечебные мероприятия [3, 5]. По мировым данным, симптомы поражения почек при СД1 выявляются у 10% общей популяции, что составляет более 800 млн человек, при этом сахарный диабет входит в группу риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нутритивного статуса, органа зрения, нервной системы, чаще у представителей женского пола, пожилого возраста, расовых меньшинств [6]. При анализе данных регистра одномоментно методом случайной выборки на 01.01.2023 среди взрослых пациентов с СД 1 типа отмечено 22,8% больных с поражением почек, и, благодаря работе Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» 2003–2012 гг., целью которой является радикальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных с СД, предоставлению полноценной специализированной медицинской помощи за счет привлечения необходимых материально-технических ресурсов, профилактики, а также длительной регулярной целенаправленной работы здравоохранения РФ по снижению бремени диабета, количество других осложнений заметно снизилось. Оценка динамики числа нефропатий при СД за указанный период продемонстрировала рост частоты регистрации поражения почек при СД1 в 1,26 раза – с 21,53 до 27,14%, а также увеличение доли пациентов с ХБП с сохранной функцией почек (с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) от 60,3 до 74,7%, при одновременном снижении процента больных с выраженным снижением СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4-5) с 18,1 до 4,5%, (при СД2 типа 9,4→0,4%), что, несомненно, связано с улучшением качества диагностики начальных стадий нефропатии при сахарном диабете [2]. По другим официальным данным, хроническая патология почек развивается спустя 10 лет от момента постановки диагноза СД и охватывает 20–40% всех пациентов, причем высокая распространенность ее у лиц в возрасте 11–20 лет объясняется дополнительными патологическими воздействиями на почки изменениями гормонального статуса вследствие полового созревания подростка [7].

Немалое число пациентов с СД и ХБП также имеет связь с не всегда полноценной осведомленностью больного о различных нюансах заболевания, возможных последствиях, что, снижая их комплаентность, влияет на исходы с увеличением вероятности сосудистых осложнений. Так, информированность больных о наличии ХБП остается существенно ниже, чем об артериальной гипертензии. Результатом национального исследования здоровья и питания, проходившего в США в период с 1999 г. по 2016 г., объектом которого стали 3 713 пациентов старше 20 лет, явилось отсутствие скорректированной компетентности в вопросах хронической болезни почек в 9,6; 22,6; 44,7 и 49,0% случаев в группах

минимального, низкого, промежуточного и высокого риска развития ХБП соответственно. Фатальным явился факт отсутствия необходимого объема сведений у диабетиков с высокой вероятностью возникновения ХБП о серьезных ее последствиях в сравнении с доступностью информации о гипертензии и диабете, «диабетической стопе», липодистрофии, ретинопатии, что опять же связано в том числе и с отсутствием явной клинической симптоматики данного осложнения в отличие от остальных [8].

Впервые нефропатию при диабете описал известный британский физиолог, нефролог Ричард Брайт в 1836 году, заметив протеинурию у больных с сахарным диабетом, а спустя 100 лет, в 1936 году, группа ученых описала патоморфологические изменения диабетической почки [9]. По иным данным, первоначально заболевание отмечено только во второй половине 20 века – 1980 годах Могенсеном, создателем классификации «диабетической нефропатии» как прогрессирующего заболевания, которое начинается с микроальбуминурии до экскреции большого количества альбумина с мочой в течение суток с параллельным неуклонным снижением почечных функций. Однако параллель эта не всегда столь четкая, следовательно некоторые пациенты с тяжелой почечной недостаточностью не имеют соответствующей степени альбуминурии при уже развернувшемся тяжелом поражении органа [10].

Вопросы терминологии поражения почек при СД занимают внимание многих исследователей и для унификации определения почечной патологии при сахарном диабете KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcome — Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Болезни Почек) предлагает воздерживаться от применения устаревших терминов «диабетическая болезнь почек» и «диабетическая нефропатия», так как они полностью не отражают масштаб происходящих событий и ограничиваются только патофизиологией традиционного диабета, без глубокой оценки комплекса возможных нарушений всех видов обмена, фоновой патологии, осложнений и их совокупности. Рекомендуются использовать термин «пациенты с СД и ХБП», либо «ХБП при СД» [11].

Созданная в 1983 г. С.Е. Mogensen классификация нефропатии при СД 1 типа в настоящие дни не потеряла своей актуальности, несмотря на устаревшие термины, достаточно удобна в практике педиатров, нефрологов, эндокринологов, однако полноценно не удовлетворяет проблемы своевременности, поскольку ориентирована на уровень альбуминурии. Если первая стадия заболевания начинается в первые месяцы и годы манифестации и отличается прежде всего функциональными изменениями почек – гиперперфузией, компенсаторной гиперфилтрацией, гипертрофией органа и с временно нормальным содержанием альбуминов в моче, то во второй стадии появляются начальные, едва заметные структурные изменения на морфологическом уровне – утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), эскалация мезангиального матрикса, при этом усиливается гиперфилтрация, появляется незначительная/умеренная альбуминурия. Характерной особенностью обеих стадий является отсутствие изменений нормального уровня скорости клубочковой филтрации (СКФ) – показателя, в последующем являющегося основным диагностическим критерием хронической болезни почек при сахарном диабете. Однако в последующие 3 стадии, наступающие согласно общепринятой классификации, как правило, позднее пятилетнего срока от дебюта сахарного диабета, патологически изменяется уровень СКФ от слегка увеличенной до выраженного ее снижения ниже 10 мл/мин, прогрессирует альбуминурия до неселективной протеинурии, присоединяются артериальная гипертензия параллельно со склерозом гломерул, от локального до диффузного и тотального. Отмечается отчетливая проекция представленной классификации на стадии хронической болезни почек и, в отличие от классификации 2000 года, в которой отражалось всего 3 этапа (микроальбуминурия, протеинурия с сохраненной функцией почек, стадия хронической почечной недостаточности), однозначно ранние изменения со стороны органа уловить не представлялось возможным и, соответственно, выстроить верную терапевтическую тактику. Важно отметить, что, обладая огромным биологическим преимуществом, функциональный «избыток» нефронов не позволяет специалисту заметить ранние стадии болезни почек при СД, благодаря способности здоровых нефронов временно компенсировать работу поврежденных и частично восстановить процесс филтрации, следовательно линейная корреляция между потерей нефронов и почечных функций отсутствует, что является дополнительным препятствием к полноценной своевременной диагностике ХБП при СД [12]. Еще один компенсаторный механизм защиты подоцитов

от гипергликемии и окислительного стресса с помощью специфичных для подоцитов делеции семейства растворенных переносчиков глюкозы (GLUT); наиболее изученных GLUT1 и GLUT4, предотвращают альбуминурию, связанную с диабетом, маскируя этот очевидный и патогномоничный критерий даже на более поздних стадиях болезни.

Несмотря на то, что ХБП при СД1 (E10.3, МКБ-10) не такая распространенная патология, как врожденные пороки развития, микробно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, нефротический синдром, однако с учетом характера и длительности метаболических изменений, возникая у лиц, заболевших в детском возрасте, характеризуется развитием прогрессирующего узелкового, либо диффузного гломерулосклероза, что в большинстве случаев определяет неблагоприятный прогноз в ближайшем и/или отдаленном периодах болезни и остается важным аспектом детской и подростковой нефрологии. В начале века убедительно доказано, что на ранних стадиях своего развития и при условии рано начатого адекватного лечения нефропатия при сахарном диабете является обратимой, следовательно сложно переоценить актуальность ее ранней диагностики [2, 9].

Увеличение распространенности ХБП среди детского населения в последние десятилетия связано также и с изменением диагностической парадигмы поражения почек при диабете, а именно – переходом от стандартной оценки по уровню альбуминурии к расчету СКФ с расширением критериев для верификации ХБП.

Ведение регистра сахарного диабета в Российской Федерации с 1996 г. позволило на регулярной основе осуществлять непрерывный динамический мониторинг заболевания, и создавшаяся посредством его деятельности мощная информационно-аналитическая система автоматически систематизирует эпидемиологические, клинические данные о пациентах на основе реальной клинической практики, однако полноценной информации о числе нефропатии опять же недостаточно в силу неполноценности однозначных диагностических составляющих [2, 4].

ХБП есть причина смерти 50–75% больных с СД [3, 13]. Оценка клинико-эпидемиологических характеристик развития ХБП у взрослых пациентов с СД1 за период 2010–2022 гг. по данным ФРСД и результатов ренопротективной терапии и прогнозирования риска нефропатии отметило повышение числа больных ХБП у больных СД1, при этом средняя длительность СД до момента диагностики ХБП возросла на 3,3 года (с 11,5 до 14,8), что является отрядным результатом совместной работы регистра, ФГП, здравоохранения РФ и государства в целом. Однако выявлен существенный рост доли пациентов с ХБП С3а и С3б в 2022 г., что почти в 2 раза превысил таковой показатель предыдущего года и составил 40,2%, исследователи, прежде всего, связывают это со стабильно широким применением новой диагностической модели в клинической практике, а также снижением компенсаторных возможностей почек на фоне коронавирусной инфекции [12, 13, 14]. Не менее важным явилось увеличение возраста дебюта ХБП при диабете 1 типа от 35,6 до 42 лет, увеличение доли больных СД с низким и умеренным комбинированным риском сердечно-сосудистых событий, что, однозначно, существенно важно для скорости развития и прогрессирования ХБП. Положительным моментом явилось снижение процента терминальной стадии ХБП при СД1 (от 9,6 до 2,7), что подтверждает значимость внедренных механизмов регуляции течения и исходов сахарного диабета [14].

Параллельное исследование в Диамобиле со 100% спектром необходимых диагностических возможностей обозначило существенную разницу количества выявленных пациентов с ХБП у пациентов с СД1 в сравнении с числом учитываемых в регистре согласно пассивной обращаемости и составила 46,7%. Эта группа ученых также столкнулась с поздним выявлением больных с ХБП при уже начавшемся снижении СКФ, так общий процент пациентов с ХБП С3аА1 и С3бА1 составил 48,1% [15].

Подобных исследований в детской практике значительно меньше. Так, среди 125 детей с СД 1 типа в возрасте от 4 до 18 лет, среди которых 29 с диагностированным поражением почек, выявлены критерии риска развития ДН. Состояние работы почек оценивалось при помощи определения уровня сывороточной концентрации цистатина С и расчета СКФ по формуле Хоука. Подробный анализ еще раз продемонстрировал факт сочетаемости ХБП с другими осложнениями СД1 во всех случаях, из них наиболее часто диагностированы нейропатия и непролиферативная ретинопатия, а у 1/3

пациентов обнаружена катаракта. Зарегистрирован значительный риск развития ХБП у детей с ранней манифестацией заболевания (в 51,7% случаев – до 5 лет жизни) и подтвержден риск ее возникновения при продолжительности диабета более 10 лет. Также у пациентов с ХБП при СД1 до 18 лет отмечены более низкие средние значения массы тела при рождении: 3 100 (2 800–3 400) г, а у 37,9% детей в раннем неонатальном периоде выставлен синдром задержки внутриутробного развития плода, а также дисгармоничное физическое развитие против группы детей с нормальным весом на момент родов – 3 280 (3 100–3 600) г и 14,6%, соответственно, группы детей с СД без ХБП $p < 0,05$), в группе сравнения. Оценка уровней АД выявила его повышение у большей части больных с нефропатией при СД1. У 72,4% детей обнаружена дислипидемия, в сравнении с 29,2% у детей без ХБП ($p < 0,005$). Нарушение нутритивного статуса в виде избытка массы тела также негативно сказалось на частоте встречаемости хронической болезни почек – в 31,0% случаев с ожирением и 13,5% случаев с нормальными показателями веса ($p < 0,005$). АД также в группе с ХБП оказалось выше нормальных величин, чем в группе сравнения, САД и ДАД ≥ 95 центиля встретились в 69 и 55,1% случаях соответственно. Ну и, наконец, показатели СКФ и цистатина С существенно отличились в основной группе – концентрация цистатина С оказалась выше нормы, составив в среднем 1,10 мг/л против 0,77 мг/л группы сравнения, а СКФ, напротив, ниже: средние показатели – 68,0 мл/мин в сравнении с 102,0 мл/мин группы детей без ХБП ($p < 0,005$) [16].

Не удивительно, что при СД отмечен высокий риск возникновения острого повреждения почек (ОПП) при внезапности острых ситуаций, и из ретроспективно проанализированных 197 случаев детей с сахарным диабетом 1 типа со средней продолжительностью заболевания $8,08 \pm 2,32$ года с тяжелой гипергликемией, диабетическим кетоацидозом (ДКА) на предмет вероятности развития острого повреждения почек и риска развития ХБП впоследствии выявлено 14% пациентов с ОПП, госпитализированных по поводу ДКА, и 8% пациентов, госпитализированных по поводу гипергликемии. У данной группы пациентов отмечалось достоверное повышение скорректированного содержания натрия ($141,23 \pm 5,09$ ммоль/л, $p = 0,035$). У детей с ОПП при этом отмечалось достоверное повышение уровня лейкоцитов в периферической крови ($20,73 \pm 8,71 \times 10^9$ /мкл, $p = 0,0009$). Пятилетний катамнез показал, что единичный эпизод ДКА был выявлен у 63 пациентов и единичный эпизод ОПП – у 18 пациентов. Два или более эпизода ДКА были обнаружены у 18 пациентов, из них девять случаев осложнились ОПП. Больные эти отличались значительной гиперальбуминурией ($44,20 \pm 64,21$ мг/24 ч), самыми высокими значениями рСКФ и нестабильной гликемией [17]. Итак, у детей с сахарным диабетом может развиваться ОПП при ДКА и при гипергликемии без кетоацидоза, что связано с уменьшением объема жидкости, отражается на концентрации натрия и имеет вначале преренальный генез. ОПП при ДКА, по-видимому, осложняется оксидативным стрессом и активацией воспаления. ОПП и нестабильная гипергликемия при повторных эпизодах кетоацидотической декомпенсации могут увеличивать риск прогрессирования хронического повреждения почек [18, 19].

В патогенезе ДН можно выделить 6 пусковых моментов: метаболические, гемодинамические, генетические, нарушения гемостаза, дисфункция эндотелия, окислительный стресс и ряд других, при этом часть из них является немодифицируемой группой факторов риска: возраст, пол, длительность заболевания, сроки манифестации, сопутствующая патология, наличие других осложнений сосудистого порядка, в особенности сочетание ретинопатии и полинейропатии, наследственная предрасположенность, малая масса ребенка при рождении. Вторая группа факторов, напротив, поддается контролю, и в большинстве случаев на них могут влиять как пациент, его семья, так и лечащий доктор, а относятся к ним уровень компенсации углеводного обмена, в частности уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), спектра липидов, частично уровень гликемии и цифры артериального давления [9, 20].

Среди метаболических факторов лидирующие позиции занимают гипергликемия, инициирующая повреждение сосудов клубочков вследствие образования продуктов неферментированного гликозилирования белков; включение полиолового пути метаболизма глюкозы в условиях гипoinsулинемии с последующим накоплением в цитозоле эндотелия при участии фермента альдозоредуктазы сорбитола, вызывающего гипергидратацию и увеличение высоты клеток эндотелия

с соответственным уменьшением просвета капилляров, повышением периферического сосудистого сопротивления кровотоку, гипоперфузию и гипоксию. Все это объясняет специфические склеротические и фиброзные изменения в гломерулах и тубулярном аппарате даже при отсутствии гипергликемии [20, 21].

Однако не стоит забывать о прямой глюкотоксичности, результатом которой также является нарушение конфигурации ГБМ вследствие пролиферации гладкомышечных клеток артериол, выработки митохондриями активных форм кислорода, усиления процессов перекисного окисления липидов, апоптоза, фиброза клеток с последующей клеточной дисфункцией, нарушения проницаемости ГБМ и нормального процесса фильтрации, развития внутриклубочковой гипертензии с последующей протеинурией и гломерулосклерозом [10]. Дислипидемия за счет повышенного уровня ЛПНП, ростовых цитокинов, способствующих гиперпродукции компонентов мезангиального матрикса, дополнительно повреждает клубочковые капилляры с их последующим склерозированием [21].

Не менее важным в механизмах развития хронической болезни почек при СД 1 типа является подоцитопатия – перестройка цитоскелета, его дедифференцировка, апоптоз и аутофагия ножек подоцитов, проявляющиеся морфологическим расширением последних, ретракцией, сглаживанием подоцитарного рельефа и, как следствие, дисфункцией этих высокоспециализированных терминально дифференцированных клеток, покрывающих мочевую сторону базальной мембраны клубочков. Специфичная для подоцитов активация ферментов фосфорилирования mTOR – важный признак хронической болезни почек, включая мезангиальную экспансию и протеинурию, при этом моделируется энергетическое истощение и повышение активности mTOR, тормозящее эффективное функционирование клеток, что объясняет назначение ренопротективной терапии. Более того, отмечено, что степень деформации подоцитов является объективным предиктором прогрессирования хронической болезни почек при СД1, так как выраженность их нарушенного скелета находится в прямой зависимости от стадии ХБП при морфологическом исследовании [10, 21].

Артериальная гипертензия – неизбежный и мощнейший фактор прогрессии хронической болезни почек в целом, вне зависимости от генеза, усугубляющий гипоксию, провоцирующий протеинурию, активируя известные реакции, отягощающие повреждение органа. Увеличение плотности ГБМ снижает растяжимость перикапиллярной стенки и нарушает субподоцитарное пространство, что также усугубляет повреждение клубочков за счет гемодинамических нарушений [22].

Невозможно исключить влияние генетических факторов риска в развитии нефропатии при СД, что объясняет отсутствие поражения почек у детей и подростков при наличии комплекса вероятных триггеров ее возникновения при отсутствии модифицированных генов, либо ранняя ее манифестация и быстрые темпы нефросклероза при наличии полиморфных генов. Исследования, происходящие с конца 20 века, позволили обнаружить две группы генов-кандидатов развития ХБП при СД1, из них первая группа ответственна за этиологию (гены инсулина, HLA-системы), вторая же не провоцирует те или иные пусковые механизмы ее развития, среди которых группа А – гены-детерминаторы регуляции АД, группа В – отвечающие за компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РААС), транспорт катионов (Na-H антитранспорт, чувствительность к инсулину, других систем (калликреин-кининовая, гаптоглобин), группа В, кодирующая компоненты ГБМ (коллаген типа, гепарансульфат), и, наконец, группа Г – гены С-локусов, вовлеченные в инсулинзависимый метаболизм глюкозы (фермент альдоредуктазы, энзимы неферментативного гликозилирования белков) [19, 22].

Последним из доказанных и активно обсуждаемых факторов, провоцирующих нефропатию при диабете, является малая масса при рождении, и авторы связывают его прежде всего с олигоневронией при рождении у недоношенных и рожденных с низкой и особенно с экстремально низкой массой тела, а также с различными вариантами дисплазий незрелых почек, которые при определенных обстоятельствах (гипоксия, лекарственная нагрузка, острое повреждение почек в раннем неонатальном периоде) не позволяют усовершенствоваться почечной ткани до состояния зрелости [23].

Ожирение, особенно в сочетании с низкорослостью, также оказывает прямое воздействие на почки, включая объяснимые изменения внутриклубочковой гемодинамики, повышение симпатической активности, нарушение продукции адипокинов, гипертонию, хроническое воспаление, эндотелиальную

дисфункцию, относительное уменьшение количества нефронов к реальной массе тела, дислипидемию, изменение экспрессии факторов роста и сдавление почек висцеральным жиром, причем даже при отсутствии диабета ожирение может быть связано с повышенной частотой и тяжестью альбуминурии и рассматривается как дополнительный фактор риска развития ХБП при СД1. Длительное воздействие вышеперечисленных факторов приводит к развитию склероза почечных клубочков и хронической прогрессирующей почечной недостаточности. Инсулинорезистентность также рассматривается как важный фактор прогрессии и тесно связана с ХБП у детей и подростков [19, 22].

Доказанными предикторами нефропатии при СД 1 типа в детском возрасте являются низкая масса тела при рождении, сопутствующая хроническая патология почек, длительность заболевания более 10 лет, его манифестация в течение первых пяти лет жизни, наличие сочетанных, микрососудистых осложнений, нарушение физического развития, такого как избыточная масса тела, в том числе и при дефиците роста, так и недостаток веса к моменту рождения, артериальная гипертензия, декомпенсация углеводного обмена и дислипидемия [9].

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью ранней диагностики и эффективной ренопротекции ХБП разработал калькулятор риска ХБП, способный спрогнозировать ее возникновение в пятилетний срок, включивший одновременно 6 критериев: женский пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие инфаркта миокарда, диабетической комы в анамнезе и диабетическую ретинопатию [21].

Клинические проявления поражения почек при диабете 1 типа неспецифичны, несвоевременны и скудны, и один, чаще лабораторный и/или инструментальный, симптом в равной мере может присутствовать, как отдельно, так и в сочетании с разными патоморфологическими проявлениями, включая узловой или диффузный гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз, атрофию канальцев и гиалиноз почечных артериол. Наличие и тяжесть каждого из этих признаков связаны с риском прогрессирования почечной недостаточности. Взаимосвязь между гипертрофией и пролиферацией мезангиального матрикса с увеличением выработки им матриксных белков в формировании гломерулосклероза, связанного с диабетом, давно определена. Дополнительным доказательством является уменьшение площади поверхности капилляров в результате изменения мезангиальных клеток, способствующее клубочковой гипертензии, протеинурии и снижению клубочковой фильтрации [6, 10, 21].

Сахарный диабет сопровождается привлечением активированных лейкоцитов, особенно Т-клеток и макрофагов, не только в клубочки, но и тубулоинтерстиций, даже на ранних стадиях хронической болезни почек, а неспецифические маркеры почечного и системного воспаления, являющиеся закономерной реакцией на повреждение тканей, коррелируют с альбуминурией, отложением матрикса и прогрессирующим снижением СКФ [10, 11, 21].

Активация профиброгенных цитокинов у больных СД1 с патологией почек тесно ассоциирует с эндотелиальной дисфункцией, определяемой повышенной продукцией в крови адгезивных, ангиогенных, тромбогенных факторов (FW, PAI, VICAM, sICAM, VEGF), а также факторов поражения эндотелия (ADMA, гомоцистеин), что придает процессам взаимно индуцирующий характер, усугубляя ренальные повреждения [6, 10, 16].

Несмотря на изначально запрограммированную постепенную гибель нефронов при начавшемся диабете 1 типа, ранняя диагностика и своевременно начатая диетическая и медикаментозная коррекция позволяют сдерживать развитие нефропатии и нередко достигают длительной стойкой компенсации нарушенных почечных функций, обусловленных хроническими изменениями обменных процессов. Коварность же нефропатии при сахарном диабете 1 типа заключается в том, что самые управляемые и благоприятные в плане лечения и прогноза стадии заболевания имеют скрытое течение, что ускоряет наступление нефросклероза с развитием почечной недостаточности. При этом качество диагностики и терапии ее являются основной прогностической доминантой, определяющей организационные аспекты нефрологической и диабетологической служб [2]. Если у взрослых объективным критерием эффективности мер, отражающих качество диабетологической помощи, является продолжительность жизни, то у детей, в первую очередь, частота и количество осложнений. Проблема гиподиагностики

ХБП при СД1 на ранних стадиях часто является непростой задачей для современной педиатрической эндокринологии и нефрологии, не только вследствие длительно бессимптомного/малосимптомного ее течения, либо неспецифичности клинико-лабораторных признаков, но и, возможно, не всегда полноценного наблюдения за детьми с диабетом в условиях поликлиник, районных больниц, дефицита медицинских услуг, узких специалистов, несвоевременности необходимых лабораторных исследований, не всегда верной их интерпретации. В результате кардинальных различий в спектре доступности диагностических ресурсов в различных регионах трудно сравнивать показатели заболеваемости ХБП при СД1 детей во всем мире, что, возможно, требует более строгого подхода к данному вопросу и обсуждения более четкой диагностической модели.

Низкий процент выявляемости начальных этапов ХБП усложняет получение точной и полноценной информации распределения поражения почек по стадиям при СД1 по регионам РФ, но существуют точные данные о количестве и распространенности ХБП С5, что вполне объяснимо нуждаемостью указанной когорты больных не только в заместительной почечной терапии, и, в связи с особой медицинской и экономической значимостью, строгий учет и анализ таких пациентов находится под строгим контролем у здравоохранения и государства [21].

Проблема полноценности и своевременности диагностики ХБП при СД1 остается нерешенной еще и по причине того, что расчет СКФ, производимый традиционно по креатинину, является условным в результате наличия массы факторов, влияющих на его величину: характер питания, состояние мышечной массы, наличие «слепой» зоны, уровня физических нагрузок, отсутствия одной или нескольких конечностей и т. п. Содержание же цистатина С отражает функцию почек, как показывают результаты исследований, наиболее достоверно. Так, при исследовании из 125 больных всего 1% детей продемонстрировали сниженную почечную функцию, оцененную при помощи креатинина, а при использовании показателя цистатина С больных с нарушенной функцией оказалось 40% пациентов до 18 лет.

По собственным данным, из 103 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 1 года до 17 лет, проходивших лечение на базе кардиоревматологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы в период с 2022 г. по 2023 г., 53 из которых девочки и 50 – мальчики, средний возраст — $10,95 \pm 3,87$ лет, продолжительность заболевания — $3,25 \pm 3,17$ дней. Пациенты разделены на две группы: 1 группу составили дети с СД и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) $< 7,5\%$ (компенсация, субкомпенсация СД), 2 группу – пациенты с HbA1c $> 7,5\%$ (декомпенсация СД). Больные 1 группы ($9,93 \pm 3,8$ лет), стажем заболевания — $3,3 \pm 3,04$ года, средним показателем гликированного гемоглобина (HbA1c) — $6,3 \pm 0,7\%$. Во вторую группу вошли пациенты в возрасте $11,15 \pm 4,18$ лет, длительностью болезни $2,53 \pm 2,5$ лет, средним показателем HbA1c — $10,3 \pm 1,9\%$. У всех пациентов вычислена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), как одного из основных критериев хронического поражения почек по формулам Шварца (модификация Bedside), Шварца, Куннахана-Баррата. Выяснено, что в 1 группе диагноз хронической болезни почек выставлен у 4,8% детей, из них нарушение нутритивного статуса в виде повышенного питания и ожирения зарегистрировано у 25% больных, отягощенную наследственность по СД имели 29% детей, присутствовало одно или несколько осложнений у 36% больных, уровень микроальбуминурии (МАУ) ≥ 30 мг/г обнаружен у 14,2% пациентов, у 61% детей отмечены диффузные изменения паренхимы почек. Средняя СКФ по формуле Шварца (модификация Bedside) составила $80,6 \pm 15,6$ мл/мин/1,73м². Во 2 группе отклонение нутритивного статуса в виде повышения ИМТ выявлено в 32% случаев, наследственный анамнез отягощен у 36% больных, одно специфическое осложнение сахарного диабета наблюдалось у 61% пациентов, сонографические данные свидетельствовали об обменных нарушениях со стороны паренхимы почек у 77%, МАУ ≥ 30 мг/г наблюдалась у 28%. В среднем СКФ составила $110,04 \pm 18,2$ мл/мин/1,73м², что свидетельствует о возможной компенсаторной гиперфильтрации незадействованных в патологический процесс нефронов, однако диагноз диабетической нефропатии, либо ХБП при СД1 был выставлен всего у 2,5% пациентов. При этом в данной группе дети, со стажем более 5 лет, имели СКФ $86,1 \pm 14,8$ мл/мин/1,73м², у 37% регистрировалась МАУ ≥ 30 мг/г, а показатель HbA1c — $10,1 \pm 2,1\%$. Применение в лечении инсулиновой помпы не повлияло на нарушение функции почек. В целом подтверждены факты гиподиагностики ХБП при СД1, отрицательного воздействия на течение диабета и возникновение ХБП

нарушение нутритивного статуса, в первую очередь повышенного питания, нестабильной гликемии, длительности заболевания более 5 лет.

Таким образом, хроническая болезнь почек при сахарном диабете представляет собой патологическое состояние, которое характеризуется многофакториальностью поражения почек, совокупностью влияния внешних и внутренних факторов, генетических причин, в комплексе вызывающих, в конце концов, снижение массы действующих нефронов, одновременно ассоциированное с повышением сердечно-сосудистого риска и риска смертности, определяет высокую медико-социальную значимость данной проблемы у пациентов с СД. Именно сочетание всех указанных причин в определенные периоды жизни больного и определяет индивидуальный риск развития ХБП [2, 24].

Прогноз и исходы хронической болезни почек при СД1 в последние годы имеют тенденцию к улучшению, однако в 2020–2022 гг. они отчетливо и отрицательно коррелировались с пандемией новой коронавирусной инфекции, создавшей массу новых проблем в обществе, изменившей не только прежние представления о многих болезнях, а также подвергшей смертельному риску некоторые категории людей, в том числе и больных с СД1 и ХБП, и оказалась в ряду предикторов тяжести течения и вероятности летального исхода [13, 24, 25]. С другой стороны, пациенты, перенесшие COVID-19, имеют и высокий риск ухудшения функционального состояния почек в связи с определенным тропизмом вируса SARS-CoV-2 к почечной ткани и у здоровых людей, а также особенности течения заболеваний органов мочевой системы в отдаленном анамнезе – высокой частотой осложнений пиелонефритов – апостематозными нефритами, тубулоинтерстициальными поражениями и др. [26].

Итак, в качестве критериев верификации ХБП при сахарном диабете традиционно выступают степень микроальбуминурии и скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, однако стоит напомнить, что данные показатели, помимо позднего старта, являются еще и недостаточно достоверными вследствие разнообразия уже указанных механизмов компенсации, низкой чувствительности показателя креатинина, неоптимизированных диагностических моделей, существующих в практической работе педиатров, нефрологов. Следовательно, в первую очередь, существует необходимость профилактических мер развития ХБП, которые заключаются в качественной работе с семьей больного ребенка – текущей ежедневной, организации информационных игровых мероприятий с детьми, волонтерских движений, направленных на организацию полноценного и безопасного образа жизни ребенка с СД1. Сложно переоценить важность поддержания стабильности метаболических процессов посредством выбора адекватных метаболических препаратов, подбора доз, регулярного лабораторного контроля с оперативной и верной реакцией на минимальные патологические изменения.

За последние десятилетия в мире достигнуты значительные успехи в фармакологическом лечении взрослых с сахарным диабетом, одобрены препараты: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1), ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) [27], большинство из которых обладают ренопротективными свойствами, однако детям и подросткам еще предстоит доказать эффективность и безопасность применения данных групп лекарственных средств [18]. Если в некоторых странах получены положительные эффекты в одновременном применении агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) и метформина у детей старшего возраста с сахарным диабетом 2 типа в виде снижения частоты неблагоприятных исходов со стороны почек, то аналогичных проспективных исследований среди больных с СД1 не обнаружено [18, 28, 29].

Не лишне упомянуть об использовании в клинической практике у подростков с патологическим ожирением при невозможности снижения веса с помощью диеты, лечебной гимнастики и фармакотерапии, в некоторых странах бариатрической хирургии, результатом которой является снижение частоты альбуминурии, замедление прогрессирования ХБП, что было доказано в проспективном наблюдательном исследовании Teen-LABS. Наиболее распространенным хирургическим вмешательством является желудочное шунтирование по методу Ру-ан-И (66,5%), далее – рукавная резекция желудка (27,7%) и регулируемый желудочный бандаж (5,8%). Teen-LABS продемонстрировала, что бариатрическая хирургия привела к значительному снижению ИМТ в течение 6 месяцев, и что эта потеря веса сохранялась в течение 3 лет, что отразилось на значительном улучшении показателей рСКФ и альбуминурии через 3 года [30].

В настоящее время немало возможностей для управления ХБП с СД 1 типа, поскольку барьеры в недостаточной осведомленности о патологии благодаря повсеместной и эффективной работе школ сахарного диабета постепенно разрушаются, признана необходимость многофакторных, сложных схем лечения, приближена доступность современных препаратов на федеральном и региональном уровнях. Профилактика и лечение ХБП у пациентов с сахарным диабетом является ключевой целью их общего лечения.

Действительно, существуют данные, свидетельствующие о том, что системные подходы к лечению СД могут даже обратить вспять развитие ранней гломерулопатии. Качественная нефропротективная терапия (ингибиторы АТ2, ангиотензинпревращающего фермента, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, кофакторы энзимных реакций, препараты, улучшающие тканевое дыхание) должна стартовать как можно раньше, помимо лечения артериальной гипертензии, дислипидемии, хронического бактериального воспаления, что вполне объяснимо возникшим в условиях хронических метаболических нарушений вторичного иммунодефицитного состояния, а также глюкозурии. Возникшая необходимость коррекции нефрогенной анемии, минеральных и костных нарушений, подавления фиброза, к сожалению, свидетельствует о непростительном опоздании и о слабой диагностической тактике.

Международные и российские рекомендации подчеркивают необходимость комплексного подхода в лечении ХБП, включающего оптимизацию питания, физической активности, отказ от курения, снижение веса при его избытке, медикаментозную терапию, выстроенную исключительно на доказательной медицине, направленную на сохранение функции органов, улучшение кардиоваскулярного прогноза, нормализацию активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способных как в совокупности, так и самостоятельно отсрочить наступление заместительной почечной терапии и улучшить качество жизни пациента с СД1 и ХБП.

С целью снижения доли пациентов с ХБП при СД 1 типа приветствуются междисциплинарные модели лечения самого заболевания и начальных стадий поражения почек при диабете, спланированные и отработанные стратегии уменьшения возможных рисков осложнений, регулярное обновление знаний как у врачей, так и у пациентов, универсализация руководств по клинической практике, усовершенствование и обеспечение программ результативного самоконтроля для пациентов. Стоит отметить, что при СД 1 типа такие модели существуют у взрослых пациентов, находятся в постоянном развитии, более того, благодаря их внедрению получено немало положительных результатов [4, 27].

Заключение. С учетом всего перечисленного необходимо четко придерживаться прописанных правил ведения пациентов – жесткий контроль уровня глюкозы, липидов и артериального давления, строгий контроль диеты и образа жизни – все это в совокупности на регулярной основе способно не только отсрочить, но и замедлить прогрессирование уже установленной хронической болезни почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Соответствие научной специальности:

Специальность: 3.1.21 – Педиатрия.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

1. Батаева Е.П. — 55% (анализ источников литературы по теме статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);
2. Знаменская Т.Е. – 15% (предоставление статистических данных по детям, больным сахарным диабетом, по городу и Забайкальскому краю);
3. Балдынюк О.В. – 15% (предоставление клинических и лабораторных данных больных сахарным диабетом 1 типа);
4. Калинина Л. Р. — 15% (анализ источников литературы).

Список литературы

1. Sinclair A., Saeedi P., Kaundal A., Karuranga S., Malanda B., Williams R.. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th

- edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32068097.
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). *Сахарный диабет.* 2023. 26 (5). 404–417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023. 26 (2). 104–123.
4. Туз В.В., Щедрова Е.В., Ломоносова Н.А. Эпидемиология эндокринной патологии у детей Ярославской области. Достижения науки – в практику детского эндокринолога. Сборник тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов. Москва. 2021. 1675–167. <https://doi.org/10.14341/conf12-13.06.21-165-167>.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). *Сахарный диабет.* 2021. 24 (S1). 1–235.
6. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022. 12 (1). 7–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
7. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2022. 102(5). 974–989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>.
8. Chu C.D., McCulloch C.E., Banerjee T., et al. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2020. 76 (2). 174–183. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.007>.
9. Кисельникова О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей [диссертация ... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Ярославль. 2017. 111.
10. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015. 1. 15018. DOI: 10.1038/nrdp.2015.18.
11. Rossing P., Caramori M.L., Chan J.C.N., et al. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic Kidney disease. *Kidney Int.* 2022. 102(5). S1–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
12. Батаева Е.П., Богомоллова И.К., Долина А.Б., Опарина А.Г. Поражение почек у детей при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2: систематический обзор. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023. 102 (6). 105–114. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-105-114.
13. Батаева Е.П., Богомоллова И.К., Долина А.Б., Опарина А.Г. Поражение почек у детей при Covid-19 (клинический случай) *Журнал инфектологии.* 2023. 15 (4). 148–151. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-148-151.
14. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. *Сахарный диабет.* 2022. 25 (5). 404–417.
15. Schiff H., Lang S.M. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023. 55 (8). 1977–1984. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03528-x>.
16. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В., и соавт. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ.* 2021. 23 (2). 192–202.
17. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва МИА. 2009. 484.
18. Lopez L.N., Wang W., Loomba L., et al. Diabetic kidney disease in children and adolescents: an update. *Pediatr Nephrol.* 2022. 37 (11). 2583–2597. doi: 10.1007/s00467-021-05347-7.
19. Sundström J., Bodegard J., Bollmann A., et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Heal Eur.* 2022. 20 (2). 100438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100438>.

20. Викулова О.К., Елфимова А.В., Железнякова А.В. и соавт. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2022. 24 (4). 224–233.
21. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации в 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского Регистра диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2022. 24 (4). 555–565.
22. Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E., et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2021. 99 (1). 34–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
23. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. 61 (5). 166–173. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
24. Hursh B., Ronsley R., Islam N., et al. Acute Kidney Injury in Children With Type 1 Diabetes Hospitalized for Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017. 171 (5). e170020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0020.
25. Wadwa R.P., Reed Z.W., Buckingham B.A., DeBoer M.D., Ekhlaspour L., Forlenza G.P., Schoelwer M., Lum J., Kollman C., Beck R.W., Breton M.D.; PEDAP Trial Study Group. Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Mar 16; 388 (11) : 991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa2210834. PMID: 36920756; PMCID: PMC10082994.
26. Еремеева А.В., Длин В.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022. 67 (2). 100–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108>.
27. Johansen K.L., Chertow G.M., Gilbertson D.T., et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2023. 81 (3 Suppl1). A8-A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001.
28. Melgosa M., Madrid A., Álvarez O., et al. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35 (8): 1521–1524. doi: 10.1007/s00467-020-04597-1.
29. Харитонов Л.А., Григорьев К.И. COVID-19: уроки педиатрической науки и практики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67 (2): 142–152. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-142-152.
30. Martin W., White J., López-Hernández F., et al. Metabolic Surgery to Treat Obesity in Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, and End-Stage Kidney Disease; What Are the Unanswered Questions? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. 11. 289. doi: 10.3389/fendo.2020.00289.

References

1. Sinclair A., Saeedi P., Kaundal A., Karuranga S., Malanda B., Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32068097.
2. SHamhalova M.SH., Vikulova O.K., ZHeleznayakova A.V. i soavt. Epidemiologiya hronicheskoy bolezni pochek u pacientov s diabetom v Rossijskoj Federacii po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta (2010–2022 gg.). *Saharnyj diabet*. 2023. 26 (5). 404–417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>.
3. Dedov I.I., SHestakova M.V., Vikulova O.K., i soavt. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika epidemiologicheskikh pokazatelej po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta za period 2010–2022 gg. *Saharnyj diabet*. 2023. 26 (2). 104–123.
4. Tuz V.V., SHCHedrova E.V., Lomonosova N.A. Epidemiologiya endokrinnoj patologii u detej YAroslavskoj oblasti. Dostizheniya nauki – v praktiku detskogo endokrinologa. *Sbornik tezisev XVII Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii detskih endokrinologov*. Moskva. 2021. 1675–167. <https://doi.org/10.14341/conf12-13.06.21-165-167>.
5. Dedov I.I., SHestakova M.V., Majorov A.YU. i soavt. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi

- bol'nym sahnym diabetom (10-j vypusk). Sahnym diabet. 2021. 24 (S1). 1–235.
6. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022. 12 (1). 7–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
 7. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2022. 102(5). 974–989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>.
 8. Chu C.D., McCulloch C.E., Banerjee T., et al. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2020. 76 (2). 174–183. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.007>.
 9. Kisel'nikova O.V. Prognozirovanie i rannaya diagnostika diabeticheskoy nefropatii u detej [dissertaciya ... na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk]. YAroslavl'. 2017. 111.
 10. Thomas M.S., Brownlee M., Susztak K., et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015. 1. 15018. DOI: 10.1038/nrdp.2015.18.
 11. Rossing P., Caramori M.L., Chan J.C.N., et al. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic Kidney disease. *Kidney Int.* 2022. 102(5). S1–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
 12. Bataeva E.P., Bogomolova I.K., Dolina A.B., Oparina A.G. Porazhenie pochk u detej pri novoj koronavirusnoj infekcii, vyzvannoj SARS-CoV-2: sistematicheskij obzor. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2023. 102 (6). 105–114. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-105-114.
 13. Bataeva E.P., Bogomolova I.K., Dolina A.B., Oparina A.G. Porazhenie pochk u detej pri Covid-19 (klinicheskij sluchaj) *ZHurnal infektologii.* 2023. 15 (4). 148–151. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-148-151.
 14. Mokrysheva N.G., SHeStakova M.V., Vikulova O.K., i soavt. Analiz riskov letal'nosti 337 991 pacienta s sahnym diabetom, perenesshego COVID-19, za period 2020–2022 gg.: vsrossijskoe retrospektivnoe issledovanie. *Sahnym diabet.* 2022. 25 (5). 404–417.
 15. Schiff H., Lang S.M. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023. 55 (8). 1977–1984. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03528-x>.
 16. Batyushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V., i soavt. Rasprostranennost' hronicheskoy bolezni pochk po dannym retrospektivnogo kogortnogo issledovaniya «epidemiologiya HBP» (gorod Kirov). *Nefrologiya i dializ.* 2021. 23 (2). 192–202.
 17. SHeStakova M.V., Dedov I.I. Sahnym diabet i hronicheskaya bolezni pochk. Moskva MIA. 2009. 484.
 18. Lopez L.N., Wang W., Loomba L., et al. Diabetic kidney disease in children and adolescents: an update. *Pediatr Nephrol.* 2022. 37 (11). 2583–2597. doi: 10.1007/s00467-021-05347-7.
 19. Sundström J., Bodegard J., Bollmann A., et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Heal Eur.* 2022. 20 (2). 100438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100438>.
 20. Vikulova O.K., Elfimova A.V., ZHeleznyakova A.V. i soavt. Kal'kulyator riska razvitiya hronicheskoy bolezni pochk: novye vozmozhnosti prognozirovaniya patologii u pacientov s sahnym diabetom. *Consilium Medicum.* 2022. 24 (4). 224–233.
 21. Andrushev A.M., Peregodova N.G., SHinkarev M.B., Tomilina N.A. Zamestitel'naya pochtechnaya terapiya hronicheskoy bolezni pochk 5 stadii v Rossijskoj Federacii v 2016–2020 gg. Kratkij otchet po dannym Obshcherossijskogo Registra zamestitel'noj pochtechnoj terapii Rossijskogo Registra dializnogo obshchestva. *Nefrologiya i dializ.* 2022. 24 (4). 555–565.
 22. Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E., et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2021. 99 (1). 34–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
 23. Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Stanovlenie funkciy pochk u detej, rodivshihsya prezhevremenno. *Rossijskij vestnik perinatologii v pediatrii.* 2016. 61 (5). 166–173. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
 24. Hursh B., Ronsley R., Islam N., et al. Acute Kidney Injury in Children With Type 1 Diabetes Hospitalized for Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Pediatr.* 2017. 171 (5). e170020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0020.

25. Wadwa R.P., Reed Z.W., Buckingham B.A., DeBoer M.D., Ekhlaspour L., Forlenza G.P., Schoelwer M., Lum J., Kollman C., Beck R.W., Breton M.D.; PEDAP Trial Study Group. Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023 Mar 16; 388 (11) : 991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa2210834. PMID: 36920756; PMCID: PMC10082994.
26. Eremeeva A.V., Dlin V.V. Osobennosti techeniya ostrogo pielonefrita u detej, perenessih novuyu koronavirusnyu infekciyu (COVID-19). Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2022. 67 (2). 100–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108>.
27. Johansen K.L., Chertow G.M., Gilbertson D.T., et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2023. 81 (3 Suppl1). A8-A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001.
28. Melgosa M., Madrid A., Álvarez O., et al. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. Pediatr Nephrol. 2020; 35 (8): 1521–1524. doi: 10.1007/s00467-020-04597-1.
29. Haritonova L.A., Grigor'ev K.I. COVID-19: uroki pediatricheskoj nauki i praktiki. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; 67 (2): 142–152. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-142-152.
30. Martin W., White J., López-Hernández F., et al. Metabolic Surgery to Treat Obesity in Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, and End-Stage Kidney Disease; What Are the Unanswered Questions? Front Endocrinol (Lausanne). 2020. 11. 289. doi: 10.3389/fendo.2020.00289.

Сведения об авторах:

1. **Батаева Елена Петровна**, к.м.н, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; e-mail: Bataeva73@mail.ru, SPIN-код: 9203-6941, AuthorID: 535046
2. **Знаменская Татьяна Евгеньевна**, эндокринолог, e-mail: tez3022@yandex.ru.
3. **Балдынюк Ольга Васильевна**, заместитель главного врача по лечебной работе, e-mail: kdkb.nachmed@mail.ru.
4. **Калинина Людмила Руфовна**, заведующая отделением нефрологии, e-mail: ludmilakdkb@yandex.ru.

Information about the authors:

1. **Bataeva E.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, e-mail: Bataeva73@mail.ru, SPIN-код: 9203-6941, AuthorID: 535046
2. **Znamenskaya T.E.**, endocrinologist, e-mail: tez3022@yandex.ru.
3. **Baldynyuk O.V.**, Deputy Chief Physician for medical work, e-mail: kdkb.nachmed@mail.ru.
4. **Kalinina L.R.**, Head of the Nephrology Department, e-mail: ludmilakdkb@yandex.ru.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Богданова А.С.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ТРИГГЕРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35****Резюме.**

О склонности к патологическому тромбообразованию у детей говорят при наличии у них генов тромбофилий. Однако для формирования тромботического процесса необходим некий пусковой механизм. Известен целый ряд таких триггеров, достаточно хорошо изученных у взрослых пациентов, но среди детского населения информации мало. В статье приведен научный обзор по тромбофилии, представлены общие положения, освещены данные некоторых исследований российских и зарубежных авторов, акцент в статье сделан на тромботические состояния и триггеры у детей.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбоз, гены тромбофилий, триггеры тромбообразования, дети

Bogdanova A.S.

HEREDITARY THROMBOPHILIA AND TRIGGERS OF THROMBOTIC CONDITIONS IN CHILDREN**Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, Russia****Abstract.**

Children have thrombosis in the presence of thrombophilia genes. A trigger mechanism is needed for the thrombotic process. Triggers are known in adult patients, but there is little information in children. The article contains a scientific review on thrombophilia. The general provisions and data from some studies by Russian and foreign authors are described. The article focuses on thrombotic conditions and triggers in children.

Keywords: thrombophilia, thrombosis, thrombophilia genes, thrombosis triggers, children

Введение.

Тромботические осложнения встречаются в патогенезе многих заболеваний. У детей, в отличие от взрослых, частота встречаемости тромбозов невелика, однако ситуация наиболее трагична. На неонатальный период приходится около 12% из всех случаев тромбозов, встречающихся в педиатрии, а это далеко не маленький процент для такого короткого периода жизни человека; от 1 месяца до 10 лет тромбообразование фиксируются в 50%; от 10 до 18 лет – около 38% всех тромботических состояний у детей. Установлено, что около 70% всех случаев тромбозов обусловлены генетическими причинами – наследственной предрасположенностью (наличие генов тромбофилий), на фоне которой приобретенные факторы играют провоцирующую роль. К триггерным механизмам относят целый ряд состояний, активирующих систему гемостаза, при которых формируется избыточный процесс образования тромбов, и нет возможности у организма предотвратить фатальность ситуации.

Обсуждение.

Тромбофилия – состояние с повышенной склонностью к тромбозам, дебютирующим в молодом возрасте, при наличии отягощенного семейного анамнеза, и имеющее более выраженную степень тяжести тромбоза, которая не соответствует вызвавшим ее причинам, при этом отмечается склонность к рецидивированию [1]. Термин тромбофилия появился сравнительно недавно, около тридцати лет назад – в 1995 году, его предложила Всемирная организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) совместно с Международным обществом тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Впервые о склонности к тромбозам упоминалось еще в 1965 году О. Egeberg, описавшим наследственный дефицит антитромбина III (АТ-III) [2]. Позднее

были открыты другие формы тромбофилий: дефицит протеина С и S в 1981 и 1984 годах, в 90-х – мутация Лейден и протромбина G(20210)A, продолжается поступление информации о новых формах тромбофилий, например, гемоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина, была описана в 2022 г. За все время исследований группа тромбофилий значительно расширилась. Единой классификации тромбофилий в мире на сегодня еще не существует [3–11]. В работах А.П. Момот имеется систематизация по факторам тромбогенного риска. К ним он относит постоянные (генетически обусловленные) и временные (вторичные, действующие в определенный промежуток времени) отклонения и индивидуальные особенности человека, способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем – к появлению тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов. Однако данное разделение является условным, так как множество тромбофилических состояний может иметь двойственную природу. Например, дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеинов С и S, может иметь генетическую причину, а может быть следствием печеночной недостаточности, сепсиса, гемодиализа, химиотерапии и множества других заболеваний. Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином “наследственная тромбофилия”. К ним относятся: лейденская мутация гена фактора V, мутация V617F гена янус-киназы 2 типа (JAK 2), полиморфизм G20210A гена протромбина, мутация Padua гена фактора IX, полиморфизм A1298C гена МТГФР, полиморфизм C10034T гена гамма-цепи фибриногена, полиморфизм Leu34Val гена фактора XIII, полиморфизмы генов: эндотелиального рецептора протеина С, протеина S, ингибитора протеин Z-зависимой протеазы, тромбомодулина, липопротеина(а), протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда (ADAMTS13), калретикулина и другие. К тромбофилиям, которые связаны с высоким и очень высоким риском тромботических осложнений, сегодня относят наследственный дефицит АТ-III, дефицит протеинов С и S, гомозиготные формы мутации V фактора Лейден [FV A(1691)A], мутации гена протромбина [FII A(20210)A], а также компаунд-гетерозиготность их [12, 14–15]. По данным авторов разных стран, встречаемость этих форм тромбофилий значительно варьирует и зависит от этнических групп, истинная распространенность которых неизвестна. В различных регионах мира наследственные тромбофилии могут иметь разные уровни распространенности и заболеваемости. Это может быть связано с расовыми генетическими различиями или фенотипической экспрессией заболевания, вызванной изменением факторов окружающей среды. Так, например, ген протромбина G(20210)A выявляется в 0,7–6,7%, дефект гена фактора V в позиции 1691 есть у 4–15% населения. Гомозиготная форма мутации гена протромбина очень редкая патология, может выявляться в 1 случае на 100 000 человек, поэтому тромботические риски генотипа FII A(20210)A изучены плохо. В то время как гомозиготный вариант мутации Лейден определяется чаще – 0,09–0,5% случаев, при этом риск развития острого венозного тромбоза возрастает до 19,3 раз, а при воздействии дополнительных факторов риска, например, прием некоторых лекарственных средств (эстроген-содержащих контрацептивов), наличие беременности или травмы риск увеличивается в 35–80 раз [11–14]. В литературе есть описание компаунд-гетерозиготности FII G(20210)A плюс FV G(1691)A, по данным этого исследования встречается в 22 случаях на 100 000 человек [11]. Группа авторов Алтайского государственного медицинского университета и Национального медицинского исследовательского центра гематологии МЗ РФ, г. Барнаула провела работу по многоцентровому проспективному наблюдательному исследованию, включающему 80 носителей редких генетических форм тромбофилий: FVL A(1691)A (n = 31), FII A(20210)A (n = 10) и компаунд FII G(20210)A + FVL G(1691)A (n = 39) и установила связь развития тромботических состояний со снижением нормализованного отношения (НО) при оценке APC-резистентности (APC-R) как у гомозиготных носителей мутации Лейден (Me = 0,35; 95% ДИ = 0,31–0,37 по НО), так и гетерозиготных компаундов (Me = 0,43; 95% ДИ = 0,42–0,45 по НО). Такой лабораторный мониторинг пациентов с редкими формами генетических тромбофилий позволил обратить внимание на группу лиц с высоким тромбогенным риском, которые нуждаются в пролонгированной профилактике тромбоза [14].

Среди детского населения распространенность тромбофилий во всем мире до сих пор изучена слабо. В России этой проблемой занимаются несколько исследовательских баз, но единого изучения по всей стране еще не проводилось, так же как и среди взрослого населения. По данным Момот А.П. и

сотрудников института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, проводивших клинико-генетические исследования с 2010 по 2013 гг. у 1 306 детей-подростков в возрасте от 15 до 16 лет, в случайной выборке без явных признаков патологии, установили, что носительство хотя бы одной из четырех тромбогенных мутаций или полиморфизмов (фактор V Лейден (1691), FII (20210), PAI-1 (–675) и МТГФР) встречается в 94,3%. Было показано, что, имея данные мутации, дети не испытывали проблем со здоровьем [15].

На сегодня установлено, что большинство людей – носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают ими на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии [16–19]. Известно, что для реализации тромботической катастрофы нужны триггерные механизмы. Триггеров в источниках литературы описано достаточно много. Среди них травмы, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства, катетеризация сосудов, инфекционные заболевания, сепсис, онкология, аутоиммунные болезни, беременность, ожирение, прием некоторых лекарственных средств, например глюкокортикостероидов, эстрогенов (оральных контрацептивов), химиотерапия и другие [16–26]. У взрослых пусковые факторы описаны разными авторами достаточно, в то время как в педиатрической практике информации почти нет. Есть данные, что у детей наиболее распространенным риском тромбоэмболии легочной артерии является центральная венозная линия [16–17, 27–28]. На неонатальный период приходится в среднем около 12% всех тромбозов детского возраста. При наличии катетера в пупочной вене тромбозы регистрируются с частотой 29%, а в пупочной артерии (по данным аутопсий) – до 28%. При назначении катетеризации сердца с диагностической или лечебной целью тромбы возникают у 40%, при этом 38% из них – это дети с генетической предрасположенностью [27–33]. От 1 месяца до 10 лет тромбозы выявляются в 50% от всего числа тромбообразования в детском возрасте, из них до 95% – это дети от 2 до 12 месяцев, и около 5% приходится на возраст от 3 до 10 лет. Частыми факторами риска тромбозов в этой возрастной группе являются хирургические вмешательства, инфекционные заболевания, лейкозы, пороки сердца и другие, при лечении которых устанавливают центральную венозную линию. У детей 11 лет и старше этот риск также составляет примерно 50% от всего числа тромбозов, приходящихся на детский период. В этом возрасте происходит усиление образования тромбина, снижение ингибиторов свертывания крови, а также приобретаются такие вредные привычки, как курение. У девочек с началом половой жизни увеличивается риск тромбозов вследствие приема оральных контрацептивов [16–17, 21, 23, 31–36, 38]. Диагностические алгоритмы, к сожалению, не унифицированы. Авторами разных стран приводятся методы диагностического поиска, однако нет единых на сегодня указаний по проведению обследования на наследственные и приобретенные формы тромбофилий [18, 23, 26–30, 34, 37–38]. Также нет и четких указаний по ведению пациентов, особенно в педиатрии. В России существуют федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям при тромботических ситуациях [38], однако остается еще много вопросов по данной теме.

Вывод.

Таким образом, изучая источники литературы, приходим к выводу, что гены тромбофилий встречаются достаточно часто в детской популяции, триггерных механизмов в ряде случаев сложно избежать, последствия тромботических осложнений более трагичны по сравнению со взрослыми пациентами. До сих пор нет единой классификации, нет работ по выявлению встречаемости наследственных тромбофилий на всей территории РФ, неизвестно распространение генов тромбофилий среди славянской группы и малых народностей, проживающих в тесной связи в разных регионах России. Также не встречаются работы, указывающие на сопоставление особенностей течения и риска тромботических рецидивов у детей со вторичными и идиопатическими тромбозами, которые склонны к рецидивированию и приводят к тяжелым последствиям. Тема тромбофилий чрезвычайно важна и требует изучения, особенно в педиатрической практике, ведь здоровое поколение – это будущее нашей страны.

Сведения о вкладе автора в работу.

Богданова А.С. – 100% (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).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Соответствие научной специальности.

Научная специальность: 3.1.21 – Педиатрия.

Сведения о конфликте интересов: не имеются.

Список литературы

1. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). J. Chest. 2008. 133 (6). 844–886.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. J. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica. 1965. 13. 16–46.
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. J. International Angiology. 2013. 32 (2). 111–260.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. J. Obstetrics and Gynecology. 2013. 122 (3). 706–723.
5. Dilley A., Austin H., Hooper W.C. et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. J. of Laboratory and Clinical Medicine. 1998. 132 (6). 452–457.
6. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. J. Thrombosis and Haemostasis. 1998. 79 (4). 706–714.
7. Капустин С.И., Блинов М.Н., Папаян Л.П., Селиванов Е.А. Наследственная тромбофилия — актуальная проблема современной медицины. Медицинский академический журнал. 2006. 6. 1. 83–91.
8. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. J. JAMA pediatrics. 1997. 277 (16). 1305–1312.
9. Cooper D.N., Krawezak M. Venous thrombosis: from genes to clinical medicine. BIOS Scientific Publishers Ltd. 1997. 368.
10. Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. J. Obstetrics and Gynecology. 1997. 177 (2). 402–408.
11. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J. Epidemiology. 2013. 201. 28 (8). 621–668.
12. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. 2 (1). 36–48.
13. Chang M.H., Lindegren M.L., Butler M.A. et al. Prevalence in the United States of selected candidate gene variants: Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–1994. J. Epidemiology. 2009. 169 (1). 54–66.
14. Николаева М.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н., Хорев Н.Г. и соавт. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020. 4. 87–94.
15. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла в популяции подростков Алтайского края. Российский педиатрический журнал. 2015. 18 (4). 26–31.
16. Ostlund A., Flaring U., Norberg A., Dahlberg A., Berner J. et al. Incidence of and risk factors for venous thrombosis in children with percutaneous non-tunnelled central venous catheters. Br J Anaesthesia. 2019. Sep. 123 (3). 316–324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176448/> doi: 10.1016/j.bja.2019.04.055. Epub

2019 Jun 6.

17. Шумакова О.В., Морозова Н.Я., Буров А.А. и соавт. Особенности гемостаза у детей с врожденными пороками сердца в первые 12 часов жизни. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. 3. 29–34.
18. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск. Наука. 2012.
19. Солдатовникова Л.В., Комиссаров К.А., Солдатенков Е.В., Минаева М.В. и соавт. Тромбофилии у пациентов Северо-Западного региона России: классические и дополнительные факторы риска. Вестник гематологии. 2021. 17. 4. 59–60.
20. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Анмут С.Я. Дисфибриногенемия: современное состояние проблемы диагностики, верификации, лечения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. 4 (16). 24–30.
21. Spinillo A., Gardella B., Adamo L. et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. 98 (12). 1585–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370094/> doi:10.1111/aogs.13699.
22. Monagle P., Cuello K.A. Management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood. 2018. Nov 27. 2 (22). 3292–3316. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ffdf233e-677bc5f2-8f574799-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482766/ doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.
23. Костюченко Г.И., Баркаган З.С., Костюченко Л.А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. 3 (15). 33–36.
24. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Бимбаева А.Б.Ж. Наследственные тромбофилии как риск развития ишемических инсультов у детей. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. 1. 85–89.
25. Подсвинова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А. и соавт. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. 64 (3). 82–86.
26. Николаева М.Г. Репродуктивно значимая реализация мутации Лейден и персонифицированный подход к профилактике осложненного течения беременности: [диссертация Николаевой Марии Геннадьевны док. мед. наук]. Барнаул: «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 2018.
27. Cohen W., Castelli C., Suchon P. et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-NImes prediction model. J. Thrombosis and Haemostasis. 2014. 12 (2). 138–184.
28. Timp J.F., Braekkan S.K., Lijfering W.M. et al. Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. 17. 9. 1527–1534.
29. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Ю.Ю. и соавт. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691 A Leiden), протромбина (G 20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных и их связь с патологией. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. 1 (5). 47–53.
30. Идельсон Л.И., Альберт И.И., Руденский Б. Сочетание гетерозиготного носительства лейденской мутации фактора V свертывания крови с эритроцитозом как причина тромбоза глубоких вен бедра. Терапевтический архив. 2002. 2. 66–69.
31. Папаян Л.П., Папаян К.А., Ракова М.А. и соавт. Тромбоз как мультифакторное событие у детей на примере клинического случая. Вестник гематологии. 2019. 15. 3. 50–78.
32. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А. и соавт. Факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спиранского. 2020. 99. 2. 163–172.
33. Braekkan S. K., Mathiesen E.B., Njolstad I. et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. Haematologica. 2010. 95. 270–275.

34. Nowak-Göttl U., Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Author links open overlay panel. 2018. April. 164. 75-78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302019>.
35. Clark H.H., Ballester L., Whitworth H., Raffini L., Witmer Ch. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. *Blood*. 2022. Jan 20. 139. (3). 452–460. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121018206>.
36. Mahajerin A., Betensky M., Goldenberg N. A. Thrombosis in children: approach to anatomic risks, thrombophilia, prevention, and treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2019. 33 (3). June. 439–453. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858819300255>.
37. Colucci G., Tsakiris D. A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J. Thromb Thrombolysis*. 2020. May. 49 (4): 618–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248336/> doi: 10.1007/s1239-020-02090-y.
38. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России и Национальное общество детских гематологов, онкологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбозов у детей и подростков. М.: 2015. 50.

References

1. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *J. Chest*. 2008. 133 (6). Pp.844–886.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *J. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1965. 13. 16–46.
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *J. International Angiology*. 2013. 32(2). 111–260.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *J. Obstetrics and Gynecology*. 2013. 122 (3). 706–723.
5. Dilley A., Austin H., Hooper W.C. et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. *J. of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998. 132 (6). 452–457.
6. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *J. Thrombosis and Haemostasis*. 1998. 79 (4). 706–714.
7. Kapustin S.I., Blinov M.N., Papayan L.P., Selivanov E.A. Hereditary thrombophilia is a pressing problem in modern medicine. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2006. 6. 1. 83–91. In Russian.
8. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *J. JAMA pediatrics*. 1997. 277 (16). 1305–1312.
9. Cooper D.N., Krawezak M. Venous thrombosis: from genes to clinical medicine. BIOS Scientific Publishers Ltd. 1997. 368.
10. Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *J. Obstetrics and Gynecology*. 1997. 177 (2) 402–408.
11. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J. Epidemiology*. 2013. 201. 28 (8). 621–668.
12. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. 2015. 2 (1). 36–48. In Russian.
13. Chang M.H., Lindegren M.L., Butler M.A. et al. Prevalence in the United States of selected candidate gene variants: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1991–1994. *J. Epidemiology*. 2009. 169 (1). 54–66.
14. Nikolaeva M.G., Momot A.P., Mamaev A.N., Khorev N.G. et al. Thrombotic events in rare forms of genetic

- thrombophilia. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2020. 4. 87–94. In Russian.
15. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P. et al. Distribution of polymorphic options of genes of blood coagulation factors and gents of the folate metabolism in adolescents of the Altai Krai. Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015.18(4). 26–31. In Russian.
 16. Ostlund A., Flaring U., Norberg A., Dahlberg A., Berner J. et al. Incidence of and risk factors for venous thrombosis in children with percutaneous non-tunnelled central venous catheters. Br J Anaesthesia. 2019. Sep. 123 (3). 316–324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176448/> doi: 10.1016/j.bja.2019.04.055. Epub 2019 Jun 6.
 17. Shumakova O.V., Morozova N.Ya., Burov A.A. et al. Features of hemostasis in children with congenital heart defects in the first 12 hours of life. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2019. 3. 29–34. In Russian.
 18. Kuznik B.I., Maksimova O.G., Sturov V.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children. Pathogenesis, clinical features, diagnostics, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka. 2012. In Russian.
 19. Soldatevnikova L.V., Komissarov K.A., Soldatenkov E.V., Minaeva M.V. et al. Thrombophilia in patients of the North-West region of Russia: classical and additional risk factors. Vestnik gematologii. 2021. 17. 4. 59–60. In Russian.
 20. Sturov V.G., Chuprova A.V., Anmut S.Ya.. Dysfibrinogenemia: current state of the problem of diagnosis, verification, treatment. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2003. 4 (16). 24–30. In Russian.
 21. Spinillo A., Gardella B., Adamo L. et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. 98 (12). 1585–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370094/> doi: 10.1111/aogs.13699.
 22. Monagle P., Cuello K.A. Management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood. 2018. Nov 27. 2 (22). 3292–3316. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ffdf233e-677bc5f2-8f574799-74722d776562/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482766/ doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.
 23. Kostyuchenko G.I., Barkagan Z.S., Kostyuchenko L.A. Hyperhomocysteinemia: frequency, age characteristics, methods of correction in patients with coronary heart disease. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2003. 3 (15). 33–36. In Russian.
 24. Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Bimbaeva A.B.Zh. Hereditary thrombophilia as a risk factor for ischemic stroke in children. Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya. 2017. 1. 85–89. In Russian.
 25. Podsvirova E.V., Balakireva E.A., Romanova T.A. et al. A case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16-day-old child. Rossiyskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019. 64 (3). 82–86. In Russian.
 26. Nikolaeva M.G. Reproductively significant implementation of the Leiden mutation and a personalized approach to the prevention of complicated pregnancy: [dissertatsiya Nikolaevoy Marii Gennad'evny dok. med. nauk]. Barnaul: «Altayskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» MZ RF. 2018. In Russian.
 27. Cohen W., Castelli C., Suchon P. et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-NImes prediction model. J. Thrombosis and Haemostasis. 2014. 12 (2). 138–184.
 28. Timp J.F., Braekkan S.K., Lijfering W.M. et al. Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. 17. 9. 1527–1534.
 29. Ozolinya L.A., Patrushev L.I., Shpolyanskaya Yu.Yu. et al. Prevalence of mutations in the genes of factor V (G1691 A Leiden), prothrombin (G 20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) among pregnant women and their association with pathology. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2001. 1 (5). 47–53. In Russian.
 30. Idel'son L.I., Al'bert I.I., Rudenskiy B. et al. Combination of heterozygous carriage of the Leiden mutation of factor V blood coagulation with erythrocytosis as a cause of deep vein thrombosis of the thigh. Terapevticheskiy arkhiv. 2002. 2. 66–69. In Russian.

31. Papayan L.P., Papayan K.A., Rakova M.A. et al. Thrombosis as a multifactorial event in children on the example of a clinical case. Vestnik gematologii. 2019. 15. 3. 50–78. In Russian.
32. Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Kolesnikova M.A., Rychkova O.A., Tsyvkina L.P., Momot A.P. Risk factors in children with acute cerebral circulation disorders by ischemic type. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020. 99 (2). 163–172. In Russian.
33. Braekkan S. K., Mathiesen E.B., Njolstad I. et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. Haematologica. 2010. 95. 270–275.
34. Nowak-Göttl U., Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Author links open overlay panel. 2018. April. 164. 75-78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302019>.
35. Clark H.H., Ballester L., Whitworth H., Raffini L., Witmer Ch. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. Blood. 2022. Jan 20. 139. (3). 452–460. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121018206>.
36. Mahajerin A., Betensky M., Goldenberg N. A. Thrombosis in children: approach to anatomic risks, thrombophilia, prevention, and treatment. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2019. 33 (3). June. 439–453. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858819300255>.
37. G. Colucci, D. A. Tsakiris. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J. Thromb Thrombolysis. 2020. May. 49 (4): 618–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248336/> doi: 10.1007/s1239-020-02090-y.
38. Federal State Budgetary Institution "FNCC Dmitriy Rogachev DGOI of the Ministry of Health of the Russian Federation and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thrombosis in children and adolescents. Moscow: 2015. 50. In Russian.

Сведения об авторе.

Богданова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, e-mail: as_bogdanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-2669>, SPIN-код: 6333-7713, AuthorID: 721310 .

Information about the authors.

Bogdanova A.S., Candidate of Medical Sciences, associate Professor, associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a course in Propaedeutics of childhood diseases, e-mail: as_bogdanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-2669>, SPIN-код: 6333-7713, AuthorID: 721310 .

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

¹Быков Ю.В., ^{1,2}Обедин А.Н., ¹Зинченко О.В.,¹Муравьёва А.А., ^{1,3}Яцук И.В., ^{1,4}Волков Е.В., ^{1,5}Фишер В.В.**КОРРЕКЦИЯ ДИСБАЛАНСА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 ;

²ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1»

Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 3/1;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя»

Министерства здравоохранения РФ, 355032, Россия, г. Ставрополь, ул. Тухачевского 17;

⁴ГБУЗ «Ставропольская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 1;⁵ГБУЗ «Шпаковская районная больница» Министерства здравоохранения РФ, 356240, Россия, г. Ставрополь, ул. Ленина 1**Резюме.**

Несмотря на то, что дисбаланс кальция (Ca^{2+}) и фосфора (P) является частым электролитным нарушением в практике детской интенсивной терапии, он нередко упускается из виду в связи с неспецифической симптоматикой и превалированием других электролитных расстройств (калий, натрий, магний). Физиологическая роль Ca^{2+} и P крайне важна для поддержания основных систем организма, а выраженное снижение или повышение уровня данных электролитов может приводить к декомпенсациям жизненно важных систем, что увеличивает риск летального исхода у тяжелобольных детей. При многих ургентных состояниях необходим постоянный контроль Ca^{2+} и P в сыворотке крови для своевременной диагностики состояний гипо- и гиперкальциемии, гипо- и гиперфосфатемии в связи с тем, что специфическая клиническая симптоматика зачастую отсутствует. Объём интенсивной терапии у детей и подростков при дисбалансе данных электролитов в первую очередь зависит от выраженности истощения или интоксикации Ca^{2+} и P, а также от наличия фонового заболевания, провоцирующего эти электролитные расстройства. На фоне состояния тяжёлой гипокальциемии и гипофосфатемии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии препаратами выбора являются парентеральные формы Ca^{2+} и P.

Ключевые слова: кальций, фосфор, дисбаланс, дети и подростки, интенсивная терапия¹Bykov Yu.V., ^{1,2}Obedin A.N., ¹Zinchenko O.V.,¹Muravyeva A.A., ^{1,3}Yatsuk I.V., ^{1,4}Volkov E.V., ^{1,5}Fischer V.V.**CORRECTION OF CALCIUM AND PHOSPHATE IMBALANCE IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE PRACTICE**¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;²Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, 3/1 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002;³Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 17 Tkhachevsky St., Stavropol, Russia, 355032;⁴Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002;⁵Shpakovskaya District Hospital, 1 Lenin St., Stavropol, Russia, 356240**Abstract**

Despite the high prevalence of calcium (Ca^{2+}) and phosphate (P) imbalance in pediatric intensive care practice, this electrolyte disturbance is often overlooked because of its non-specific symptoms and the higher prevalence of imbalances involving other electrolytes (potassium, sodium, magnesium). The physiological role of Ca^{2+} and P makes them extremely important for supporting the body's major systems, and a significant fall or rise of the levels of these electrolytes can lead to decompensation of vital systems, increasing the risk of

death in critically ill children. Many urgent conditions call for constant monitoring of Ca and P levels in blood serum for early detection of hypo- and hypercalcemia, as well as hypo- and hyperphosphatemia, because often no specific symptoms are present in these conditions. The amount of intensive therapy measures required in a child or adolescent with such an electrolyte imbalance is determined primarily by severity of the Ca^{2+} and P deficiency or toxicity, and by the presence of any background disease that triggers this electrolyte disorder. In an intensive care unit, the treatments of choice for severe hypocalcemia and hypophosphatemia are parenteral preparations of Ca^{2+} and P.

Keywords: *calcium, phosphate, imbalance, children and adolescents, intensive therapy*

Введение.

Фосфор-кальциевый обмен играет решающую роль для различных физиологических процессов, включая поддержание нервно-мышечной функции, здоровья костей и клеточной сигнализации [1–3]. Например, кальций (Ca^{2+}) активно участвует в секреции гормонов, в процессах свёртывания крови и нервном возбуждении, в то время как фосфор (P) необходим для энергетического метаболизма и стабилизации содержания фосфолипидов на клеточной мембране [3]. Гомеостаз Ca^{2+} и P поддерживает функционирование многих важных систем и органов (паращитовидные железы, желудочно-кишечный тракт – ЖКТ, выделительную систему, центральную нервную систему – ЦНС) [1, 2].

Баланс концентрации Ca^{2+} и P в референсных пределах имеет решающее значение для поддержания нормальной физиологической активности детского организма [3]. Нарушения метаболизма данных электролитов часто приводит к серьёзным последствиям, таким как дисфункция ЦНС, острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), которые могут потребовать оказания экстренной неотложной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 3]. Нарушения обмена Ca^{2+} и P возникают, когда в организме отклоняются от референсных значений, которые классифицируют как гипокальциемию, гиперкальциемию, гипофосфатемию и гиперфосфатемию [3].

Современные исследования показывают, что нарушения Ca^{2+} и P у детей и подростков распространены в различных клинических контекстах, включая септические состояния, травматические повреждения, дисфункцию ЖКТ, сердечно-сосудистые заболевания, острое повреждение почек (ОПП), что достоверно увеличивает смертность среди стационарных пациентов, в том числе в условиях ОРИТ [4].

Кальций – общая характеристика и основные функции

Ca^{2+} является пятым по распространённости элементом в организме (общее содержание около 1 000–1 300 г) [5, 6]. Этот двухвалентный катион, присутствующий в двух формах (связанной или свободной), играет незаменимую роль во многих биологических функциях, наиболее важной из которых является минерализация костей [5, 6]. Ca^{2+} также влияет на мембранный потенциал, нейротрансмиссию и свёртывание крови, активность ферментов и функцию миокарда [7–9].

Подавляющее большинство данного электролита в организме ребёнка (> 99%) находится в костях в виде кристаллов гидроксиапатита, который отвечает за биомеханические свойства скелетной ткани, и лишь около 1% Ca^{2+} содержится во внеклеточном компоненте: 0,6% – в мягких тканях и 0,1% – во внеклеточной жидкости (включая 0,03% в плазме крови) [5, 7, 10, 11]. Несмотря на то, что внутриклеточная концентрация Ca^{2+} достаточно низкая (около 100 нМ), она необходима для нескольких важных функций, таких как передача клеточных сигналов, контроль нервной проводимости, сокращение мышц и физиологии системы коагуляции [6].

Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови поддерживается в очень узком диапазоне [12]. Около 45% Ca^{2+} связано с белками крови (альбуминами), а 10% – с анионами [7, 12]. Нормальный уровень Ca^{2+} составляет приблизительно от 8,9 до 10,1 мг/дл, что эквивалентно 4,4–5,2 мЭкв/л или 2,2–2,6 ммоль/л [6, 7, 12]. Уровень сывороточного Ca^{2+} колеблется в зависимости от уровня сывороточного альбумина, поскольку большой процент Ca^{2+} связан с белками крови [7]. Поэтому предпочтительно анализировать именно ионизированный Ca^{2+} для подтверждения диагноза гипо- или гиперкальциемии, особенно у детей в критическом состоянии, у которых изменение pH нарушает связывание Ca^{2+} с альбумином [6, 12]. На каждые 1 г/дл (10 г/л) уменьшения концентрации сывороточного альбумина приходится примерно 0,8

мг/дл (0,25 ммоль/л) снижения общей концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови [12].

Скорректированный общий сывороточный Ca^{2+} (мг/дл) можно рассчитать по формуле [6]: $= 1,35 \times \text{общий сывороточный } \text{Ca}^{2+} (\text{мг/дл}) - 0,65 \times \text{сывороточный альбумин (г/дл)} - 0,15 \times \text{сывороточный P (мг/дл)} + 0,3$.

Гипокальциемия

Гипокальциемия определяется у детей и подростков в случае понижения уровня сывороточного $\text{Ca}^{2+} < 8,8$ мг/дл (2,2 ммоль/л или 4,4 мЭкв/л) [6, 12]. Для доношенных или недоношенных детей с массой тела при рождении ≥ 1500 г гипокальциемия определяется при сывороточном $\text{Ca}^{2+} < 8,0$ мг/дл или ионизированном $\text{Ca}^{2+} < 4,4$ мг/дл [13, 14]. Для недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (< 1500 г) гипокальциемия рассматривается при концентрации сывороточного $\text{Ca}^{2+} < 7,0$ мг/дл или ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 4,0$ мг/дл [13, 14].

Считается, что гипокальциемия встречается гораздо чаще, чем гиперкальциемия, у детей и подростков в условиях стационара (в пределах 10–18%) [6]. Однако у госпитализированных в ОРИТ пациентов распространённость гипокальциемии может достигать 70–80%, что связано с неудовлетворительным терапевтическим исходом [5, 6, 10, 11, 15]. У тяжелобольных детей в условиях ОРИТ этому способствуют различные механизмы: повышенная экскреция Ca^{2+} с калом и мочой, дефицит витамина D и сниженное потребление Ca^{2+} , изменения pH, антикоагуляция цитратом при проведении непрерывной вено-венозной гемодиализации или плазмафереза, а также назначение парентерального питания [5].

Нет сомнений, что у детей в критическом состоянии очень часто наблюдаются низкие уровни внеклеточного Ca^{2+} и, возможно, высокие внутриклеточные концентрации [11]. В нескольких работах сообщается, что гипокальциемия является транзиторной и спонтанно восстанавливается у большинства детей и подростков в ОРИТ во время прохождения лечения, в то время как отсутствие нормализации уровня ионизированного Ca^{2+} чаще наблюдалось при летальных исходах [11].

Этиология

Причины гипокальциемии можно разделить на 3 большие категории: 1) дефицит паратиреоидного гормона (ПТГ); 2) состояния с дефицитом кальция, включая мальадсорбцию, дефицитом витамина D или нарушением его «активации», сопровождающиеся повышением уровня ПТГ и 3) другие причины [6, 12]. Наиболее распространёнными триггерами гипокальциемии у детей и подростков являются состояния после хирургических вмешательств, хроническое заболевание почек, дефицит витамина D и магния, а также острый панкреатит [12, 16]. Гипопаратиреоз, гиперфосфатемия, сепсис, наличие в анамнезе недоношенности и перинатальной асфиксии являются частыми причинами данного электролитного дисбаланса у детей первого года жизни [13, 14]. Примерно у 30% недоношенных детей и большинства новорождённых с очень низкой массой тела наблюдается достаточно низкий уровень сывороточного Ca^{2+} в течение первых 48 часов жизни [13, 14].

Клинические проявления

Симптоматика гипокальциемии зависит от её тяжести и скорости возникновения [6]. Тяжёлые проявления (сывороточный $\text{Ca}^{2+} < 8,5$ мг/дл или ионизированный $< 1,0$ ммоль/л) наблюдаются при острой гипокальциемии и включают судороги, тетанию, парестезии, ларингоспазм, возбуждение, ОССН (удлинение интервала QT), нарушение сознания вплоть до комы [6, 11–14, 16].

Основные симптомы гипокальциемии у детей и подростков составляют [6, 12, 13]:

- *судороги*: обычно присутствуют при очень тяжёлой гипокальциемии. Они могут быть единственным проявлением данного электролитного нарушения;
- *тетания*: часто провоцируется быстрым снижением уровня ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови. Тетания обычно более опасна и чаще всего наблюдается у детей при наличии респираторного алкалоза, вызывающего гипокальциемию;
- *парестезии*: периоральные или в конечностях;
- *симптом Труссо*: спазм мышц руки, характеризующийся сгибанием большого пальца, запястья

и пястно-фаланговых суставов с разгибанием пальцев при сдавлении плеча манжетой для измерения артериального давления в течение 2–3 минут;

– *симптом Хвостека*: постукивание по лицевому нерву перед ухом вызывает ипсилатеральное сокращение лицевых мышц (имеет низкую чувствительность и не всегда может присутствовать при гипокальциемии).

Удлинение интервала QT – это может привести к тахикардии типа «пируэт» – желудочковой тахикардии, которая может оказаться фатальной.

Хотя ионизированная гипокальциемия очень распространена среди детей и подростков, поступивших в ОРИТ, классические симптомы, связанные с пониженным уровнем Ca^{2+} , такие как тетания, судороги, удлинённый интервал QT и сердечная дисфункция, редко описываются у детей в критическом состоянии, поскольку они слабо выражены или могут быть замаскированы аспектами другого острого заболевания [11].

Большинство детей с хронической гипокальциемией не имеют клинических симптомов [6]. Долгосрочные побочные эффекты длительной гипокальциемии включают катаракту, церебральную кальцификацию (чаще всего при нелеченом гипопаратиреозе), дерматит, дистонию, атаксию и остеопороз [13]. Хроническая гипокальциемия, как и при гипопаратиреозе, может сопровождаться сухой ороговевшей кожей, ломкими ногтями и волосами [6].

Интенсивная терапия

В случае острой гипокальциемии рекомендуется лечить основную патологию, на фоне которой может развиваться данное электролитное нарушение (то есть гипопаратиреоз, гипомagneмию, дефицит витамина D) и назначать пероральный Ca^{2+} в случае лёгкой гипокальциемии (бессимптомное течение и сывороточный $\text{Ca}^{2+} > 1,9$ ммоль/л) или вводить глюконат кальция внутривенно в случае тяжёлой гипокальциемии (уровень сывороточного $\text{Ca}^{2+} < 1,9$ ммоль/л) [11, 13].

Внутривенное введение Ca^{2+} рекомендуется всем детям с тяжёлыми симптомами, удлинёнными интервалами QT, или у которых остро развивается гипокальциемия [6, 12, 13]. Глюконат Ca^{2+} 1–2 г (эквивалентно 90–180 мг элементарного Ca^{2+}) или 1 г хлорида Ca^{2+} (эквивалентно 270 мг элементарного Ca^{2+}) следует вводить внутривенно в виде болюсной короткой инфузии в течение 10–20 минут [6, 12]. Глюконат кальция, как правило, предпочтительнее хлорида кальция, поскольку он с меньшей вероятностью вызовет некроз тканей при введении [12]. Щелочные растворы, такие как бикарбонат и фосфорсодержащие растворы, детям следует избегать назначать через тот же внутривенный катетер, чтобы предотвратить осаждение солей Ca^{2+} [12].

Рекомендуется внутривенно вводить 40–80 мг/кг/сут элементарного Ca^{2+} для новорождённых с низкой концентрацией Ca^{2+} без какой-либо клинической симптоматики [14]. Для детей грудного возраста, которым требуется парентеральное питание, Ca^{2+} можно добавлять в виде 10% глюконата кальция (50 мг/кг/сут элементарного Ca^{2+}) и назначать в виде непрерывной инфузии [14]. У новорождённых с такими симптомами, как тетания или судороги, внутривенно вводят 10–20 мг/кг элементарного Ca^{2+} (1–2 мл/кг 10% глюконата кальция) путём медленной инфузии в течение примерно 10 мин. под контролем электрокардиографии (ЭКГ) [14]. После введения Ca^{2+} в виде болюса следует начать инфузию Ca^{2+} в дозе 50–75 мг/кг/сут или 1–3 мг/кг/ч [14]. Предпочтительнее непрерывная инфузия глюконата кальция, чем внутривенные болюсные дозы (1 мл/кг) каждые 6 ч [14]. Количество вводимого Ca^{2+} следует корректировать, измеряя Ca^{2+} в сыворотке крови каждые 8–12 ч, пока не будут достигнуты референсные значения [14].

Гипокальциемию следует корректировать хлоридом кальция у пациентов со значительным кровотечением для поддержания коагуляции [17]. В настоящее время не рекомендуется корректировать гипокальциемию, вызванную критическим заболеванием, у детей и подростков в ОРИТ при отсутствии симптомов и в лёгкой форме [11, 13].

Дети без выраженных клинических проявлений гипокальциемии лечатся пероральными добавками Ca^{2+} , обычно карбонатом или цитратом кальция; 1 г карбоната кальция содержит 400 мг элементарного (40%), в то время как 1 г цитрата кальция содержит 211 мг элементарного Ca^{2+} (21%) [6, 12]. Цель

состоит в том, чтобы вводить 1 500–2 000 мг элементарного Ca^{2+} ежедневно per os, разделённого на 2–3 дозы [12].

Добавки витамина D часто рекомендуются детям с данным электролитным нарушением вместе с Ca^{2+} для улучшения всасывания в связи с тем, что дефицит витамина D часто встречается в клинических сценариях, приводящих к гипокальциемии [11, 12]. Для детей в возрасте от 0 до 1 года рекомендуемая суточная норма потребления витамина D составляет 400 международных единиц (МЕ) (1 мкг) и 200–260 мг Ca^{2+} в день [13]. Для детей в возрасте от 1 до 3 лет доза увеличивается до 600 МЕ (1,5 мкг) витамина D и 700 мг Ca^{2+} [13]. С 4 лет и до взрослого возраста суточная доза витамина D остаётся на уровне 600 МЕ (1,5 мкг), а Ca^{2+} увеличивается до 1 000–1 300 мг [13]. Кальцитриол или альфакальцидол могут быть добавлены в зависимости от степени и этиологии гипокальциемии, например, состояний, при которых $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не вырабатывается, или временно для лечения острой гипокальциемии [13]. Кальцитриол назначается per os в дозе 0,25–1,0 мкг/сут, альфакальцидол per os в дозе 0,01–0,05 мкг/кг/сут [6]. Сопутствующую гиперфосфатемию у детей и подростков с гиперпаратиреозом необходимо корректировать диетой с низким содержанием P и назначением фосфатсвязывающих препаратов [6].

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия определяется как уровень сывороточного $\text{Ca}^{2+} > 10,4$ мг/дл (2,6 ммоль/л или 5,2 мЭкв/л) [6, 10]. Гиперкальциемия может быть лёгкой (Ca^{2+} 10,5–11,9 мг/дл), умеренной (Ca^{2+} 12,0–13,9 мг/дл) или тяжёлой (гиперкальциемический криз; $\text{Ca}^{2+} \geq 14,0$ мг/дл) [6, 7, 13]. Данное электролитное нарушение встречается довольно часто, её распространённость составляет приблизительно 1–4% среди населения в целом и 0,17–3,0% среди госпитализированных детей и подростков [7, 10]. Известно, что около 2% всех видов онкологических заболеваний связаны с гиперкальциемией, но в детской возрастной группе распространённость её несколько меньше, от 0,4% до 1,3% [18].

Этиология

Гиперкальциемия чаще всего вызвана повышенной резорбцией костей; она также может быть результатом высокой кишечной абсорбции или сниженной почечной экскреции Ca^{2+} [6]. Около 30–90% случаев гиперкальциемии обусловлены первичным гиперпаратиреозом и гиперкальциемией, связанной со злокачественными новообразованиями [6, 7, 19, 20]. Гиперкальциемия в ходе злокачественного новообразования имеет неудовлетворительный прогноз [6].

Важные причины гиперкальциемии которые также следует учитывать у детей и подростков, включают токсичность витамина D [13]. Генетические причины гиперкальциемии чаще встречаются у детей младшего возраста по сравнению с подростками и включают синдромы МЭН 1 и 2А на фоне гиперпаратиреоза и синдром Уильямса, который, как полагают, вызван повышенной чувствительностью к витамину D [13].

Клинические проявления

Дети с лёгкой гиперкальциемией часто не имеют симптомов [6]. При умеренных и тяжёлых проявлениях данного электролитного нарушения, симптомы достаточно неспецифичны и могут совпадать с другими нарушениями электролитного баланса [6]. Как и при гипокальциемии, клинические проявления гиперкальциемии зависят от её тяжести и скорости возникновения [6]. Симптомы могут включать церебральную дисфункцию: слабость, вялость, возбуждение, повышенную сонливость, головную боль (у детей старшего возраста) [6, 7]. При тяжёлых уровнях гиперкальциемия может даже привести к развитию коматозного состояния [6, 7, 13]. Нарушения со стороны ЖКТ проявляются тошнотой, рвотой, болями в животе и запорами [6, 7]. Гиперкальциемия может привести к сокращению интервалов QT, удлинению интервалов PR и расширению комплекса QRS на ЭКГ [7, 13]. Сердечные проявления также включают брадикардию, AV блокады и другие аритмии, которые могут быть опасны для жизни [7, 10, 13]. Тяжёлая острая гиперкальциемия может привести к ОПП (особенно на фоне сильного эксикоза) и нефрогенному несахарному диабету [10].

Интенсивная терапия

Цели лечения гиперкальциемии у детей и подростков включают форсированное выведение Ca^{2+} из внеклеточной жидкости, снижение желудочно-кишечной абсорбции и уменьшение его резорбции из костей [7]. Варианты интенсивной терапии у детей и подростков различаются в зависимости от этиологии и тяжести гиперкальциемии [7].

Дети с гиперкальциемией могут испытывать выраженный дефицит объема жидкости и нуждаться в инфузионной терапии [7]. Гидратация обычно осуществляется с помощью инфузии 0,9% NaCl (10–20 мл/кг) до появления адекватной скорости диуреза и состояния эуволемии [6, 13, 21]. Эффективность петлевых диуретиков в лечении тяжелой гиперкальциемии сомнительна и их никогда не следует назначать до восполнения объема [6]. Однако они могут иметь некоторую положительную роль у детей и подростков, у которых на фоне гиперкальциемии развивается гиперволемия [6]. Гиперкальциемия часто может сопровождаться другими электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия, гипوماгнемия и гипофосфатемия [7]. Все эти нарушения должны быть надлежащим образом скорректированы для поддержания нормальных уровней [7].

К дополнительным фармакологическим методам относят введение кальцитонина, бисфосфонатов и деносумаба которые подавляют резорбцию костей, опосредованную остеокластами, что приводит к снижению уровня Ca^{2+} в сыворотке крови [6, 13]. Бисфосфонаты (особенно внутривенный золедронат и памидронат) показаны у детей для лечения гиперкальциемии, связанной со злокачественными новообразованиями [6, 7].

В случаях, когда бисфосфонаты противопоказаны (например, хроническая почечная недостаточность), используется деносумаб – человеческое моноклональное антитело, которое нацелено на рецепторный активатор лиганда NF- κ B (RANKL) [6, 7, 13]. Это эффективная тактика при рефрактерной гиперкальциемии во взрослой популяции (препарат противопоказан в возрасте до 18 лет) [6, 7]. Данный препарат является отличным вариантом лечения для детей с почечной недостаточностью и, как показано, очень практичен для снижения уровня Ca^{2+} в сыворотке крови [7].

Кальцитонин может использоваться в качестве дополнения к терапии бисфосфонатами [13]. Вводится внутримышечно или подкожно в дозе 4 ед/кг каждые 12 часов, действует уже через 2 часа после введения, но его эффект длится всего около 4–7 дней, что ограничивает его применение при длительной терапии [7]. В редких случаях для лечения тяжелой гиперкальциемии в условиях ОРИТ у тяжелобольных детей может потребоваться проведение гемодиализа [13].

ДИСБАЛАНС ФОСФОРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Фосфор – общая характеристика и основные функции

Р служит основным внутриклеточным анионом организма ребёнка и незаменим для многочисленных важных физиологических процессов [22, 23]. Р является важным компонентом ДНК и РНК, клеточной мембраны, сигнальных молекул, 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах и гидроксиапатита в костях [22–24]. Он представляет источник энергии для молекулярных функций благодаря своей роли в аденозинтрифосфате, контролирует фосфолипиды клеточных мембран для регулирования молекулярной активности [23, 24].

Почки являются основным регулятором гомеостаза Р, обычно 80–90% отфильтрованного Р реабсорбируется, а остальное выводится с мочой [22]. Около 85% Р содержится в костях и зубах, 14% – внутриклеточно и 1% – в сыворотке/внеклеточной жидкости [23]. Свободный Р в организме преимущественно находится внутриклеточно [23].

Референсные значения неорганического Р в плазме у взрослого человека составляет от 2,5 до 4,5 мг/дл, у детей нормальный диапазон значительно выше и варьируется от 4,0 до 7,0 мг/дл [23, 25]. Учитывая широко распространённую роль Р почти в клеточной функции, отклонение в уровнях этого электролита в сыворотке имеет большое значения в практике детской интенсивной терапии [23].

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия определяется как уровень Р в сыворотке крови ребёнка менее 4,0 мг/дл [23]. Снижение концентрации Р ниже референсных значений не обязательно указывает на истощение данного электролита, поскольку только около 1% данного электролита присутствует во внеклеточном пространстве [22]. Гипофосфатемия является относительно распространённым лабораторным отклонением, однако часто обнаруживается случайно [26]. Её точная распространённость и значимость для этих детей остаются неясными, не менее чем у 2,2–3,1% госпитализированных детей и подростков и у 29–34% пациентов в ОРИТ зарегистрировано данное электролитное нарушение [27–30].

Более того, последствия гипофосфатемии остаются неопределёнными, хотя в некоторых исследованиях сообщалось о связи между гипофосфатемией и неудовлетворительным клиническим исходом у детей, находящихся на лечении в ОРИТ [28]. Несмотря на предполагаемую важность поддержания нормальной концентрации Р как в здоровом состоянии, а также на наличие факторов риска гипофосфатемии, несколько недавних исследований показали, что рутинный мониторинг Р не распространён среди пациентов, поступивших в ОРИТ, и что гипофосфатемия часто не корректируется [22, 31].

Этиология

Гипофосфатемия чаще всего возникает по одному из следующих трёх механизмов: 1) недостаточное всасывание Р в кишечнике; 2) повышенное выделение Р почками; 3) переход внеклеточного Р во внутриклеточное пространство или в минеральное пространство костей [22, 29, 32]. Несколько факторов риска гипофосфатемии обычно встречаются у детей и подростков в критическом состоянии, включая анорексию, инсулинотерапию, острый респираторный алкалоз, введение высоких доз диуретиков, проведение непрерывной заместительной почечной терапии [22]. Сопутствующие состояния, приводящие у детей и подростков к гипофосфатемии, включают неудовлетворительное питание, кишечную мальабсорбцию, рецидивирующие боли в костях, подозрение на множественную миелому, парентеральное питание и приём лекарств, включая глюкокортикоиды, антациды, цисплатин или памидронат [23].

Клинические проявления

Гипофосфатемия в детском и подростковом возрасте часто протекает бессимптомно, клинические проявления обычно выражаются при умеренной или тяжёлой гипофосфатемии [23]. Последствия тяжёлой гипофосфатемии (Р менее 2,0 мг/дл) проявляются в сильной мышечной слабости, включая острую дыхательную недостаточность и ОССН, рабдомиолиз, непроходимость кишечника, иммунную дисфункцию и гиперкальциурию, что способствует высокой заболеваемости и смертности [22–24, 27]. Церебральная дисфункция включает нарушение уровня сознания, судорожный синдром и очаговую неврологическую симптоматику (парестезии или снижение рефлексов) [23].

Интенсивная терапия

Тяжёлые, симптоматические случаи гипофосфатемии подходят для внутривенного введения Р, если концентрация данного электролита в сыворотке крови составляет менее 1,0 мг/дл (или 0,32 ммоль/л), и должны быть изменены на пероральную форму, когда сывороточный уровень Р превышает 2,0 мг/дл (или 0,48 ммоль/л). Внутривенная замена Р может также использоваться у детей и подростков, которые не могут принимать пероральные препараты или по каким-либо причинам не переносят энтеральную замену [23].

Обычно используемые парентеральные препараты для коррекции острой гипофосфатемии: фосфат натрия и фосфат калия (в Российской Федерации данные формы не зарегистрированы), содержащие эквивалентное содержание Р (0,011 г/мл), вводятся по следующей схеме [23]:

- Р сыворотки < 1,0 мг/дл: 0,6 ммоль/кг в течение 6 часов внутривенно;
- Р сыворотки 1,0–1,7 мг/дл: 0,4 ммоль/кг в течение 6 часов внутривенно;
- Р сыворотки 1,7–2,2 мг/дл: 0,2 ммоль/кг в течение 6 часов внутривенно.

При почечной дисфункции доза парентерального замещения Р у детей и подростков должна быть уменьшена на 50% [23].

Лечение гипофосфатемии с помощью пероральных заместительных схем [23]:

- Р сыворотки > 1,5 мг/дл: общая доза 1 ммоль/кг (максимум 80 ммоль) в 3–4 приёма в течение 24 часов;
- Р сыворотки < 1,5 мг/дл: общая доза 1,3 ммоль/кг (максимум 100 ммоль) в 3–4 приёма в течение 24 часов.

Гиперфосфатемия

Уровень Р в плазме крови выше 7,0 мг/дл у детей и подростков должен рассматриваться как гиперфосфатемия [23]. Недавний крупномасштабный мета-анализ показал, что гиперфосфатемия имеет связь со смертностью от всех причин у детей в критическом состоянии [33]. Однако пока остаётся неясным, связана ли повышенная концентрация Р в сыворотке крови напрямую с повышенной смертностью или является лишь диагностическим маркёром тяжести состояния у детей и подростков в условиях ОРИТ [33]. Гиперфосфатемия выделяется как значительный и независимый фактор риска, способствующий ОССН и смертности среди детей, проходящих диализ [34].

Гиперфосфатемия у тяжелобольных детей изучена недостаточно хорошо [24]. Исследования показали, что частота гиперфосфатемии составила 12% у всех пациентов при поступлении в больницу и у одной трети пациентов, поступивших в ОРИТ, где она значительно увеличивает смертность [30, 35]. Например, у детей с уровнем Р в сыворотке > 6,5 мг/дл риск смертности на 27% выше, чем у лиц с уровнем Р от 2,4 до 6,5 мг/дл [30]. У детей и подростков с ХПН распространённость гиперфосфатемии варьируется от 50 до 74% [35].

По сравнению с гипофосфатемией, которая привлекла больше внимания клиницистов, острая гиперфосфатемия в условиях ОРИТ часто упускается из виду, что может быть связано с её лёгкими симптомами [36]. Гиперфосфатемия при поступлении была также определена как фактор риска смертности у детей, страдающих внебольничной пневмонией или тяжёлыми ожогами, или при прохождении лечения в ОРИТ [37].

Этиология

Почечная недостаточность является наиболее распространённой причиной гиперфосфатемии [35]. Скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин значительно снижает фильтрацию неорганического Р, повышая его уровень в сыворотке крови [35]. При отсутствии почечной недостаточности, гиперфосфатемия у детей встречается редко, и если о ней сообщают, то она обычно обусловлена интоксикацией витамином D, синдромом лизиса опухоли, гипопаратиреозом и псевдогипопаратиреозом [37]. К другим менее распространённым причинам относятся высокое потребление Р (чрезмерное использование слабительных или клизм), а также интоксикации витамином D [35].

Семейный гиперфосфатемический опухолевый кальциноз (FHNC OMIM211900) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, приводящим к данному электролитному нарушению, хотя точный уровень распространённости неизвестен [37]. Показано, что большинство зарегистрированных случаев гиперфосфатемии у детей (78%) приходится на возраст 2–13 лет [37].

Клинические проявления

У большинства детей и подростков симптомы гиперфосфатемии отсутствуют или выражены достаточно слабо [30, 35]. Декомпенсация по жизненно важным органам и системам на фоне данного электролитного нарушения способствует появлению клинической симптоматики [35]. Признаки поражения ЦНС включают психо-моторное возбуждение, галлюцинаторный синдром (у детей старшего возраста) судороги, нервно-мышечную гипервозбудимость (симптом Хвостека и Труссо), гиперрефлексию, мышечные спазмы (например, карпопедальный спазм) или тетанию, редко – развитие коматозного состояния [30, 35, 38]. ОССН может проявляться артериальной гипотонией и брадикардией [35, 38]. Гиперфосфатемия также увеличивает риск гиперпаратиреоза, переломов костей, прогрессирования

ХБП, атрофии скелетных мышц и иммунной дисфункции [30].

Интенсивная терапия

Лечение гиперфосфатемии требует выявления и коррекции основной причины данного электролитного нарушения, при этом терапевтические цели интенсивной терапии заключаются в нормализации концентрации Р в сыворотке крови в пределах 2,7–4,5 мг/дл [35, 36]. Если у ребёнка нет нарушения функции почек, выведение Р почками может ускориться за счёт увеличения внеклеточного объёма путём назначения инфузии кристаллоидных растворов (0,9% NaCl 10–15 мл/кг) и введения петлевых диуретиков (фуросемид 1 мг/кг) [35, 36]. У пациентов, находящихся на диализе, уровень Р необходимо снизить до референсных значений однако не существует определённого целевого показателя для данного контингента пациентов [35]. У детей с хроническим заболеванием почек, не получающих диализ, уровень Р в сыворотке необходимо поддерживать в диапазоне 4,0 до 7,0 мг/дл [35].

Заключение

Дисбаланс Ca^{2+} и Р в практике детской интенсивной терапии является частым, но игнорируемым электролитным нарушением, что, безусловно, негативно сказывается на качестве оказания медицинской помощи у детей и подростков, находящихся на лечении в условиях ОРИТ. Необходимо повышать информированность о гипо- и гиперкальциемии, гипо- и гиперфосфатемии среди врачей анестезиологов-реаниматологов, в первую очередь по вопросам этиопатогенеза, клинических проявлений и алгоритмам неотложной помощи при данных электролитных расстройствах.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Быков Ю.В. – интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (30%);

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%);

Зинченко О.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%);

Муравьёва А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%);

Яцук И.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%);

Волков Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%);

Фишер В.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%);

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы

1. Anghel L., Manole C., Nechita A. et al. Calcium, Phosphorus and Magnesium Abnormalities Associated with COVID-19 Infection, and Beyond. *Biomedicines*. 2023. 11 (9). 2362. DOI: 10.3390/biomedicines11092362.
2. Shaker J.L., Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. *Endotext* [Internet]. 2023. Bookshelf ID: NBK279023.
3. Sun M., Wu X., Yu Y. et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Front Cell Dev Biol*. 2020. 8. 576110. DOI: 10.3389/fcell.2020.576110.
4. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Chewcharat A. et al. Hospital mortality and long-term mortality among hospitalized patients with various admission serum ionized calcium levels. *Postgrad Med*. 2020. 132 (4). 385–390. DOI: 10.1080/00325481.2020.1728980.

5. Hamroun A., Pekar J.D., Lionet A. et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *JLPM*. 2020. 5. 1–16. DOI: 10.21037/jlpm-20-60.
6. Tinaw M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021. 13 (1). 12420. DOI: 10.7759/cureus.12420
7. Sadiq N.M., Patel G., Badireddy M. Hypercalcemia. *StatPearls* [Internet]. 2024. Bookshelf ID: NBK430714
8. Giuliano C.A., Perets V., Hijazi M. et al. Dose-response of intravenous calcium in the surgical intensive care unit. *Int J Clin Pharm* 2021. 43. 246–250. DOI: 10.1007/s11096-020-01145-7.
9. Zhao J., Liu M., Yu D. et al. Serum calcium and mortality in pediatric pneumonia patients admitted to the PICU: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2024. 14 (1). 18683. DOI: 10.1038/s41598-024-69885-4.
10. Chonchol M., Smogorzewski M., Stubbs J., Yu A.S. *Brenner & Rector's The Kidney*. Vol. 11. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance; p. 613.
11. Melchers M., van Zanten A.R. Management of hypocalcaemia in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2023. 29 (4). 330–338. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001059.
12. Goyal A., Anastasopoulou C., Ngu M., Singh S. Hypocalcemia. *StatPearls* [Internet]. 2023. Bookshelf ID: NBK430912.
13. Bharill S., WuIn M. Brief: Hypocalcemia and Hypercalcemia in Children. *Pediatr Rev*. 2023. 44 (9). 533–536. DOI: 10.1542/pir.2022-005578.
14. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr*. 2019; 2019 : 4318075. DOI: 10.1155/2019/4318075.
15. He W., Huang L., Luo H. et al. The positive and negative effects of calcium supplementation on mortality in septic ICU patients depend on disease severity: a retrospective study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract* 2022. 2022. 2520695. DOI: 10.1155/2022/2520695.
16. Kestenbaum B., Houillier P. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Vol. 6. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2018. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism; pp. 124–141.
17. Kronstedt S., Roberts N., Ditzel R. et al. Hypocalcemia as a predictor of mortality and transfusion. A scoping review of hypocalcemia in trauma and hemostatic resuscitation. *Transfusion*. 2022. 62 (1). 158–166. DOI: 10.1111/trf.16965
18. Catalano A., Chilà D., Bellone F. et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol*. 2018. 13. 9-13. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.05.004.
19. Zagzag J., Hu M.I., Fisher S.B. et al. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018. 68. 377–386. DOI: 10.3322/caac.21489.
20. Renaghan A.D., Rosner M.H. Hypercalcemia: etiology and management. *Nephrol Dial Transpl*. 2018. 33. 549–551. DOI: 10.1093/ndt/gfy054.
21. Tonon C.R., Silva T.A., Pereira F.W. et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit*. 2022. 28. 935821. DOI: 10.12659/MSM.935821.
22. Reintam Blaser A., Gunst J., Ichai C. et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children – A systematic review. *Clin Nutr*. 2021. 40 (4). 1744–1754. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.045.
23. Sharma S., Hashmi M.F., Kaur J., Castro D. Hypophosphatemia. *StatPearls* [Internet]. 2024. Bookshelf ID: NBK493172.
24. Vijaywargiya T., Maurya S., Mohapatra S. Phosphorus abnormalities in a paediatric intensive care unit in North India. *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2023. 52 (4). 451–456. DOI: 10.4038/sljch.v52i4.10619.
25. Koljonen L., Enlund-Cerullo M., Hauta-Alus H. et al. Phosphate Concentrations and Modifying Factors in Healthy Children From 12 to 24 Months of Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021. 106 (10). 2865–2875. DOI: 10.1210/clinem/dgab495.
26. Berger M.M., Appelberg O., Reintam-Blaser A. et al. ESICM-MEN section. Prevalence of hypophosphatemia in the ICU - Results of an international one-day point prevalence survey. *Clin Nutr*. 2021. 40 (5). 3615–3621. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.017.
27. Kalantar-Zadeh K., Ganz T., Trumbo H. et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: A review. *Am J Hematol*. 2021. 96 (5). 606–616. DOI: 10.1002/ajh.26100.

28. Akbaş Y., Koker A., Erkek N. Are we aware that hyperphosphatemia affects mortality and morbidity as much as hypophosphatemia in pediatric intensive care patients? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019. 17. 35–40. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.
29. Veldscholte K., Veen M.A., Eveleens R.D. et al. Early hypophosphatemia in critically ill children and the effect of parenteral nutrition: A secondary analysis of the PEPaNIC RCT. *Clinical nutritional.* 2022. 41 (11). 2500-2508. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.09.001.
30. Portales-Castillo I, Rieg I, Khalid S.B. et al. Physiopathology of Phosphate Disorders. *Adv Kidney Dis Health.* 2023; 30 (2) : 177–188. DOI: 10.1053/j.akdh.2022.12.011.
31. Florenzano P., Cipriani C., Roszko K.L. et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8. 163–174. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.
32. Uday S., Sakka S., Davies J.H. et al. Elemental formula associated hypophosphataemic rickets. *Clin Nutr.* 2019. 38(5). 2246-2250. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.028.
33. Zhou X., He J., Zhu D. et al. Relationship between serum phosphate and mortality in critically ill children receiving continuous renal replacement therapy. *Front Pediatr.* 2023. 11. 1129156. DOI: 10.3389/fped.2023.1129156.
34. Ahmed F.A., Begum M., Al Sharhan M.A. Spurious Hyperphosphatemia in Two Children With End-Stage Renal Disease: A Case Report. *Cureus.* 2024. 16 (3). 55818. DOI: 10.7759/cureus.55818. Rout P., Jialal I. Hyperphosphatemia. *StatPearls [Internet].* 2023. Bookshelf ID: NBK551586.
35. Zheng W.H., Yao Y., Zhou H. et al. Hyperphosphatemia and Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022. 9. 870637. DOI: 10.3389/fmed.2022.870637.
36. Lingappa L., Ichikawa S., Gray A.K. et al. An Unusual Combination of Neurological Manifestations and Sudden Vision Loss in a Child with Familial Hyperphosphatemic Tumoral Calcinosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019. 22 (3). 327–331. DOI: 10.4103/aian.AIAN_191_18.
37. Rugg C., Bachler M., Kammerlander R. et al. ICU-Admission Hyperphosphataemia Is Related to Shock and Tissue Damage, Indicating Injury Severity and Mortality in Polytrauma Patients. *Diagnostics (Basel).* 2021. 11 (9). 1548. DOI: 10.3390/diagnostics11091548.

References:

1. Anghel L., Manole C., Nechita A. et al. Calcium, Phosphorus and Magnesium Abnormalities Associated with COVID-19 Infection, and Beyond. *Biomedicines.* 2023. 11 (9). 2362. DOI: 10.3390/biomedicines11092362.
2. Shaker J.L., Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. *Endotext [Internet].* 2023. Bookshelf ID: NBK279023.
3. Sun M., Wu X., Yu Y. et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Front Cell Dev Biol.* 2020. 8. 576110. DOI: 10.3389/fcell.2020.576110.
4. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Chewcharat A. et al. Hospital mortality and long-term mortality among hospitalized patients with various admission serum ionized calcium levels. *Postgrad Med.* 2020. 132 (4). 385–390. DOI: 10.1080/00325481.2020.1728980
5. Hamroun A., Pekar J.D., Lionet A. et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *JLPM.* 2020. 5. 1–16. DOI: 10.21037/jlpm-20-60.
6. Tinaw M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus.* 2021. 13 (1). 12420. DOI: 10.7759/cureus.12420
7. Sadiq N.M., Patel G., Badireddy M. Hypercalcemia. *StatPearls [Internet].* 2024. Bookshelf ID: NBK430714
8. Giuliano C.A., Perets V., Hijazi M. et al. Dose-response of intravenous calcium in the surgical intensive care unit. *Int J Clin Pharm* 2021. 43. 246–250. DOI: 10.1007/s11096-020-01145-7.
9. Zhao J., Liu M., Yu D. et al. Serum calcium and mortality in pediatric pneumonia patients admitted to the PICU: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024. 14 (1). 18683. DOI: 10.1038/s41598-024-69885-4.
10. Chonchol M., Smogorzewski M., Stubbs J., Yu A.S. *Brenner & Rector's The Kidney.* Vol. 11. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2019. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance; p. 613.
11. Melchers M., van Zanten A.R. Management of hypocalcaemia in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2023. 29 (4). 330–338. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001059
12. Goyal A., Anastasopoulou C., Ngu M., Singh S. Hypocalcemia. *StatPearls [Internet].* 2023. Bookshelf ID:

NBK430912.

13. Bharill S., WuIn M. Brief: Hypocalcemia and Hypercalcemia in Children. *Pediatr Rev.* 2023. 44 (9). 533–536. DOI: 10.1542/pir.2022-005578.
14. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr.* 2019; 2019 : 4318075. DOI: 10.1155/2019/4318075.
15. He W., Huang L., Luo H. et al. The positive and negative effects of calcium supplementation on mortality in septic ICU patients depend on disease severity: a retrospective study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract* 2022. 2022. 2520695. DOI: 10.1155/2022/2520695.
16. Kestenbaum B., Houillier P. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Vol. 6. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2018. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism; pp. 124–141.
17. Kronstedt S., Roberts N., Ditzel R. et al. Hypocalcemia as a predictor of mortality and transfusion. A scoping review of hypocalcemia in trauma and hemostatic resuscitation. *Transfusion.* 2022. 62 (1). 158–166. DOI: 10.1111/trf.16965
18. Catalano A., Chilà D., Bellone F. et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018. 13. 9-13. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.05.004.
19. Zagzag J., Hu M.I., Fisher S.B. et al. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018. 68. 377–386. DOI: 10.3322/caac.21489.
20. Renaghan A.D, Rosner M.H. Hypercalcemia: etiology and management. *Nephrol Dial Transpl.* 2018. 33. 549–551. DOI: 10.1093/ndt/gfy054.
21. Tonon C.R., Silva T.A, Pereira F.W. et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit.* 2022. 28. 935821. DOI: 10.12659/MSM.935821.
22. Reintam Blaser A., Gunst J., Ichai C. et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* 2021. 40 (4). 1744–1754. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.045.
23. Sharma S., Hashmi M.F., Kaur J., Castro D. Hypophosphatemia. *StatPearls [Internet]*. 2024. Bookshelf ID: NBK493172.
24. Vijaywargiya T., Maurya S., Mohapatra S. Phosphorus abnormalities in a paediatric intensive care unit in North India. *Sri Lanka Journal of Child Health.* 2023. 52 (4). 451–456. DOI: 10.4038/sljch.v52i4.10619
25. Koljonen L., Enlund-Cerullo M., Hauta-Alus H. et al. Phosphate Concentrations and Modifying Factors in Healthy Children From 12 to 24 Months of Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021. 106 (10). 2865-2875. DOI: 10.1210/clinem/dgab495.
26. Berger M.M., Appelberg O., Reintam-Blaser A. et al. ESICM-MEN section. Prevalence of hypophosphatemia in the ICU - Results of an international one-day point prevalence survey. *Clin Nutr.* 2021. 40 (5). 3615–3621. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.017.
27. Kalantar-Zadeh K., Ganz T., Trumbo H. et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: A review. *Am J Hematol.* 2021. 96 (5). 606–616. DOI: 10.1002/ajh.26100.
28. Akbaş Y., Koker A., Erkek N. Are we aware that hyperphosphatemia affects mortality and morbidity as much as hypophosphatemia in pediatric intensive care patients? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019. 17. 35–40. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.
29. Veldscholte K., Veen M.A., Eveleens R.D. et al. Early hypophosphatemia in critically ill children and the effect of parenteral nutrition: A secondary analysis of the PEPaNIC RCT. *Clinical nutritional.* 2022. 41 (11). 2500-2508. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.09.001.
30. Portales-Castillo I, Rieg I, Khalid S.B. et al. Physiopathology of Phosphate Disorders. *Adv Kidney Dis Health.* 2023; 30 (2) : 177–188. DOI: 10.1053/j.akdh.2022.12.011.
31. Florenzano P., Cipriani C., Roszko K.L. et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8. 163–174. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.
32. Uday S., Sakka S., Davies J.H. et al. Elemental formula associated hypophosphataemic rickets. *Clin Nutr.* 2019. 38 (5). 2246–2250. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.028.
33. Zhou X., He J., Zhu D. et al. Relationship between serum phosphate and mortality in critically ill children receiving continuous renal replacement therapy. *Front Pediatr.* 2023. 11. 1129156. DOI: 10.3389/

fped.2023.1129156.

34. Ahmed F.A., Begum M., Al Sharhan M.A. Spurious Hyperphosphatemia in Two Children With End-Stage Renal Disease: A Case Report. Cureus. 2024. 16 (3). 55818. DOI: 10.7759/cureus.55818.
35. Rout P., Jialal I. Hyperphosphatemia. StatPearls [Internet]. 2023. Bookshelf ID: NBK551586.
36. Zheng W.H., Yao Y., Zhou H. et al. Hyperphosphatemia and Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2022. 9. 870637. DOI: 10.3389/fmed.2022.870637.
37. Lingappa L., Ichikawa S., Gray A.K. et al. An Unusual Combination of Neurological Manifestations and Sudden Vision Loss in a Child with Familial Hyperphosphatemic Tumoral Calcinosis. Ann Indian Acad Neurol. 2019. 22 (3). 327–331. DOI: 10.4103/aian.AIAN_191_18.
38. Rugg C., Bachler M., Kammerlander R. et al. ICU-Admission Hyperphosphataemia Is Related to Shock and Tissue Damage, Indicating Injury Severity and Mortality in Polytrauma Patients. Diagnostics (Basel). 2021. 11 (9). 1548. DOI: 10.3390/diagnostics11091548.

Информация об авторах.

1. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: yubikov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
2. **Обедин Александр Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Зинченко Олег Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>.
4. **Муравьёва Алла Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>.
5. **Яцук Иван Викторович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>.
6. **Волков Евгений Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: volkov26@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>.
7. **Фишер Василий Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, e-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>.

Information about the authors.

1. **Bykov Y.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, e-mail: yubikov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
2. **Obedin A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Zinchenko O.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>.
4. **Muravyeva A.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>.
5. **Yatsuk I.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>.
6. **Volkov E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: volkov26@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>.
7. **Fischer V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, e-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

¹Лузина Е.В., ¹Ларёва Н.В., ²Лазебник Л.Б., ¹Томина Е.А., ³Лянная О.А.
**ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ,
 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА**

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
 здравоохранения РФ, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
 им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Россия, 127473, Москва,
 ул. Делегатская, 20/1;

³Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», 672039, Чита, ул. Бабушкина, дом 97, пом. 1

Резюме. *Helicobacter pylori* (HP) является одной из наиболее распространенных инфекций и признана патогеном для желудка у людей, который приводит к развитию гастрита у всех инфицированных лиц. Отмечена этиологическая роль HP в формировании язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка (РЖ). Распространенность HP отличается в разных регионах, в разных этнических, социальных и возрастных группах. В статье обобщены публикации о частоте инфицирования HP в разных странах, об изменении эпидемиологической ситуации в мире за последние годы, отмечено снижение HP-позитивности в Японии, Корее, Китае, Австралии. Проанализированы факторы риска заражения в зависимости от пола, возраста, места проживания, этнической принадлежности, образовательного статуса и профессии. Представлены данные о более частом инфицировании HP медицинского персонала. Выделение профессиональной группы риска медицинских работников является важным фактом, так как может способствовать раннему выявлению и лечению хеликобактерной инфекции и ассоциированных заболеваний (хронического гастрита, ЯБ, РЖ), профилактике и контролю передачи HP на рабочих местах, а также лучшему пониманию проблемы и правильному лечению своих пациентов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, распространенность, факторы риска, медицинские работники

¹Luzina E.V., ¹Lareva N.V., ²Lazebnik L.B., ¹Tomina E.A., ³Lyannaya O.A.
**HELICOBACTER PYLORI INFECTION. RELEVANCE OF THE PROBLEM,
 PREVALENCE AND RISK FACTORS**

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow,
 Russia, 127473;

³MEDLUX multidisciplinary medical center, 97/1 Babushkina St., Chita, Russia, 672039,

Summary. *Helicobacter pylori* (HP) is one of the most common infections and is recognized as a gastric pathogen in humans, leading to the development of gastritis in all infected individuals. The etiological role of HP in the formation of peptic ulcer (PU) and gastric cancer (GC) has been noted. The prevalence of HP differs in different regions, in different ethnic, social and age groups. The article summarizes publications on the frequency of HP infection in different countries, changes in the epidemiological situation in the world in recent years, and noted a decrease in HP positivity in Japan, Korea, China, and Australia. Risk factors for infection were analyzed depending on gender, age, place of residence, ethnicity, educational status and profession. Data are presented on the more frequent infection of medical personnel with HP. Identification of an occupational risk group for medical workers is an important fact, as it can contribute to the early detection and treatment of *Helicobacter pylori* infection and associated diseases (chronic gastritis, ulcers, gastric cancer), the prevention and control of the transmission of HP in the workplace, as well as a better understanding of the problem and proper treatment of their patients.

Keywords: *Helicobacter pylori*, prevalence, risk factors, medical workers

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) является этиологическим фактором развития основных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Доказано влияние бактерии на формирование хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ), MALT-лимфомы, рака желудка (РЖ). В последнем пересмотре рекомендаций Маастрихт VI в 2022 г. эксперты еще раз подтвердили, что НР является патогеном для желудка и всегда вызывает гастрит [1]. В ответ на внедрение бактерии активируется процесс перекисного окисления липидов, увеличивается продукция активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов-8, 12), повреждаются зоны пролиферации клеток, происходит деструкция желез, повреждение ДНК клеток, что ведет к формированию атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и в 2–3% случаев РЖ [2, 3, 4], который, по-прежнему, остается третьей ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у обоих полов во всем мире [5]. В Российской Федерации с 2008 г. по 2018 г. РЖ составил 93,3–95,1 случаев на 100 000 населения, а летальность в течение года с момента установления диагноза из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году – 54,1–47,4% [6].

Основной стратегией первичной профилактики РЖ признана эрадикационная терапия НР [1]. Мета-анализ, проведенный К. Sugano в 2019 г., продемонстрировал значительно более низкий риск развития РЖ после успешной элиминации бактерии [отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55]. Снижение заболеваемости было достоверно большим ($p = 0,01$) в группах с длительным (5 лет и более) наблюдением (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,24–0,43) [7].

Остается актуальным и вопрос язвообразования. Исследование, проведенное еще в 2003 г. в Дании, показало увеличение риска развития ЯБ в 4 раза у серопозитивных по НР датчан без ЯБ в анамнезе за одиннадцать лет наблюдения (ОШ 4,3 (95% ДИ: 2,2; 8,3) [8]. Антихеликобактерное лечение приводит к снижению количества больных с ЯБ. Д.С. Бордин и соавт. (2018) отметили падение заболеваемости ЯБ в Москве на 77% (с 167 до 38,6 на 100 тыс. населения) с 1994 г. по 2016 г. [9]. Положительную эпидемиологическую и морфологическую динамику в желудках коренных народов Арктики через 5–10 лет после успешного курса эрадикации наблюдали Т. Wang et al. (2023). При последующем наблюдении уровень распространенности НР и предраковая патология желудка были значительно ниже по сравнению с исходным; у большинства участников, у которых был НР-положительный результат исходно и НР-отрицательный при последующем наблюдении, уменьшилась тяжесть активного, хронического и / или атрофического гастрита [10].

Вместе с тем НР является одним из наиболее распространенных бактериальных инфекционных агентов. Источником инфекции является человек. Заражение происходит в детстве. Передается бактерия от человека человеку. Наиболее вероятным является орально-оральный и фекально-оральный пути передачи. Частота инфицирования НР различается в разных странах, в разных этнических, социальных и возрастных группах. По последним данным Z. Mnichil et al. (2023), общая распространенность НР в Восточной Африке составила 50,98% (95% ДИ: 45,05–56,90): наиболее высокая – в Судане (61,3%, 95% ДИ: 52,6–69,9), а самая низкая – в Уганде (40,7%, 95% ДИ: 33–48,3) [11]. В Объединенных Арабских Эмиратах НР-позитивность выявлена у 41% здоровых детей и взрослых, в Испании – у 87,2% [12]. Десять лет назад наличие НР наблюдалось у 3 827 поляков (58,29%), у 1 043 детей (32,01%) и 2 784 взрослых (84,19%) [13]. В Китае общая распространенность НР в 2022 г. составила 44,2% (95% ДИ: 43,0–45,5%): на Северо-западе – 51,8% (95% ДИ: 47,5–56,1%), на Востоке – 47,7% (95% ДИ: 45,4–50,0%), на Юго-западе Китая – 46,6% (95% ДИ: 42,1–51,1%) [14]. Результаты исследования из Венгрии демонстрируют серопозитивность к НР в пределах 32% [15]. Описываются различия и внутри стран между различными этническими группами. Например, китайские исследователи сообщили о разнице в количестве инфицированных НР между этнической группой тибетцев (62,2%) и ханьцев (55,3%). Более высокий риск инфицирования отмечен у жителей Тибета (ОШ = 1,51) [16]. Наблюдали высокую распространенность инфекции среди коренного населения арктических регионов мира [17]. Выявлены более высокие показатели НР-позитивности в Эвенкии у детей 7–17 лет (86,3% у эвенков и 65,6% у тувинцев; $p = 0,0017$) [18].

В последние годы отмечена тенденция к снижению инфицированности НР в некоторых регионах. Так, в Японии с 2008 г. по 2018 г. количество зараженных мужчин уменьшилось с 17,5% до 10,1%, женщин – с 12,3% до 9,2% [19]. В корейской популяции также было зарегистрировано снижение

уровня инфекции с 49,2% в период 2003–2007 гг. до 36,0% в 2013–2018 гг. [20]. Подобные результаты получены в Австралии, где распространенность НР оценили в пределах 38% в 1991 г. и 15,1% в 2002 г. [21]. Китайские исследователи также сообщают о снижении инфицирования НР за последние 10 лет с 58,3% (95% ДИ: 50,7–65,5%) в период 1983–1994 годов до 40,0% (95% ДИ: 38,2–41,8%) в период 2015–2019 годов [14]. В целом, согласно систематическому обзору, опубликованному в 2017 г., показана более высокая распространенность инфекции НР в развивающихся странах и более низкая в развитых странах: в Африке и Южной Америке – 70,1% (95% ДИ: 62,6%–77,6%) и 69,4% (95% ДИ: 63,9–74,9%), в Западной Европе и Северной Америке – 34,3% (95% ДИ 31,3–37,2%) и 37,1% (95% ДИ: 32,3–41,9%). Российскую Федерацию (РФ) отнесли к странам с высоким уровнем заражения НР с частотой 78,5% (95% ДИ: 67,1–89,9%) [22]. Однако результаты обследования, проведенного в 2017–2019 гг. в России D. Bordin et al. (2022) с использованием 13С-уреазного дыхательного теста, свидетельствуют о наличии бактерии только у 38,8% населения. Самые высокие показатели – в Южном (54,9%) и Северо-Кавказском (45,1%) федеральных округах [23].

К наиболее значимым факторам риска инфицирования НР относят неадекватные санитарно-гигиенические условия, такие как отсутствие водопровода, несоблюдение правил гигиены, загрязненный источник воды, высокая плотность проживания, низкий социально-экономический статус. Показано, что проживание в сельской местности является предрасполагающим фактором заражения НР: более 80% против менее 40% в городских районах [24]. В систематическом обзоре Z. Mnichil et al. (2023) сообщается о повышенной вероятности инфицирования НР у жителей Восточной Африки, проживающих в сельской местности (ОШ = 1,80; 95% ДИ: 0,38–3,23) и имеющих грязную воду в качестве источника (OR = 1,5; 95% ДИ: 0,45–3,45) [11]. Турецкое исследование показало уровень заражения лиц, проживающих в сельской и городской местности, 47,36% и 42,85% соответственно [25]. Подобные результаты получены в Польше и Венгрии, где жители сельских районов оказались НР-позитивными в 36,2% против 27,94% у городских жителей ($p = 0,0051$) [13, 15].

Еще одним фактором риска наличия хеликобактерной инфекции считают образовательный статус. Так, риск инфицирования у лиц без формального образования в Восточной Африке увеличивался в 2 раза (ОШ: 2,03; 95% ДИ: 1,22–2,83) [11]. Польское исследование также подтверждает, что начальное образование у взрослых повышает вероятность заражения НР [13]. При неполном среднем и высшем образовании у жителей северо-запада Китая уровень инфицированности НР оказался более высоким (ОШ = 1,10, 95% ДИ: 1,06–1,15) [26].

Были отмечены демографические особенности распространенности хеликобактерной инфекции. Сообщается о превышении НР-положительных лиц у одного пола по сравнению с другим. В турецкой популяции обнаружено 46,28% инфицированных женщин и 41,89% мужчин [25], в Северном Ливане – 59,37% женщин и 35,25% мужчин ($p < 0,022$) [27]. Y. Zhang et al. при исследовании ДНК НР в биоптатах желудка получили большее количество положительных образцов у женщин, чем у мужчин, но разница не достигла статистической значимости ($p = 0,5896$) [28]. Есть работы, в которых с инфекцией НР достоверно связывают мужской пол (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 1,11, 1,22) [29] или не находят гендерных различий: у мужчин – 52,6%, у женщин – 57,6% ($p = 0,47$) [30].

Влияние возраста на распространенность НР является одним из наименее оспариваемых аспектов эпидемиологии. Сообщается о положительной корреляции между возрастом и количеством инфицированных. Обнаружено, что НР-позитивность выше у взрослых, чем у детей: 46,1% (95% ДИ: 44,5–47,6%) и 28,0% (95% ДИ: 23,9–32,5%) соответственно [14]. В исследовании Gh. Khoder et al. (2021) бактерия регистрировалась у 39% взрослых старше 30 лет и у 25% детей, но без статистических различий [27]. Среди взрослых отмечено увеличение распространенности НР с возрастом. В группе 18–24 лет инфицированных лиц насчитывалось 44,1%, в группе 25–44 лет – 54,1% ($p < 0,05$), в возрасте 45–59 лет – 68,8%, старше 60 лет – 66,6% [30]. Исследование из Армении также демонстрирует увеличение НР-позитивности с возрастом с 13,6% (18–25 лет) до 83,3% (> 65 лет) [31]. В китайской работе обнаружена положительная связь распространенности инфекции НР с лицами среднего возраста (45–64 года) и пожилыми людьми (≥ 65 лет) [32]. Такая же тенденция отмечена в японской популяции: у мужчин показатели инфицированности увеличились с 11,0% (35 лет) до 47,7% (65 лет), у женщин – с 10,0% (35

лет) до 40,0% (65 лет) [19]. Эта закономерность интерпретируется как частично отражающая феномен когорты новорожденных, вызванный более высокой заболеваемостью в прошлом из-за плохих условий жизни и санитарии [33].

Вместе с тем имеются исследования, в которых не показана статистическая разница в количестве НР-позитивных субъектов в разных возрастных группах. Например, относительная нагрузка ДНК НР в возрастной когорте 31–40 лет оказалась самой высокой, но при сравнении показателя у лиц разного возраста статистически значимой разницы не имела ($p = 0,9721$) [28]. Ряд работ свидетельствуют об обратной тенденции. В исследовании S. Tarhane et al. (2019) возрастной диапазон лиц, положительных по НР, уменьшался с возрастом: 60% – от 15 до 24 лет, 60,27% – от 25 до 44 лет, 34,66% – от 45 до 64 лет и 29,72% – 65 лет и старше [25]. F. Zhang et al. (2021) выявили более низкий уровень инфицирования НР у пожилых лиц (ОШ = 0,86, 95% ДИ: 0,83–0,90) [26]. Возможно, подобная тенденция объясняется формированием атрофических изменений в желудке у лиц старшей возрастной группы и уменьшением количества рецепторов для колонизации НР или активным эрадикационным лечением, которое проводилось в последнее 10-летие в мире.

Помимо возрастных особенностей к факторам риска инфицирования НР относят профессиональную деятельность. В систематическом обзоре, в который были включены 98 исследований, посвященных распространенности инфекции НР в профессиональных группах, показана значительно более высокая НР-позитивность, чем у населения в целом, у субъектов, занятых в сельском, лесном и рыбном хозяйстве, а также у работников канализации, шахтеров, у лиц, работающих в учреждениях для умственно отсталых, а также у медицинских работников [34]. L. Bálint et al. (2019) показали повышенную вероятность заражения НР у работников сельского хозяйства / промышленности, чем у офисных работников (38,35% против 30,11%, $p = 0,0095$) [15]. Риск инфицирования НР у фермеров оказался более высоким на 34% (ОШ = 1,34, 95% ДИ: 1,19–1,50) [26, 32]. Была получена разница в распространенности инфекции НР среди шахтеров, работающих под землей (74,0%), по сравнению с работающими на земле ($p = 0,004$) [35]. Объяснялась эта ситуация санитарно-гигиеническими условиями работы фермеров и шахтеров. С повышенным профессиональным фекальным контактом связывали повышенный риск заражения НР у сотрудников, работающих в учреждениях для людей с умственной отсталостью, у которых инфекция выявлялась достоверно выше (40,6% против 29,2% в контрольной группе; $p < 0,001$). Общее соотношение шансов для профессионального риска в этой категории составило 1,68 [36].

Ряд исследований 20 лет назад демонстрировали более высокую распространенность инфекции НР у медицинских работников, среди которых наиболее высокие риски отмечались для сотрудников гастроэнтерологических отделений [37, 38]. В РФ обследование медицинских работников, проведенное в 2018 г. с помощью 13С-уреазного дыхательного теста, выявило 54,9%–59,0% инфицированных лиц, меньше всего в Саратове – 38,5%, больше – в Краснодаре – 76,2% [39, 40]. Анализ количества зараженных в зависимости от профессионального статуса, проведенный Д. С. Бординым с соавт. (2018), показал наименьшее число НР-позитивных субъектов среди студентов-медиков (34,7%), наибольшее – среди среднего и младшего медперсонала (65,5%). У врачей НР выявлялся в 53,6%: реже – у врачей клинично-диагностической лаборатории (40%) и гастроэнтерологов (47,6%), чаще – у терапевтов (60,9%) и эндоскопистов (61,5%) [39]. В мета-анализе S. Peters et al. (2011) были отмечены статистически значимые повышенные риски для всего медицинского гастроэнтерологического персонала (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,23–2,48), для врачей (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,09–1,77) и для медсестер/ассистентов (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,08–1,74) при сравнении с немедицинским контролем [41]. Н. Kheyre et al. (2018) оценили распространенность НР среди медицинских работников от 3,8% у анестезиологов до 82,4% у эндоскопистов. У медсестер гастроэнтерологических отделений регистрировались самые низкие показатели (16,8%), у стоматологов – самые высокие среди стоматологического персонала (70,0%) [34].

В отличие от этих данных, в корейской работе (2013) авторы не обнаружили повышенных цифр НР-позитивности у медицинских работников: среди лиц молодого возраста (<40 лет) внебольничный контроль имел более высокий уровень серопозитивности (48,1%), чем у медсестер (29,2%), врачей (29,8%) и медицинского персонала, не контактировавшего с пациентами (24,8%) [42]. В целом, согласно систематическому обзору Н. Kheyre et al. (2018), в общей сложности 13 исследований

показали статистически значимо более высокую распространенность НР среди медиков по сравнению с контрольной группой [34], что свидетельствует о повышенном профессиональном риске у медицинских работников. Приобретенные на производстве инфекции вполне могут возникать при тесном личном контакте с инфицированными пациентами или жидкостями их организма.

Таким образом, распространенность хеликобактерной инфекции остается высокой во многих странах, несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению количества инфицированных лиц. Факторами риска повышенного заражения выступают, прежде всего, социально-экономические и санитарно-гигиенические условия жизни людей. Имеются особенности инфицирования в разном возрасте, у мужчин и женщин. Профессиональный риск имеет огромное значение, т. к. он подтверждает роль орально-оральной и фекально-оральной передачи и может способствовать формированию групп наблюдения, раннему выявлению и лечению инфекции и ассоциированных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ), а также профилактике и контролю передачи НР на рабочих местах. Медицинские работники являются, как раз, той профессиональной группой, где особенно важно проводить подобные мероприятия, как с целью нераспространения инфекции и улучшения личного здоровья, так и для лучшего понимания проблемы и правильного лечения своих пациентов.

Сведения о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Лузина Е.В. – идея и выстраивание концепции обзора, подбор и анализ литературы, написание текста статьи (50%);

Ларёва Н.В. – участие в разработке дизайна, научное и техническое редактирование, окончательное утверждение рукописи к публикации (10%);

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

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

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

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.18. – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и соавт. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 205 (9). 5–21. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
2. Kalisperati P., Spanou E., Pateras I.S. et al. Inflammation, DNA damage, Helicobacter pylori and gastric tumorigenesis. Front Genet. 2017 Feb 27. 8. 20. doi 10.3389/fgene.2017.00020.
3. Díaz P., Valderrama M.V., Bravo J., Quest A.F.G. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. Front Microbiol. 2018 Jan 22. 9. 5. doi 10.3389/fmicb.2018.00005.
4. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012 Jan. 13 (1). 2–9. doi 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
5. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P. Review: Gastric cancer-Clinical aspects. Helicobacter. 2019 Sep. 24 Suppl 1. e12643. Doi 10.1111/hel.12643.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М. МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019.
7. Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review

- and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 May. 22 (3). 435–445. Doi 10.1007/s10120-018-0876-0.
8. Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut*. 2003 Feb. 52(2). 186-93. Doi 10.1136/gut.52.2.186.
 9. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018. 12. 133–139. Doi 10.26442/00403660.2018.12.000020.
 10. Wang T., Girgis S., Chang H-J. et al. Changes in Gastric Pathology after *H. pylori* Treatment in Community-Driven Research Aimed at Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 3. 15 (15). 3950. Doi 10.3390/cancers15153950.
 11. Mnichil Z., Nibret E., Hailegebriel T., Demelash M., Mekonnen D. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Microbiol*. 2023 Dec 2. Doi 10.1007/s42770-023-01190-0.
 12. Leja M., Grinberga-Derica I., Bilgiler C., Steininger Ch. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep. 24 Suppl 1. e12635. Doi 10.1111/hel.12635.
 13. Laszewicz W., Iwańczak F., Iwańczak B.; Task Force of the Polish Society of Gastroenterology; Task Force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci*. 2014 Mar. 59 (1). 147–50. Doi 10.1016/j.advms.2014.01.003.
 14. Ren Sh, Cai P., Liu Y. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar. 37 (3). 464–470. Doi 10.1111/jgh.15751.
 15. Bálint L., Tiszai A., Kozák G. et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol*. 2019 Nov 14. 25 (42). 6365–6372. Doi 10.3748/wjg.v25.i42.6365.
 16. Bai D., Liu K., Wang R. et al. Prevalence Difference of *Helicobacter pylori* Infection Between Tibetan and Han Ethnicities in China: A Meta-analysis on Epidemiologic Studies (SIGES). *Asia Pac J Public Health*. 2023 Mar. 35 (2–3). 103-111. Doi 10.1177/10105395221134651.
 17. Leja M., Axon A., Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016 Sep. 21 Suppl 1. 3-7. Doi 10.1111/hel.12332.
 18. Поливанова Т.В., Вшивков В.А., Муравьева Н.Г. Заболевания гастродуоденальной зоны, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, у детей — коренных жителей Тывы и Эвенкии. *Детские инфекции*. 2015. 14 (2). 25–28. Doi 10.22627/2072-8107-2015-14-2-25-28.
 19. Abiko S., Hirayama Y., Otaki J. et al. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* in Japan from 2008 to 2018: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022 Sep 8. 12 (9). e058774. Doi 10.1136/bmjopen-2021-058774.
 20. Kwon Y.J., Kim N., Baek S.M. et al. The prevalence of histologic atrophy and intestinal metaplasia in the corpus has decreased over 15 years in females in the Korean population. *Helicobacter*. 2019 Jun. 24(3). e12579. Doi 10.1111/hel.12579.
 21. Congedi J., Williams C., Baldock K.L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Australia: a scoping review. *PeerJ*. 2022 May 31. 10. e13430. Doi 10.7717/peerj.13430.
 22. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug. 153 (2). 420–429. DOI 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 23. Bordin D., Morozov S., Plavnik R. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022 Oct. 27 (5). e12924. Doi 10.1111/hel.12924.
 24. Kayali S., Manfredi M., Gaiani F. et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17. 89 (8-S). 72–76. Doi 10.23750/abm.v89i8-S.7947.
 25. Tarhane S., Anuk T., Sağlam A. G. et al. *Helicobacter pylori* Positivity and Risk Analysis in Patients with Abdominal Pain Complaints. *Mikrobiyol Bul*. 2019 Jul. 53 (3). 262-273. Doi 10.5578/mb.68267.

26. Zhang F., Pu K., Wu Zh. et al. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Wuwei cohort of north-western China. *Trop Med Int Health*. 2021 Mar. 26(3). 290-300. Doi 10.1111/tmi.13517.
27. Khoder Gh., Mina S., Mahmoud I. et al. *Helicobacter pylori* Infection in Tripoli, North Lebanon: Assessment and Risk Factors. *Biology (Basel)*. 2021 Jun 28. 10 (7). 599. Doi 10.3390/biology10070599.
28. Zhang Y., Wang Sh., Hu B. et al. Direct detection of *Helicobacter pylori* in biopsy specimens using a high-throughput multiple genetic detection system. *Future Microbiol*. 2016 Dec. 11. 1521–1534. Doi 10.2217/fmb-2016-0149.
29. Martel C., Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Meta-Analysis Dig Dis Sci*. 2006 Dec. 51 (12). 2292–301. Doi 10.1007/s10620-006-9210-5.
30. Плавник Р. Г., Бакулина Н. В., Мареева Д. В., Бордин Д. С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели. Эффективная фармакотерапия. 2019. 15 (36). 16–20. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20.
31. Gemilyan M., Hakobyan G., Benejat L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance profile in Armenia. *Gut Pathog*. 2019 Jun 8. 11. 28. Doi 10.1186/s13099-019-0310-0.
32. Chen R-X., Zhang D-Y., Zhang X. et al. A survey on *Helicobacter pylori* infection rate in Hainan Province and analysis of related risk factors. *BMC Gastroenterol*. 2023 Sep 30. 23 (1). 338. Doi 10.1186/s12876-023-02973-3.
33. Khalifa M. M., Sharaf R. R., Aziz R. K. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog*. 2010 Mar 31. 2 (1). 2. Doi 10.1186/1757-4749-2-2.
34. Kheyre H., Morais S., Ferro A. et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Aug. 91 (6). 657-674. Doi 10.1007/s00420-018-1315-6.
35. Fan H-M., Yuan J-X., Xu Y-J., Tian L-M. Study on the determinants of *Helicobacter pylori* infection among coal miners. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun. 25 (6). 484-6.
36. Schryver A., Cornelis K., Van Winckel M. et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among workers in institutions for people with intellectual disability. *Occup Environ Med*. 2008 Sep. 65(9). 587-91. Doi 10.1136/oem.2007.035022.
37. Schryver A.A., Van Winckel M.A. *Helicobacter pylori* infection: epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann Acad Med Singap*. 2001 Sep. 30(5). 457-63.
38. Schryver A.A., Hooste W.L., Winckel M.A, Sprundel M.P. *Helicobacter pylori* infection: a global occupational risk for healthcare workers? *Int J Occup Environ Health*. 2004 Oct-Dec. 10 (4). 428–32. Doi 10.1179/oeh.2004.10.4.428.
39. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и соавт. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным 13С-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018. 46 (1). 40-49. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
40. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. 12. 20–24.
41. Peters C., Schablon A., Harling M. et al. The occupational risk of infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011. 11. 154. DOI 10.1186/1471-2334-11-154.
42. Kim H.Y., Kim N., Kim S.M. et al. Seroprevalence of Infection in Korean Health Personnel. *Gut Liver*. 2013. 7 (6). 648–654. DOI 10.5009/gnl.2013.7.6.648.

References:

1. Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F. et al. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022. 9. 5–21. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21. in Russian.
2. Kalisperati P., Spanou E., Pateras I.S. et al. Inflammation, DNA damage, *Helicobacter pylori* and gastric tumorigenesis. *Front Genet*. 2017 Feb 27. 8. 20. doi 10.3389/fgene.2017.00020.

3. Díaz P., Valderrama M.V., Bravo J., Quest A.F.G. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front Microbiol.* 2018 Jan 22. 9. 5. Doi 10.3389/fmicb.2018.00005.
4. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012 Jan. 13 (1). 2–9. Doi 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
5. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P. Review: Gastric cancer-Clinical aspects. *Helicobacter.* 2019 Sep. 24 Suppl 1. e12643. Doi 10.1111/hel.12643.
6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.) The status of cancer care for the population of Russia in 2018. M. MNROI named after P.A. Herzen, a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2019. in Russian.
7. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019 May. 22 (3). 435–445. Doi 10.1007/s10120-018-0876-0.
8. Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut.* 2003 Feb. 52 (2). 186–93. Doi 10.1136/gut.52.2.186.
9. Bordin D.S., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V., Embutnieks Yu.V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2018. 12. 133–139. Doi 10.26442/00403660.2018.12.000020. in Russian.
10. Wang T., Girgis S., Chang H-J. et al. Changes in Gastric Pathology after H. pylori Treatment in Community-Driven Research Aimed at Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 3. 15 (15). 3950. Doi 10.3390/cancers15153950.
11. Mnichil Z., Nibret E., Hailegebriel T., Demelash M., Mekonnen D. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Microbiol.* 2023 Dec 2. Doi 10.1007/s42770-023-01190-0.
12. Leja M., Grinberga-Derica I., Bilgiler C., Steininger Ch. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019 Sep. 24 Suppl 1. e12635. Doi 10.1111/hel.12635.
13. Laszewicz W., Iwańczak F., Iwańczak B.; Task Force of the Polish Society of Gastroenterology; Task Force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci.* 2014 Mar. 59 (1). 147–50. Doi 10.1016/j.advms.2014.01.003.
14. Ren Sh, Cai P., Liu Y. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar. 37 (3). 464–470. Doi 10.1111/jgh.15751.
15. Bálint L., Tiszai A., Kozák G. et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol.* 2019 Nov 14. 25 (42). 6365–6372. Doi 10.3748/wjg.v25.i42.6365.
16. Bai D., Liu K., Wang R. et al. Prevalence Difference of *Helicobacter pylori* Infection Between Tibetan and Han Ethnicities in China: A Meta-analysis on Epidemiologic Studies (SIGES). *Asia Pac J Public Health.* 2023 Mar. 35 (2–3). 103–111. Doi 10.1177/10105395221134651.
17. Leja M., Axon A., Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2016 Sep. 21 Suppl 1. 3–7. Doi 10.1111/hel.12332.
18. Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Muravjeva N.G. Association of gastroduodenal diseases with *Helicobacter pylori*-infection in native children of Tuva and Evenkia. *Children infections.* 2015. 14 (2). 25–28. Doi 10.22627/2072-8107-2015-14-2-25-28. in Russian.
19. Abiko S., Hirayama Y., Otaki J. et al. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* in Japan from 2008 to 2018: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022 Sep 8. 12 (9). e058774. Doi 10.1136/bmjopen-2021-058774.
20. Kwon Y.J., Kim N., Baek S.M. et al. The prevalence of histologic atrophy and intestinal metaplasia in the corpus has decreased over 15 years in females in the Korean population. *Helicobacter.* 2019 Jun. 24 (3). e12579. Doi 10.1111/hel.12579.
21. Congedi J., Williams C., Baldock K. L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Australia: a scoping

- review. PeerJ. 2022 May 31. 10. e13430. Doi 10.7717/peerj.13430.
22. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug. 153 (2). 420–429. DOI 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 23. Bordin D., Morozov S., Plavnik R. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022 Oct. 27 (5). e12924. Doi 10.1111/hel.12924.
 24. Kayali S., Manfredi M., Gaiani F. et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17. 89 (8-S). 72–76. Doi 10.23750/abm.v89i8-S.7947.
 25. Tarhane S., Anuk T., Sağlam A.G. et al. *Helicobacter pylori* Positivity and Risk Analysis in Patients with Abdominal Pain Complaints. *Mikrobiyol Bul*. 2019 Jul. 53 (3). 262–273. Doi 10.5578/mb.68267.
 26. Zhang F., Pu K., Wu Zh. et al. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Wuwei cohort of north-western China. *Trop Med Int Health*. 2021 Mar. 26 (3). 290–300. Doi 10.1111/tmi.13517.
 27. Khoder Gh., Mina S., Mahmoud I. et al. *Helicobacter pylori* Infection in Tripoli, North Lebanon: Assessment and Risk Factors. *Biology (Basel)*. 2021 Jun 28. 10 (7). 599. Doi 10.3390/biology10070599.
 28. Zhang Y., Wang Sh., Hu B. et al. Direct detection of *Helicobacter pylori* in biopsy specimens using a high-throughput multiple genetic detection system. *Future Microbiol*. 2016 Dec. 11. 1521–1534. Doi 10.2217/fmb-2016-0149.
 29. Martel C., Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Meta-Analysis Dig Dis Sci*. 2006 Dec. 51 (12). 2292–301. Doi 10.1007/s10620-006-9210-5.
 30. Plavnik R. G., Bakulina N. V., Mareyeva D. V., Bordin D. S. *Helicobacter pylori* Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels. *Effective pharmacotherapy*. 2019. 15 (36). 16–20. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20. in Russian.
 31. Gemilyan M., Hakobyan G., Benejat L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance profile in Armenia. *Gut Pathog*. 2019 Jun 8. 11. 28. Doi 10.1186/s13099-019-0310-0.
 32. Chen R-X., Zhang D-Y., Zhang X. et al. A survey on *Helicobacter pylori* infection rate in Hainan Province and analysis of related risk factors. *BMC Gastroenterol*. 2023 Sep 30. 23 (1). 338. Doi 10.1186/s12876-023-02973-3.
 33. Khalifa M. M., Sharaf R. R., Aziz R. K. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog*. 2010 Mar 31. 2 (1). 2. Doi 10.1186/1757-4749-2-2.
 34. Kheyre H., Morais S., Ferro A. et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Aug. 91 (6). 657–674. Doi 10.1007/s00420-018-1315-6.
 35. Fan H-M., Yuan J-X., Xu Y-J., Tian L-M. Study on the determinants of *Helicobacter pylori* infection among coal miners. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun. 25 (6). 484–6.
 36. Schryver A., Cornelis K., Van Winckel M. et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among workers in institutions for people with intellectual disability. *Occup Environ Med*. 2008 Sep. 65 (9). 587–91. Doi 10.1136/oem.2007.035022.
 37. Schryver A.A., Van Winckel M.A. *Helicobacter pylori* infection: epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann Acad Med Singap*. 2001 Sep. 30 (5). 457–63.
 38. Schryver A.A., Hooste W.L., Winckel M.A., Sprundel M.P. *Helicobacter pylori* infection: a global occupational risk for healthcare workers? *Int J Occup Environ Health*. 2004 Oct-Dec. 10 (4). 428–32. Doi 10.1179/oeh.2004.10.4.428.
 39. Bordin D. S., Plavnik R. G., Nevmerzhitkiy V. I. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018. 46 (1). 40–9. Doi 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49. in Russian.
 40. Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of *helicobacter pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017. 12. 20–24. in Russian.
 41. Peters C., Schablon A., Harling M. et al. The occupational risk of infection among gastroenterologists and

their assistants. BMC Infect Dis. 2011. 11. 154. DOI 10.1186/1471-2334-11-154.

42. Kim H. Y., Kim N., Kim S. M. et al. Seroprevalence of Infection in Korean Health Personnel. Gut Liver. 2013. 7 (6). 648–654. DOI 10.5009/gnl.2013.7.6.648.

Сведения об авторах.

1. **Лузина Елена Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов; e-mail: el.luz@list.ru, ORCID ID: 0000-0002-8282-3056; eLibrary SPIN: 6748-9361.
2. **Ларева Наталья Викторовна** – и.о. ректора ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор, проректор по научной и международной работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ; ORCID ID: 0000-0001-9498-9216; eLibrary SPIN: 1228-6205.
3. **Лазебник Леонид Борисович** – вице-президент РНМОТ, Президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ORCID ID: 0000-0001-8736-5851
4. **Томина Елена Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; ORCID ID: 0000-0003-2423-666X.
5. **Лянная Ольга Анатольевна** – врач-гастроэнтеролог, заведующая терапевтическим отделением; ORCID ID: 0009-0007-0188-8645.

Information about the authors.

1. **Luzina E.V.** Doctor of Medical Sciences, associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal scientific society of gastroenterologists; ORCID ID: 0000-0002-8282-3056
2. **Lareva N.V.**, Acting rector of the FSBEI HE «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia, doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-rector for research and international affairs, Head of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; ORCID ID: 0000-0001-9498-9216
3. **Lazebnik L.B.**, Doctor of Medical Sciences, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; Scopus Author ID: 7005446863; ORCID ID: 0000-0001-8736-5851
4. **Tomina E.A.**, MD, PhD, associate Professor of Therapeutic Department of Postgraduate training; ORCID ID: 0000-0003-2423-666X.
5. **Lyannaya O.A.**, gastroenterologist, the head of the therapeutic department ORCID ID: 0009-0007-0188-8645.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

doi : 10.52485/19986173_2024_4_109

УДК : 616.131/132-053.87-089

¹Ма-Ван-дэ В.Д., ¹Филев А.П., ¹Василенко П.В., ¹Василенко Е.А., ¹Калашникова Н.М., ²Рюмина Н.А.
**ИЗОЛИРОВАННАЯ КОРРИГИРОВАННАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ
 У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА**

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», 672039, Россия, г. Чита, ул. Ленина, д. 8

Резюме. Корригированная транспозиция магистральных сосудов представляет собой редкий врожденный порок сердца, характеризующийся предсердно-желудочковой и желудочково-артериальной дискордантностью. В статье приведено описание клинического случая данного порока у пожилой пациентки, особенностью которого являлось длительное бессимптомное течение порока, обусловленное отсутствием расстройств гемодинамики. Эхокардиографическое исследование в данном случае имело ведущую роль в постановке диагноза.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, корригированная транспозиция магистральных сосудов, эхокардиография

¹Ma-Van-de V.D., ¹Filev A.P., ¹Vasilenko P.V., ¹Vasilenko E.A., ¹Kalashnikova N.M., ²Ryumina N.A.

**ISOLATED CORRECTED TRANSPOSITION OF THE GREAT VESSELS
 IN AN ELDERLY PATIENT**

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

²City Clinical Hospital № 1, 8 Lenina St., Chita, Russia, 672039,

Resume. Corrected transposition of the great vessels is a rare congenital heart defect characterized by atrioventricular and ventricular-arterial discordance. The article describes a clinical case of this defect in an elderly patient, the feature of which was a long-term asymptomatic course of the defect due to the absence of hemodynamic disorders. Echocardiographic examination in this case had a leading role in the diagnosis.

Keywords: congenital heart defects, corrected transposition of the great vessels, echocardiography

Транспозиция магистральных артерий представляет собой группу врожденных пороков сердца, характеризующихся наличием предсердно-желудочковой конкордантности и желудочково-артериальной дискордантности [1]. По распространенности корригированная транспозиция магистральных сосудов среди цианотических врожденных пороков сердца находится на втором месте после тетрады Фалло, на ее долю приходится 2,5–5% всех возникших внутриутробно аномалий строения сердца [2].

В зависимости от расположения аорты относительно ствола легочной артерии существуют несколько вариантов порока: D-транспозиция – аорта спереди и справа относительно ствола легочной артерии, A-транспозиция – аорта находится кпереди от легочной артерии, side-by-side – аорта расположена справа от ствола ЛА, задняя ТМС – аорта сзади и справа от ЛА, L-транспозиция – аорта спереди и слева от ЛА [3]. При этом D-транспозиция встречается примерно в 95% случаев [4].

В случае D-транспозиции (в литературе также встречаются синонимы «полная транспозиция», «простая транспозиция», «физиологически некорригированная транспозиция») магистральных сосудов (рис. 1) существуют анатомически правильные связи полых вен с правым предсердием, легочных вен – с левым предсердием и нормальное сообщение предсердий с желудочками. Однако имеется несоответствие магистральных сосудов желудочкам. Вследствие этого венозная кровь, приходящая в правый желудочек, через аорту поступает в большой круг кровообращения и, пройдя его, вновь возвращается по полым венам в правые отделы сердца. Артериальная кровь из левого желудочка по легочной артерии поступает в малый

круг кровообращения, а затем по легочным венам вновь доставляется в левые отделы. Таким образом, в большом круге кровообращения постоянно осуществляется циркуляция низкоокисигенированной крови, а в малом циркулирует кровь с высоким содержанием кислорода. Существует полное разобщение кругов кровообращения. Прогноз у таких пациентов определяется наличием коммуникаций между большим и малым кругом кровообращения, в частности дефектов межпредсердной, межжелудочковой перегородок, открытого артериального протока [5].

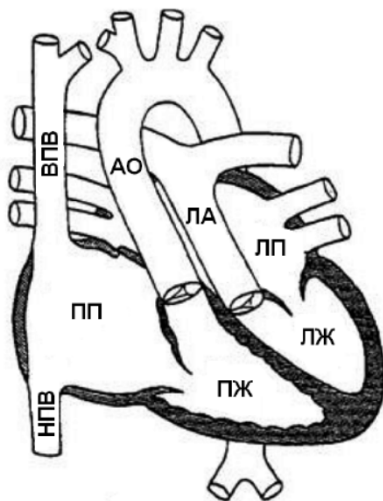


Рис. 1. Полная транспозиция магистральных сосудов

Корригированная транспозиция (L-транспозиция) магистральных сосудов (КТСМ) представляет собой тип порока, при котором имеет место инверсия желудочков, магистральные артерии при этом не меняют своего положения, но возникает предсердно-желудочковая и желудочково-артериальная дискордантность (рис. 2). Правое предсердие сообщается с расположенным справа морфологически левым желудочком, от которого отходит легочная артерия. Левое предсердие соединяется с расположенным слева морфологически правым желудочком, от которого отходит аорта. Атриовентрикулярный клапан, открывающийся в анатомически правый желудочек, морфологически является трехстворчатыми и именуется артериальным, справа между морфологически левым желудочком и правым предсердием располагается двухстворчатый (митральный) клапан, который обозначается как венозный АВ-клапан. Двойная дискордантность определяет физиологическое направление кровотока. Таким образом, расстройства гемодинамики у пациентов с данной патологией возникают не из-за нарушения последовательности кровотока, а в случае наличия ассоциированных аномалий. Сопутствующие внутрисердечные дефекты встречаются у 80% пациентов с корригированной транспозицией магистральных сосудов [6, 7, 8, 9].

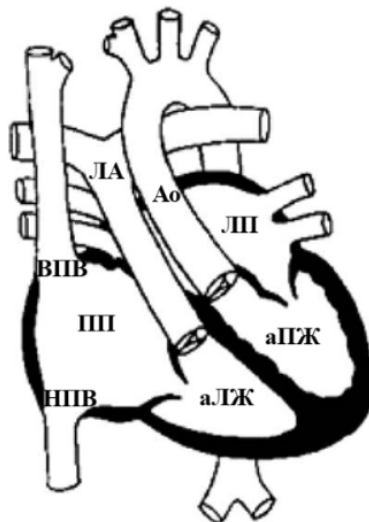


Рис. 2. Корригированная транспозиция магистральных сосудов:

АО – аорта; ЛА – лёгочная артерия; аЛЖ – анатомически левый желудочек; ЛП – левое предсердие; аПЖ – анатомически правый желудочек; ПП – правое предсердие; ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена

В США корригированная транспозиция магистральных сосудов встречается с частотой 40 случаев на 100 тыс. новорожденных, что составляет менее 1% от всех врожденных пороков сердца [10]. По данным М.Е.Аbbott, на долю КТМС приходится 0,6% из всех случаев аутопсий по поводу ВПС [11].

В диагностике порока определяющее значение имеют данные электрокардиографического и эхокардиографического исследований. Электрокардиограмма больных с КТМС обладает характерными особенностями. Ввиду атипичного положения АВ-узла и пучка Гиса, ножки которого расположены зеркально, волна возбуждения охватывает желудочки слева направо, поэтому на ЭКГ во II и III стандартных отведениях, аVF и правых грудных регистрируется деформация желудочкового комплекса по типу QrS или QS, тогда как в I, aVL, V₅₋₆ зубцы Q могут отсутствовать. Такая ЭКГ-картина может быть ошибочно трактована как рубцовые изменения нижней стенки. Также на ЭКГ могут отмечаться признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка и предсердий. В случае наличия гемодинамически значимого левоправого сброса или регургитации на трехстворчатом клапане, приводящих к объемной перегрузке и дилатации левого предсердия, на ЭКГ могут присутствовать уплощенные двугорбые зубцы P-mitrale, при повышении давления в легочной артерии, наличии ее значительного стеноза, на ЭКГ появляются высокоамплитудные P-pulmonale [12]. Другими важными находками на ЭКГ могут быть признаки нарушения предсердно-желудочкового проведения, синдром слабости синусного узла, фибрилляция предсердий, при наличии дополнительных путей проведения кольца трехстворчатого клапана регистрируется атриовентрикулярная риентри-тахикардия [13].

Двумерное и доплеровское исследования при эхокардиографии позволяют определить анатомическое расположение магистральных артерий, соответствие желудочков отходящим от них сосудам и выявить сопутствующие дефекты. При исследовании в апикальной четырехкамерной позиции наличие модераторного пучка в области верхушки расположенного слева желудочка и характерная повышенная трабекулярность позволяет идентифицировать его как анатомически правый. Клапаны при этом соответствуют анатомическим желудочкам, поэтому слева – трехстворчатый клапан, справа – митральный. Трехстворчатый клапан, как и в норме, находится ближе к верхушке, чем митральный [14, 15].

Последовательный всесторонний детальный анализ структур сердца при двумерной эхокардиографии обеспечивает высокую надежность для определения анатомии порока. В случае снижения акустической доступности альтернативным методом визуализации может служить магнитно-резонансная и компьютерная томография [16, 17, 18]. МРТ и КТ проводятся с целью получения изображений ствола и ветвей легочной артерии, позволяют определить конечный систолический и диастолический объемы сердца с последующим расчетом фракции выброса [19, 20].

Клинический случай. Пациентка С., 69 лет, поступила в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы с жалобами на ощущение неритмичного учащенного сердцебиения, одышку при умеренной физической нагрузке. Больной себя считает с 2005 года, когда впервые стали беспокоить перебои в работе сердца. Пароксизмы возникают с частотой 1 раз в год. В качестве антиаритмической терапии получает Таб. Соталол 80 мг по 1 т 3 раза в день, также принимает Таб. Триметазидин 80 мг, Таб. Ацетилсалициловая кислота 75 мг, Таб. Розувастатин 10 мг. Пароксизмы фибрилляции предсердий самостоятельно купирует приемом Таб. Пропафенон. Настоящее ухудшение в течение суток, когда возникли перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, попытка самостоятельного купирования пароксизма безуспешна. Вызвала БСМП, на этапе БСМП был введен метопролол 5,0 в/в кап., ЧСС снизилась с 122 уд/мин до 100 уд/мин. Доставлена в дежурный стационар, госпитализирована в отделение кардиологии ГУЗ ГКБ № 1 в экстренном порядке.

При физикальном обследовании тоны сердца аритмичные за счет фибрилляции предсердий, ЧСС – 120 в минуту. АД – 90/60 мм рт. ст.

ЭКГ при поступлении (рис. 3): фибрилляция предсердий, ЧСС – 118 в минуту. Очагово-рубцовые изменения нижней стенки. Гипертрофия обоих желудочков.

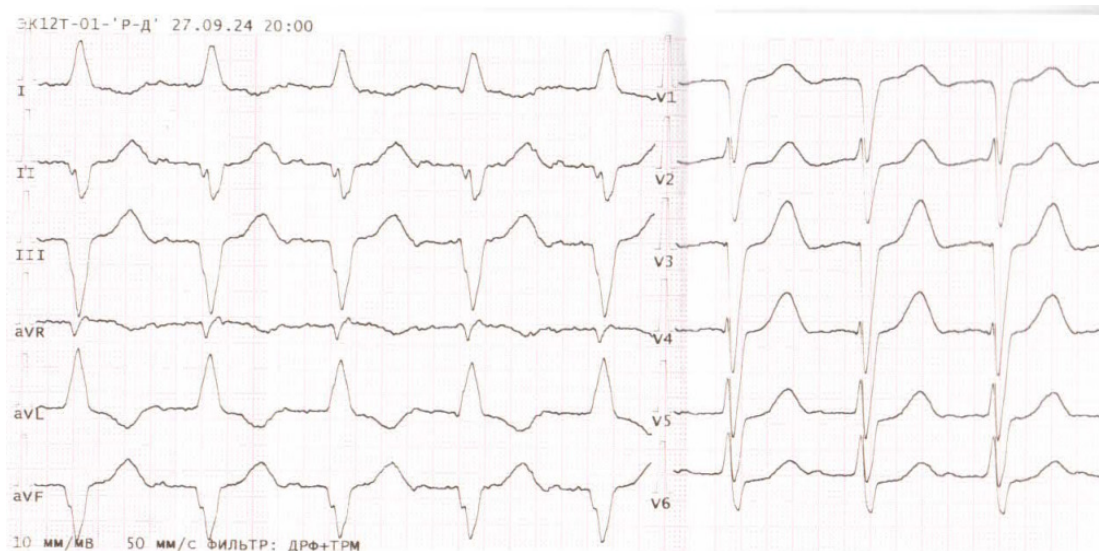


Рис. 3. ЭКГ при поступлении

Предварительный диагноз: Основное заболевание: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Риск по CHADS-VASc – 3 балла, HAS-BLED – 2 балла. Стабильная стенокардия напряжения. ФК II. Осложнение основного заболевания: ХСН ПА с неуточненной ФВ, 2 ФК. Сопутствующее заболевание: Атеросклероз аорты, клапанного аппарата, мозговых сосудов.

При эхокардиографическом исследовании (рис. 4) полость левого предсердия умеренно расширена 42 мм, 45*55, КДО 58 мл, Инд. ЛП 36 мл/м², посредством трикуспидального клапана соединена с морфологически правым желудочком. Полость правого предсердия не расширена 32*38, посредством митрального клапана соединена с анатомически левым желудочком. Межпредсердная перегородка не изменена. Полость правого желудочка из верхушечного доступа (анатомически левый) 35 мм, стенка не гипертрофирована. Полость левого желудочка (анатомически правый) незначительно расширена, КДР – 62 мм. ФВ по Симпсону – 53%. Межжелудочковая перегородка незначительно гипертрофирована, 13 мм. Задняя стенка левого желудочка не гипертрофирована, 11 мм. Аорта на уровне синусов Вальсальвы – 40 мм. Трансаортальный поток V peak – 133 см/с, PG – 7,04 мм рт. ст., регургитация 1 ст. Митральный клапан створки повышенной эхогенности, подвижность не ограничена, регургитация 1 ст., незначительная по объему. Трикуспидальный клапан створки повышенной эхогенности, пролапс 7 мм, регургитация 3 ст. PG 97 мм рт. ст. Нижняя полая вена не расширена, коллабирование на вдох более 50%. Легочная артерия отходит от анатомически левого желудочка, не расширена, клапан не изменен, легочный поток – 143 см/с, PG – 8,19 мм рт.ст., регургитация 1-2 ст., P sist – 107 мм рт. ст. Заключение: Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Фиброз створок трикуспидального клапана с пролапсом 1-2 ст., недостаточностью 3 ст. Расширение полости анатомически правого желудочка с гипертрофией его стенок. Умеренное расширение левого предсердия. Митральная регургитация 1 ст. Высокая легочная гипертензия. Атеросклеротическое уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана. Аортальная регургитация 1 ст.

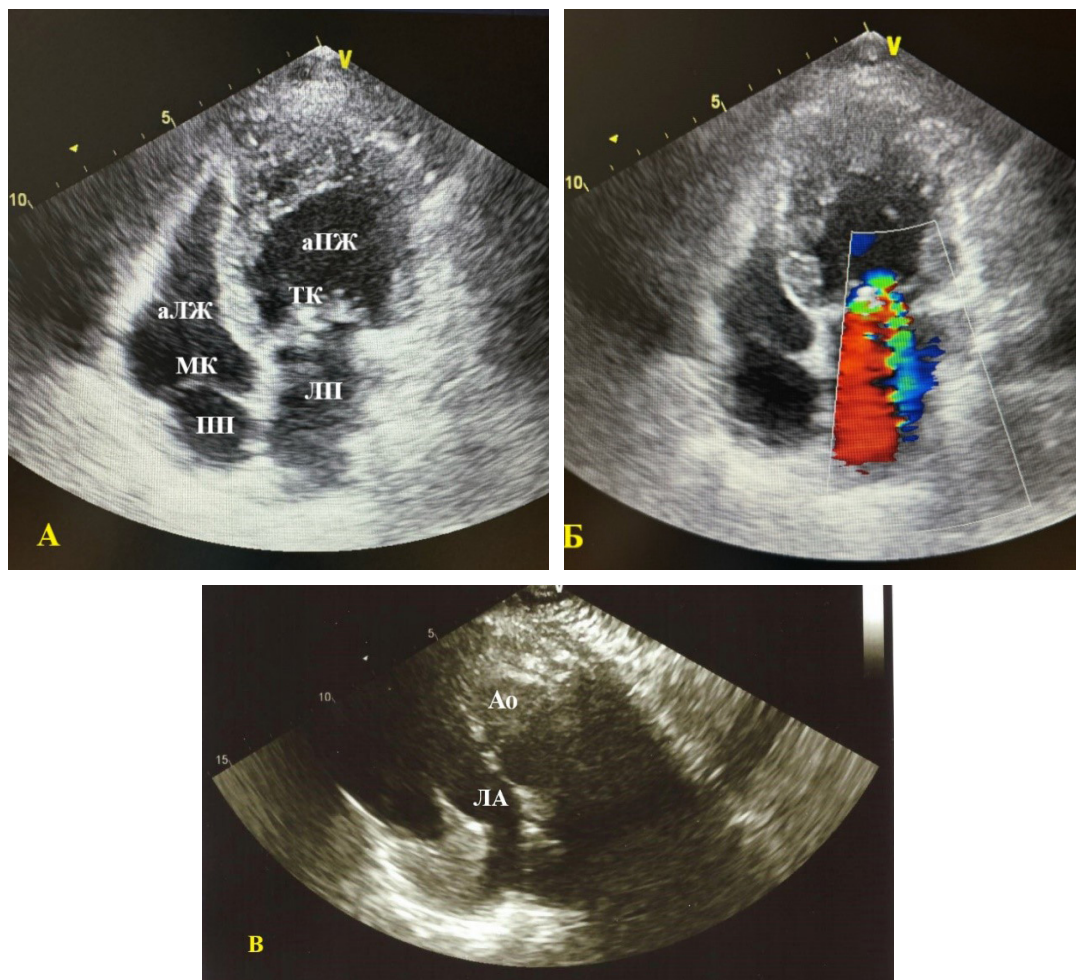


Рис. 4. Эхокардиографическая картина пациентки с корригированной транспозицией магистральных сосудов:

А – атриовентрикулярная дискордантность: аЛЖ – анатомически левый желудочек; ЛП – левое предсердие; аПЖ – анатомически правый желудочек; МК – митральный клапан; ТК – трехстворчатый клапан; Б – трикуспидальная регургитация 3 ст.; В – расположенные рядом аорта (Ао) и легочная артерия (ЛА)

Учитывая, что продолжительность пароксизма фибрилляции предсердий на момент обращения составила менее 24 часов, проведено восстановление синусового ритма путем внутривенного введения раствора амиодарона 5 мг/кг, после чего с целью предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий назначен соталол 80 мг 2 раза в день. Помимо антиаритмической терапии пациентка получала спиронолактон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг, аторвастатин 80 мг, осуществлялась антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия (10 000 анти-ха ме/мл, 0,4 мл) - 0,4 мл 1 раз в день подкожно. На фоне лечения уменьшилась одышка, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, нарушения ритма за время наблюдения не рецидивировали.

Заключение. Врожденная корригированная транспозиция магистральных сосудов – сложный порок, характеризующийся двойной дискордантностью – атриовентрикулярной и артериовентрикулярной, при котором кровоток имеет физиологическое направление, а течение и прогноз данной патологии определяются наличием ассоциированных аномалий сердца. Отсутствие клинических симптомов у пациентки в представленном обзоре обусловлено наличием корригированной транспозиции в изолированном виде, не сопровождающейся расстройствами гемодинамики. Электрокардиографические изменения в виде Q-зубцов во II, III, aVF отведениях, наблюдающиеся у пациентки, являются характерными признаками корригированной транспозиции и связаны с аномальным расположением ножек пучка Гиса, и в данном случае не свидетельствуют о наличии рубцовых изменений в области нижней стенки, что также подтверждается результатами ЭхоКГ, при выполнении которой зоны гипо-, акинеза выявлены не были. Несомненна высокая диагностическая ценность эхокардиографии для верификации диагноза корригированной транспозиции магистральных сосудов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Ма-Ван-дэ В.Д. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Филев А.П. – 15% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Василенко П.В. – 15% (работа с исходным материалом, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Василенко Е.А. – 15% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Калашникова Н.М. – 15% (анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

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

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о соответствии научной специальности.

Научная специальность: 3.1.18. – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Anderson R.H., Becker A.E., Arnold R., Wilkinson J.L. The conducting tissues in congenitally corrected transposition. *Circulation*. 1974; 50: 911–923.
2. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiology in the Young*. 2017; 27 (S3): S1–S105. <https://doi.org/10.1017/S1047951116001955>.
3. Alsoufi B., Awan A., Al-Omrani A., Al-Ahmadi M., Canver C.C., Bulbul Z., et al. The rastelli procedure for transposition of the great arteries: resection of the infundibular septum diminishes recurrent left ventricular outflow tract obstruction risk. *The Annals of thoracic surgery*. 2009; 88 (1): 137–143.
4. Navabi M.A., Shabanian R., Kiani A., Rahimzadeh M. The effect of ventricular septal defect enlargement on the outcome of Rastelli or Rastelli-type repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009; 138(2): 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.034>.
5. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. Москва: Бином; 2009. 384 с.
6. Khairy P., Harris L., Landzberg M.J. Defibrillators in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S96.
7. Legendre A., Losay J., Touchot-Koné A., Serraf A., Belli E., Piot J.D., et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003; 108 (Suppl. I): II186–90. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000087902.67220.2b>.
8. Losay J., Touchot A., Serraf A., Litvinova A., Lambert V., Piot J.D., et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2001; 104: I121–I126.
9. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. Cardiac surgery: Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 4rd ed. New York; 2013. 2078 p.
10. Бокерия Л.А., Шаталов К.В. Детская кардиохирургия: Руководство для врачей. Москва: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2016. 864 с.
11. Huhta J. The natural history of congenitally corrected transposition of the great arteries. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2011; 2: 59–63.
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Корригированная транспозиция магистральных сосудов (КТМС)» : год утверждения (частота пересмотра): 2018. Москва; 2018. 29 с.

13. Massin M.M., Nitsch G.B., Dabritz S., Seghaye M.C., Messmer B.J., von Bernuth G. Growth of pulmonary artery after arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *European Journal of Pediatrics*. 1998; 157: 95–100.
14. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 4-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 344 с.
15. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой: Руководство (с видеоприложением). Изд. 3-е. испр. и доп. Москва: Издательский дом Видар-М; 2023. 600 с.
16. Отто К.М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. В.А. Сандрикова (ред.), М.М. Галагудзы (ред.), Т.М. Домницкой (ред.), М.М. Зеленикина (ред.), Т.Ю. Кулагиной (ред.), В.С. Никифорова (ред.), В.А. Сандрикова (ред.). Москва: Логосфера; 2019. 1320 с.
17. Mongeon F.P., Gurvitz M.Z., Broberg C.S., Aboulhosn J., Opatowsky A.R., Kay J.D., et al. Aortic root dilatation in adults with surgically repaired tetralogy of fallot: a multicenter cross-sectional study. *Circulation*. 2013; 127: 172-179.
18. Schwartz M.L., Gauvreau K., del Nido P., Mayer J.E., Colan S.D. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation*. 2004; 110: II128-II132.
19. Mavroudis C, Backer CL. *Pediatric Cardiac Surgery, Fifth Edition*. Wiley-Blackwell; 2023. 1120 p.
20. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике анатомии врожденных пороков сердца у детей: Атлас. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2015. 126 с.

References:

1. Anderson R.H., Becker A.E., Arnold R., Wilkinson J.L. The conducting tissues in congenitally corrected transposition. *Circulation*. 1974; 50: 911–923.
2. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiology in the Young*. 2017; 27(S3): S1–S105. <https://doi.org/10.1017/S1047951116001955>
3. Alsoufi B., Awan A., Al-Omrani A., Al-Ahmadi M., Canver C.C., Bulbul Z., et al. The rastelli procedure for transposition of the great arteries: resection of the infundibular septum diminishes recurrent left ventricular outflow tract obstruction risk. *The Annals of thoracic surgery*. 2009; 88 (1): 137–143.
4. Navabi M.A., Shabanian R., Kiani A., Rahimzadeh M. The effect of ventricular septal defect enlargement on the outcome of Rastelli or Rastelli-type repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009; 138 (2): 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.034>
5. Sharykin A.S. Congenital heart defects. A guide for pediatricians, cardiologists, and neonatologists. Moscow: Binom; 2009. 384s. in Russian.
6. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ. Defibrillators in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S96.
7. Legendre A., Losay J., Touchot-Koné A., Serraf A., Belli E., Piot J.D., et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003; 108 (Suppl. I): II186–90. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000087902.67220.2b>
8. Losay J., Touchot A., Serraf A., Litvinova A., Lambert V., Piot J.D., et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2001; 104: II121–II126.
9. Kirklin J.W., Barratt-Boyes BG *Cardiac surgery: Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications*. 4rd ed. New York; 2013. 2078 p.
10. Bokeria L.A., Shatalov K.V. *Pediatric cardiac surgery: A guide for doctors*. Moscow: A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 864 p. in Russian.
11. Huhta J. The natural history of congenitally corrected transposition of the great arteries. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2011; 2: 59–63.
12. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Corrected transposition of great vessels (CTMS)" : year of approval (frequency of revision): 2018. Moscow; 2018. 29 p. in Russian.
13. Massin M.M., Nitsch G.B., Dabritz S., Seghaye M.C., Messmer B.J., von Bernuth G. Growth of pulmonary

- artery after arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *European Journal of Pediatrics*. 1998; 157: 95–100.
14. Shiller N.B., Osipov M.A. *Clinical echocardiography*. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 344 p. in Russian.
 15. Rybakova M.K., Mitkov V.V., Baldin D.G. *Echocardiography from M.K. Rybakova: A guide (with a video application)*. 3rd edition. ispr. and add. Moscow: Publishing house Vidar-M; 2023. 600 p. in Russian.
 16. Otto K.M. *Clinical echocardiography: a practical guide*. V.A. Sandrikova (ed.), M.M. Galagudzy (ed.), T.M. Domnitskaya (ed.), M.M. Zelenikina (ed.), T.Y. Kulagina (ed.), V.S. Nikiforova (ed.), V.A. Sandrikova (ed.). Moscow: Logosphere; 2019. 1320 p. in Russian.
 17. Mongeon F.P., Gurvitz M.Z., Broberg C.S., Aboulhosn J., Opatowsky A.R., Kay J.D., et al. Aortic root dilatation in adults with surgically repaired tetralogy of fallot: a multicenter cross-sectional study. *Circulation*. 2013; 127: 172–179.
 18. Schwartz M.L., Gauvreau K., del Nido P., Mayer J.E., Colan S.D. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation*. 2004; 110: II128-II132.
 19. Mavroudis C., Backer C.L. *Pediatric Cardiac Surgery, Fifth Edition*. Wiley-Blackwell; 2023. 1120 p.
 20. Bokeria L.A., Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A. *Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the anatomy of congenital heart defects in children: Atlas*. Moscow: A.N. Bakulev National Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 126 p. in Russian.

Сведения об авторах.

1. **Ма-Ван-дэ Василина Денисовна**, ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: vasilina-10@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-802X>.
2. **Филев Андрей Петрович**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, e-mail: andfilev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-7119>.
3. **Василенко Павел Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-6417>.
4. **Василенко Екатерина Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: ekaterinapripachkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1627-6752>.
5. **Калашникова Наталья Михайловна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: natka.kalashnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1283-7938>.
6. **Рюмина Надежда Александровна**, врач-кардиолог кардиологического отделения, e-mail: ryuminaderevtsova@mail.ru.

Author information.

1. **Ma-Van-de V.D.**, assistant of Department of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy, e-mail: vasilina-10@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-802X>.
2. **Filev A.P.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Faculty Therapy, e-mail: andfilev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-7119>.
3. **Vasilenko P.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-6417>.
4. **Vasilenko E.A.**, Candidate of Medical Sciences, assistant, of the Department of Faculty Therapy, e-mail: ekaterinapripachkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1627-6752>.
5. **Kalashnikova N.M.**, Candidate of Medical Sciences, assistant, of the Department of Faculty Therapy, e-mail: natka.kalashnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1283-7938>.
6. **Ryumina N.A.**, cardiologist of the Cardiology department, e-mail: ryuminaderevtsova@mail.ru.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Пашкевич А.В., Серебрякова О.В.

**КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ
ЛЕГКИХ И ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием, связанным с хроническим воспалением, как и многие эндокринологические заболевания, включая дисфункцию щитовидной железы. Пациенты, страдающие от ХОБЛ, имеют более высокий риск развития дисфункции щитовидной железы по сравнению с общей популяцией, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями. Данная коморбидность недостаточно хорошо изучена, а её диагностика может вызывать затруднение из-за совместного отягощения и наложения клинических симптомов, при этом указанное сочетание заболеваний может серьезно ухудшать качество жизни пациентов. Изучение того, как дисфункция щитовидной железы связана с хронической обструктивной болезнью легких, может положительно повлиять на прогноз для пациентов. В обзоре анализируются возможные механизмы и клинические характеристики, возникающие при коморбидном течении ХОБЛ и дисфункции щитовидной железы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, коморбидность

Pashkevich A.V., Serebryakova O.V.

**COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
AND THYROID DYSFUNCTION**
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and endocrinological conditions, such as thyroid dysfunction, are both associated with chronic inflammation. Epidemiological studies have shown that patients with COPD have a higher risk for developing thyroid dysfunction compared to the general population. This comorbidity has not been well studied, and its diagnosis can be difficult due to the combined burden and layering of clinical symptoms, while this combination of the disease can seriously worsen the quality of life of patients. Understanding the relationship between thyroid dysfunction and COPD can help improve the clinical prognosis in these patients. The review examines the existing links between COPD and thyroid diseases, their mechanisms and clinical features.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, thyroid dysfunction, hypothyroidism, hyperthyroidism, comorbidity

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим воспалением дыхательных путей, которое поражает не только дыхательную систему, но и оказывает также системное воздействие на организм человека. ХОБЛ имеет множество системных эффектов, влияющих на прогноз и смертность от этого заболевания. Хотя артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца хорошо изучены при ХОБЛ, коморбидное сочетание дисфункции щитовидной железы с ХОБЛ часто недооценивается у пациентов несмотря на важные клинические последствия и высокую частоту встречаемости данной коморбидности [2]. В Испании было проведено перекрестное исследование, выявившее, что у женщин чаще, чем у мужчин, встречается дисфункция щитовидной железы, особенно среди пациентов с ХОБЛ. Распространенность заболеваний щитовидной железы, таких как диффузный токсический зоб, эндемический зоб,

тиреоидиты, опухоли щитовидной железы среди пациентов с ХОБЛ была выше на 14,2%, чем ожидаемая стандартизированная распространенность хронических заболеваний в целом (11,06%). У женщин распространенность заболеваний щитовидной железы оказалась выше, чем у мужчин (24,6% и 10,9% соответственно) [3]. Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз могут быть связаны с ХОБЛ. Наряду с системным воспалением такие факторы, как хроническая гипоксия, возраст, прием системных глюкокортикостероидов (ГКС) и курение являются одними из важных факторов, влияющих на развитие дисфункции щитовидной железы у пациентов с ХОБЛ. Гормоны щитовидной железы играют важнейшую роль в регуляции обмена веществ. Они могут воздействовать на систему органов дыхания в результате своего влияния на скорость легочного метаболизма, а также транскрипцию некоторых генов, связанных с миофибриллами в составе дыхательной мускулатуры [4].

Системное воспаление как связь между ХОБЛ и дисфункцией ЩЖ.

Хроническое системное воспаление при ХОБЛ связано с выработкой интерлейкина (ИЛ)-1b, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-8, ИЛ-6 и фибриногена альвеолярными макрофагами и нейтрофилами [5]. У исследуемых пациентов внутривенное введение рекомбинантного ИЛ-6 приводило к резкому снижению уровня трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) [6]. Karadag F. и соавторы в своем исследовании оценивали уровень гормонов щитовидной железы и сывороточных ИЛ-6 и ФНО-α в периоды обострения, ремиссии и стабильного течения ХОБЛ и выявили, что уровни цитокинов были выше у пациентов с ХОБЛ как в стабильной фазе, так и в стадии обострения по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ХОБЛ авторы обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием гормонов Т3 и тироксина (Т4) [7]. Это указывает на возможное наличие дисфункции щитовидной железы у данных пациентов.

Что касается курения, то оно само по себе также усиливает системное воспаление независимо от наличия диагноза ХОБЛ и может влиять на функцию щитовидной железы. Компоненты сигаретного дыма оказывают негативное воздействие на дыхательную систему, вызывая её повреждение и стимулируя системное воспаление за счет интеграции воспалительных клеток в легочную ткань. Это приводит к образованию свободных радикалов и продуктов окисления, что поддерживает длительное воспаление в организме [8]. Не следует забывать также о влиянии сигаретного дыма на эндокринную систему, которая также подвержена к его воздействию. Более высокие уровни общего трийодтиронина в сыворотке крови были обнаружены у молодых здоровых курильщиков по сравнению с некурящей контрольной группой [9], что может свидетельствовать о том, что курение может вызывать дисфункцию ЩЖ независимо от наличия сопутствующего диагноза ХОБЛ. Взаимосвязь ХОБЛ и дисфункции щитовидной железы представлена на рисунке 1.

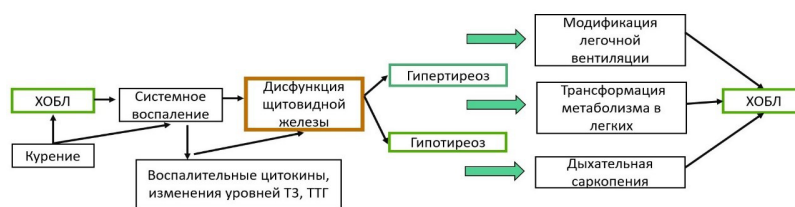


Рисунок 1. Взаимосвязь ХОБЛ и дисфункции щитовидной железы

Гипотиреоз и ХОБЛ.

Гипотиреоз встречается у пациентов с ХОБЛ чаще, чем тиреотоксикоз, что, вероятно, обусловлено повышенным содержанием уровня воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α, которые могут ингибировать синтез или секрецию тиреотропного гормона, Т3 и белков, связывающих гормоны щитовидной железы, а также снижать конверсию Т4 в Т3 [10]. Помимо системного воспаления, персистирующая обструкция дыхательных путей, гипоксемия и прием системных ГКС у пациентов с ХОБЛ являются факторами, предрасполагающими к развитию гипотиреоза. Системные глюкокортикоиды, которые часто используются при лечении ХОБЛ, могут вызывать снижение уровня ТТГ в сыворотке крови и снижать конверсию Т4 в Т3. Они также могут привести к перераспределению гормонов щитовидной железы в жидкостях организма [10]. Кроме того, старение организма является определяющим фактором гипоталамо-гипофизарной дисфункции у пожилых пациентов с ХОБЛ, что

объясняет повышенный риск возникновения данной коморбидности с возрастом [11].

Исследование, проведенное Chaudhary S., утверждает, что у пациентов с ХОБЛ чаще встречается гипотиреоз, чем тиреотоксикоз, и он напрямую взаимосвязан с тяжестью заболевания [12]. Дисфункция дыхательной мускулатуры, вызванная гипотиреозом, оказывает существенное воздействие на течение ХОБЛ у этих пациентов. Снижения нервно-мышечной передачи и экспрессии некоторых белков, связанных с миофибриллами, являются основными причинами дисфункции дыхательной мускулатуры так же, как и невропатия диафрагмального нерва при гипотиреозе [10]. Ulasli S. и соавторы в своем исследовании обнаружили, что уровни максимального экспираторного давления (MEP) были значительно ниже у пациентов с ХОБЛ с гипотиреозом, чем у пациентов без него [13]. A Terzano C. в своей работе продемонстрировал что у пациентов с ХОБЛ и гипотиреозом наблюдался более низкий уровень парциального давления кислорода (PaO_2) и тенденция к повышению уровня парциального давления углекислого газа (PCO_2) в артериальной крови. Он также обнаружил, что уровень максимального инспираторного давления (MIP) был ниже в группе пациентов с ХОБЛ и гипотиреозом [14]. Dimorouliou I. в своем научном труде обнаружил положительную корреляцию между общим содержанием Т3, Т4 и PaO_2 у пациентов с ХОБЛ, у которых объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был ниже 50% [15]. Гиповентиляция альвеол, связанная с дисфункцией дыхательных мышц и снижением вентиляционной способности легких при гипотиреозе, может усиливать гипоксемию и гиперкапнию у пациентов с ХОБЛ.

В исследованиях было обнаружено, что частота обострений ХОБЛ, ассоциированных с гипотиреозом, была выше у пациентов, чем без него. Частота обострений ХОБЛ положительно коррелировала с уровнем ТТГ. Также было установлено, что уровень ТТГ является значимым фактором, определяющим частоту обострений ХОБЛ [13]. Кроме того, Vasakoglu F. и соавторы продемонстрировали, что низкие уровни Т3 и Т4 увеличивают частоту инвазивной искусственной вентиляции легких и смертность у пациентов с дыхательной недостаточностью [16]. Исследование Ulasli S. продемонстрировало, что качество жизни пациентов с ХОБЛ не зависит от наличия гипотиреоза, несмотря на сниженную переносимость физической активности у данной категории пациентов [13]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние гипотиреоза на обострение ХОБЛ, а также исследовать его влияние на исходы дыхательной недостаточности и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Также отдельно стоит затронуть синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который часто наблюдаются у пациентов с гипотиреозом, с наличием ХОБЛ или без него. Ожирение, отложение мукопротеинов, миопатия и снижение вентиляционной способности легких являются возможными причинами СОАС у пациентов с гипотиреозом [17]. Лечение гипотиреоза, ассоциированного с ХОБЛ, не отличается от лечения пациентов без дисфункции ЩЖ. Хотя многие негативные последствия гипотиреоза могут быть устранены с помощью медикаментозного лечения, влияние этого лечения на функцию легких и дельнейший прогноз недостаточно хорошо известны и должны быть изучены в ходе последующих исследований.

Тиреотоксикоз и ХОБЛ.

Тиреотоксикоз встречается среди населения в целом с частотой 2,5% у женщин и 0,6% у мужчин [18]. В исследовании, охватившем 34 мужчин, страдающих ХОБЛ, было выявлено, что 20,6% из них имеют субклинический тиреотоксикоз. Однако, размер выборки не позволяет с уверенностью говорить о том, что данные выводы могут быть применены ко всем пациентам с ХОБЛ [20]. При курении табака у пациентов в исследованиях выявляются более высокие уровни общего трийодтиронина в сыворотке крови, что также усугубляет течение тиреотоксикоза у пациентов с ХОБЛ [9]. Известно, что тиреотоксикоз способен оказывать влияние на процессы дыхания, скорее всего за счет воздействия гормонов щитовидной железы как на центральные, так и периферические системы регуляции дыхания. Это может привести к учащенному дыханию и гипервентиляции, что, в свою очередь, обычно сопровождается повышением уровня PaO_2 и снижением уровня PCO_2 у больных гипертиреозом [14]. При наличии ХОБЛ и тиреотоксикоза у пациентов может наблюдаться усиление мышечной слабости. Это состояние обусловлено усиленным катаболизмом, который ведет к уменьшению мышечной массы и снижению силы мышц, что является характерным для тиреотоксикоза [20]. Как и при гипотиреозе,

дыхательная саркопения может быть причиной снижения функции легких.

Siafacas N. и соавторы подтвердили снижение ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ЖЕЛ, а также, МЕР (максимальное экспираторное давление) и МІР (максимальное инспираторное давление) у пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с пациентами с эутиреозом [20]. После лечения, все эти параметры значительно улучшились, кроме соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Для определения общей силы дыхательных мышц были определены МЕР и МІР. Эти показатели были ниже, чем у контрольной группы, но увеличились после лечения гипертиреоза [20]. Другое исследование также показало значительное повышение МЕР и МІР после лечения гипертиреоза [21]. Была выявлена сильная корреляция между уровнями Т₃, Т₄, МЕР и МІР, но не между МЕР и МІР и уровнем ТТГ [22]. Дефицит питания у пациентов с ХОБЛ часто приводит к саркопении, что может вызвать мышечную слабость [23]. Однако, важно отметить, что тиреотоксикоз может усугублять дыхательную недостаточность у этих пациентов. Поэтому диагностика и лечение гипертиреоза имеют особое значение как способ устранения фактора, влияющего на дыхательную недостаточность у пациентов с ХОБЛ.

Исследование, проведенное Uzun K. и его коллегами, выявило, что у пациентов с тяжелым ХОБЛ наблюдается более высокая частота низкого уровня ТТГ по сравнению с здоровой контрольной группой. Однако средние значения ТТГ, свободных Т₃ и Т₄ не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами [24]. В ходе египетского исследования было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ наблюдались повышенные уровни свободного Т₃. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между уровнями свободного Т₃ и РаО₂, насыщением гемоглобина кислородом (SatO₂), а также результатами функциональных тестов легких. Была выявлена положительная корреляция между свободным Т₃ и РаСО₂, при этом тяжесть ХОБЛ значительно возрастала с увеличением свободного Т₃ [25]. Авторы данного исследования предположили, что трийодтиронин может быть маркером системного воспаления при ХОБЛ. Эти результаты являются интересными, поскольку тенденция к гипервентиляции и гипокании чаще отмечалась у пациентов с тиреотоксикозом, не страдающих ХОБЛ. Это может отражать альвеолярную гипервентиляцию, присутствующую у пациентов с ХОБЛ, которая позволяет выводить избыток углекислого газа из альвеол.

Избыточный уровень трийодтиронина вызывает протеолиз в дыхательных мышцах, включая диафрагму, который также может быть усилен приемом глюкокортикоидов. В дополнение к повышенному уровню Т₃, также была выявлена сниженная реакция ТТГ на тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) у пожилых пациентов с тяжелым ХОБЛ [26]. Риск развития дыхательной недостаточности повышается у пациентов с тиреотоксикозом в результате слабости дыхательных мышц, снижения эластичности легочной ткани и повышения чувствительности периферических и центральных хеморецепторов вследствие повышенного уровня Т₃. Лечение пациентов с ХОБЛ и тиреотоксикозом не отличается от принципов лечения пациентов данной дисфункции щитовидной железы без ХОБЛ.

Синдром эутиреоидной патологии и ХОБЛ.

Синдром эутиреоидной патологии (СЭП) характеризуется снижением периферического превращения Т₄ в Т₃ из-за наличия какого-либо системного заболевания. Этот синдром характеризуется тем, что уровень Т₃, который является биологически активным гормоном, снижен, а уровень Т₄ в норме или снижен, при этом отмечается нормальный уровень ТТГ. Это наиболее частый тип нарушения функции щитовидной железы среди пациентов с ХОБЛ. Распространенность этого заболевания составляет 14–20% у пациентов со стабильной ХОБЛ и 70% в период обострения [10]. Механизмы, приводящие к возникновению СЭП, в значительной степени неизвестны, и требуются дальнейшие исследования в этой области.

Karadag F. и соавторы в своем научном труде исследовали уровни тиреоидных гормонов у пациентов с ХОБЛ как в стабильной фазе, так и в период обострения, а также в контрольной группе. Они обнаружили, что уровни свободного Т₃ и общего уровня Т₃, Т₄ были ниже в группе с ХОБЛ, чем в контрольной. Кроме того, авторы продемонстрировали, что изменения уровня тиреоидных гормонов были более заметны в период обострения и возвращались к нормальному показателю после купирования обострения хронической обструктивной болезни легких [7]. Авторы также утверждали, что у пациентов со стабильной ХОБЛ наблюдались значительные изменения уровня тиреоидных

гормонов, которые коррелировали с тяжестью заболевания и гипоксемией. При этом сообщалось о том, что оценка функции щитовидной железы в период обострения ХОБЛ может вводить в заблуждение врачей, а дисфункция ЩЖ в стабильной фазе ХОБЛ, не связанная с самой ЩЖ, может имитировать истинное заболевание щитовидной железы [7].

Синдром эутиреоидной патологии может привести к ухудшению клинического течения ХОБЛ. Исследование Yasar Z. и соавторов обнаружило, что тиреоидный статус пациентов с ХОБЛ, находящихся в отделении интенсивной терапии, оказывает влияние на длительное отлучение от искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Нарушения тиреоидного статуса играют прогностическую роль в процессе реабилитации пациентов с ХОБЛ и могут быть связаны с длительным пребыванием в отделении реанимации и длительным отлучением от ИВЛ [27]. Предположительно, СЭП (особенно с низким свободным Т3) может отражать тяжесть воспаления, гипоксии или других патологических процессов, связанных с обострением ХОБЛ. Исследование Mancini A. и коллег показало, что антиоксидантная активность у пациентов с ХОБЛ связана с гормонами щитовидной железы и коферментом Q10. Авторы обнаружили более низкую антиоксидантную активность у пациентов с ХОБЛ с нормальным уровнем свободного Т3 по сравнению со здоровой контрольной группой, при том с дальнейшим значительным ее снижением [28]. Авторы предположили, что окислительный стресс усиливается у пациентов с ХОБЛ с низким уровнем свободного трийодтиронина, и этим пациентам может быть полезна заместительная гормональная терапия. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффектов гормональной заместительной терапии у пациентов с ХОБЛ. Исследования показали, что увеличение частоты легочных инфекций у пациентов с СЭП связано с различными факторами, влияющими на функцию щитовидной железы [27]. Лечение легочных инфекций при дисфункции ЩЖ имеет важное значение, учитывая, что некоторые цитокины и клетки иммунной системы могут подавлять активность щитовидной железы во время инфекционных процессов.

Таким образом, дисфункция щитовидной железы часто является недооцененным сопутствующим заболеванием ХОБЛ, несмотря на важные клинические последствия, которые могут негативно повлиять на течение и прогноз данной коморбидности. Симптомы заболеваний щитовидной железы могут быть неспецифичными, особенно у пожилых людей, поэтому дифференциальная диагностика между симптомами ХОБЛ и симптомами, связанными с заболеваниями щитовидной железы, может вызвать трудности. Многие данные свидетельствуют о более высоком риске изменения уровня гормонов щитовидной железы (как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз) у пациентов с ХОБЛ. Гипотиреоз встречается чаще, чем тиреотоксикоз, и это наиболее часто встречающаяся дисфункция щитовидной железы у пациентов с ХОБЛ. Дисфункция ЩЖ может приводить к ухудшению клинических исходов у пациентов с ХОБЛ, таким как увеличение частоты обострений и продолжительности ИВЛ. Обследование пациентов с ХОБЛ на предмет дисфункции щитовидной железы может быть полезно, поскольку заместительная гормональная терапия может нивелировать большинство негативных клинических последствий как у пациентов с гипотиреозом, так и с тиреотоксикозом. В некоторых случаях коррекция гормональных изменений может улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ. Для определения точной распространенности дисфункции щитовидной железы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких необходимы обширные популяционные исследования. Понимание связи между ХОБЛ и заболеваниями щитовидной железы может дать важную информацию о данной коморбидности в клиническом аспекте.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Информация о соответствии научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18 – Внутренние болезни;

3.1.19 – Эндокринология;

3.1.29 – Пульмонология.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Пашкевич А.В. – разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи (70%);

Серебрякова О.В. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Список литературы:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 <https://goldcopd.org>
2. Papaioannou O., Karampitsakos T., Barbayianni I., et al. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jan 18. 4:246. doi: 10.3389/fmed.2017.00246.
3. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V., et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 Jan 16. 14:11. doi: 10.1186/1471-2296-14-11.
4. Miłkowska-Dymanowska J., Białas A.J., Laskowska P., et al. Thyroid gland in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2017;85 (1). 28–34. doi: 10.5603/ARM.2017.0006.
5. Korytina G., Akhmadishina L., Kochetova O., et al. Inflammatory and Immune Response Genes Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Tatars Population from Russia. *Biochem Genet*. 2016 Aug.54(4).388-412. doi: 10.1007/s10528-016-9726-0.
6. Stouthard J., Van der Poll T., Endert E., et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov. 79 (5).1342-6. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962327.
7. Karadag F., Ozcan H., Karul AB., Yilmaz M., Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007 Jul.101(7).1439-46. doi: 10.1016/j.rmed.2007.01.016.
8. McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *Am J Med*. 1992 Jul 15.93(1A).18-21. doi: 10.1016/0002-9343(92)90622-i.
9. Meral I., Arslan A., Him A., Arslan H. Smoking-related Alterations in Serum Levels of Thyroid Hormones and Insulin in Female and Male Students. *Altern Ther Health Med*. 2015 Sep-Oct. 21 (5). 24–9. PMID: 26393988.
10. Laghi F., Adiguzel N., Tobin M. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J*. 2009 Oct. 34 (4). 975-96. doi: 10.1183/09031936.00103708.
11. Gow S., Seth J., Beckett G., Douglas G. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1987 Jul. 42 (7). 520-5. doi: 10.1136/thx.42.7.520.
12. Chaudhary S., Ahmad T., Usman K., et al. Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. *J Family Med Prim Care*. 2018 May-Jun. 7 (3). 584–588. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_84_17.
13. Sarinc Ulasli S., Bozbas S., Ozen Z., Ozyurek B., Ulubay G. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. *Multidiscip Respir Med*. 2013 Oct 1. 8(1). 64. doi: 10.1186/2049-6958-8-64.
14. Terzano C., Romani S., Paone G., Conti V., Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung*. 2014 Feb.192(1).103-9. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6.
15. Dimopoulou I., Ilias I., Mastorakos G., et al. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism*. 2001 Dec. 50 (12). 1397-401. doi: 10.1053/meta.2001.28157.
16. Bacakoğlu F., Başoğlu O., Gürgün A., et al. Can impairments of thyroid function test affect prognosis in patients with respiratory failure? *Tuberk Toraks*. 2007.55(4).329-35
17. Miłkowska-Dymanowska J., Białas A., Laskowska P., Górski P., Piotrowski W. Thyroid gland in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2017. 85 (1). 28–34. doi: 10.5603/ARM.2017.0006.
18. Lee S., Pearce E. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023 Oct 17.330(15).1472-1483. doi: 10.1001/jama.2023.19052.
19. Agin K., Namavary J. A Survey on Thyroid Hormonal Status among Moderate to Severe Stable Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2012. (3). 106–113. [https://doi.org/10.22037/ijmtfm.v3i4\(Autumn\).3643](https://doi.org/10.22037/ijmtfm.v3i4(Autumn).3643)
20. Siafakas N., Salesiotou V., Filaditaki V., et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest*. 1992 Jul. 102 (1). 189–94. doi: 10.1378/chest.102.1.189.
 21. Pino-García J., García-Río F., Díez J., et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J*. 1998 Aug. 12(2). 400–7. doi: 10.1183/09031936.98.12020400.
 22. Siafakas N., Milona I., Salesiotou V., et al. Respiratory muscle strength in hyperthyroidism before and after treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Oct. 146(4). 1025–9. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.1025.
 23. Luo Y., Zhou L., Li Y., Guo S., et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care*. 2016 May. 61(5). 680–8. doi: 10.4187/respcare.04358.
 24. Uzun K., Atalay H., Inal A. Thyroid hormon levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gen Med*. 2007. 4. 80–82.
 25. El-Yazed H., El-Bassiony M., Eldaboosy S., et al. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013. 62(3). 387–391. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.009
 26. Akpınar E. An underestimated comorbidity of COPD: Thyroid dysfunction. *Tuberk Toraks*. 2019 Jun. 67 (2). 131–135. doi: 10.5578/tt.68257.
 27. Yasar Z., Kirakli C., Cimen P., et al. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15. 8(6). 10114–21.
 28. Mancini A., Corbo G., Gaballo A., et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Nov. 120(10). 623–8. doi: 10.1055/s-0032-1323808.

References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 <https://goldcopd.org>
2. Papaioannou O., Karampitsakos T., Barbayianni I., et al. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jan 18. 4. 246. doi: 10.3389/fmed.2017.00246.
3. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V., et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 Jan 16. 14. 11. doi: 10.1186/1471-2296-14-11.
4. Miłkowska-Dymanowska J., Białas A.J., Laskowska P., et al. Thyroid gland in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2017. 85 (1). 28–34. doi: 10.5603/ARM.2017.0006.
5. Korytina G., Akhmadishina L., Kochetova O., et al. Inflammatory and Immune Response Genes Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Tatars Population from Russia. *Biochem Genet*. 2016 Aug. 54(4). 388–412. doi: 10.1007/s10528-016-9726-0.
6. Stouthard J., Van der Poll T., Endert E., et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov. 79 (5). 1342–6. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962327.
7. Karadag F., Ozcan H., Karul AB., Yilmaz M., Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007 Jul. 101(7). 1439–46. doi: 10.1016/j.rmed.2007.01.016.
8. McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *Am J Med*. 1992 Jul 15. 93(1A). 18–21. doi: 10.1016/0002-9343(92)90622-i.
9. Meral I., Arslan A., Him A., Arslan H. Smoking-related Alterations in Serum Levels of Thyroid Hormones and Insulin in Female and Male Students. *Altern Ther Health Med*. 2015 Sep-Oct. 21 (5). 24–9. PMID: 26393988.
10. Laghi F., Adiguzel N., Tobin M. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J*. 2009 Oct. 34 (4). 975–96. doi: 10.1183/09031936.00103708.
11. Gow S., Seth J., Beckett G., Douglas G. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients

- with severe chronic obstructive lung disease. Thorax. 1987 Jul. 42 (7). 520-5. doi: 10.1136/thx.42.7.520.
12. Chaudhary S., Ahmad T., Usman K., et al. Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. J Family Med Prim Care. 2018 May-Jun. 7 (3). 584–588. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_84_17.
 13. Sarinc Ulasli S., Bozbas S., Ozen Z., Ozyurek B., Ulubay G. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. Multidiscip Respir Med. 2013 Oct 1. 8(1). 64. doi: 10.1186/2049-6958-8-64.
 14. Terzano C., Romani S., Paone G., Conti V., Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. Lung. 2014 Feb. 192(1). 103-9. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6.
 15. Dimopoulou I., Ilias I., Mastorakos G., et al. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. Metabolism. 2001 Dec. 50 (12). 1397-401. doi: 10.1053/meta.2001.28157.
 16. Bacakoğlu F., Başoğlu O., Gürgün A., et al. Can impairments of thyroid function test affect prognosis in patients with respiratory failure? Tuberk Toraks. 2007. 55(4). 329-35
 17. Miłkowska-Dymanowska J., Białas A., Laskowska P., Górski P., Piotrowski W. Thyroid gland in chronic obstructive pulmonary disease. Adv Respir Med. 2017. 85 (1). 28–34. doi: 10.5603/ARM.2017.0006.
 18. Lee S., Pearce E. Hyperthyroidism: A Review. JAMA. 2023 Oct 17. 330(15). 1472-1483. doi: 10.1001/jama.2023.19052.
 19. Agin K., Namavary J. A Survey on Thyroid Hormonal Status among Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine. 2012. (3). 106–113. [https://doi.org/10.22037/ijmtfm.v3i4\(Autumn\).3643](https://doi.org/10.22037/ijmtfm.v3i4(Autumn).3643)
 20. Siafakas N., Salesiotou V., Filaditaki V., et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. Chest. 1992 Jul. 102 (1). 189–94. doi: 10.1378/chest.102.1.189.
 21. Pino-García J., García-Río F., Díez J., et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. Eur Respir J. 1998 Aug. 12(2). 400-7. doi: 10.1183/09031936.98.12020400.
 22. Siafakas N., Milona I., Salesiotou V., et al. Respiratory muscle strength in hyperthyroidism before and after treatment. Am Rev Respir Dis. 1992 Oct. 146(4). 1025-9. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.1025.
 23. Luo Y., Zhou L., Li Y., Guo S., et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. Respir Care. 2016 May. 61(5). 680-8. doi: 10.4187/respcare.04358.
 24. Uzun K., Atalay H., Inal A. Thyroid hormone levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Gen Med. 2007. 4. 80–82.
 25. El-Yazed H., El-Bassiony M., Eldaboosy S., et al. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2013. 62(3). 387–391. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.009
 26. Akpınar E. An underestimated comorbidity of COPD: Thyroid dysfunction. Tuberk Toraks. 2019 Jun. 67 (2). 131–135. doi: 10.5578/tt.68257.
 27. Yasar Z., Kirakli C., Cimen P., et al. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? Int J Clin Exp Med. 2015 Jun. 15. 8(6). 10114-21.
 28. Mancini A., Corbo G., Gaballo A., et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012 Nov. 120(10). 623-8. doi: 10.1055/s-0032-1323808.

Сведения об авторах:

1. **Пашкевич Александр Владимирович**, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: pashkevichalex@mail.ru, SPIN-код: 6245-1807, AuthorID: 1268578.
2. **Серебрякова Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: serebryakova_ol@mail.ru, SPIN-код: 8219-7708, AuthorID РИНЦ: 433959.

Author information:

1. **Pashkevich A.V.**, assistant of the Department of Hospital Therapy, e-mail: pashkevichalex@mail.ru, SPIN-код: 6245-1807, AuthorID: 1268578.
2. **Serebryakova O.V.**, Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, e-mail: serebryakova_ol@mail.ru, AuthorID: 433959.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

doi : 10.52485/19986173_2024_4_126

УДК : 611.018.62 611.81

¹Петрова А.И., ¹Марковский А.В., ¹Потапова Н.Л., ²Мизерницкий Ю.Л.
РОЛЬ МИОКИНОВ В УЛУЧШЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
 им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства
 здравоохранения РФ, 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме. За последние пару десятилетий стало очевидным, что скелетные мышцы работают как эндокринный орган, который может вырабатывать и секретировать миокины, оказывающие свое действие эндокринным, паракринным или аутокринным образом. Современные исследования показывают, что физические усилия индуцируют синтез молекул, участвующих в передаче сигналов между клетками скелетной мускулатуры и другими органами, в частности головным мозгом, жировой тканью, органами желудочно-кишечного тракта, а также клетками кожи и сосудов. В данном обзоре рассмотрены миокины, которые обуславливают связь с мозгом, нейропротекцию в ответ на физические нагрузки и связанные с ними процессы. В отличие от защитных миокинов, индуцируемых физической нагрузкой, и связанных с ними сигнальных путей, гиподинамия и истощение мышц могут нарушать экспрессию и секрецию миокинов и, в свою очередь, нарушать функцию центральной нервной системы. Предполагается, что адаптация передачи сигналов от мышц к головному мозгу путем модуляции миокинов поможет бороться с возрастной нейродегенерацией и заболеваниями мозга, на которые влияют системные сигналы.

Ключевые слова: скелетные мышцы, мозг, центральная нервная система, миокин, физические упражнения

¹Petrova A.I., ¹Markovskiy A.V., ¹Potapova N.L., ²Mizernitskiy Yu. L.

THE ROLE OF MYOKINES IN IMPROVING COGNITIVE FUNCTION

¹Chita state medical academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian
 National Research Medical University, 2, Taldomskaya St., Moscow, Russia, 125412

Abstract. Over the past couple of decades, it has become apparent that skeletal muscles work as an endocrine organ that can produce and secrete myokines that exert their effects in an endocrine, paracrine, or autocrine manner. Modern research shows that physical exertion induces the synthesis of molecules involved in the transmission of signals between skeletal muscle cells and other organs, in particular the brain, adipose tissue, organs of the gastrointestinal tract, as well as skin and vascular cells. This review examines the myokines that cause communication with the brain, neuroprotection in response to physical activity and related processes. Unlike exercise-induced protective myokines and related signaling pathways, physical inactivity and muscle wasting can disrupt the expression and secretion of myokines and, in turn, disrupt the function of the central nervous system. It is assumed that adapting the transmission of signals from muscles to the brain by modulating myokines will help combat age-related neurodegeneration and brain diseases affected by systemic signals.

Keywords: skeletal muscles, brain, central nervous system, myokine, physical exercises

Скелетные мышцы являются одними из основных функциональных тканей человеческого тела и представляют собой важный компонент опорно-двигательной системы, отвечающий за поддержание осанки, развитие силы во время произвольных движений и за поддержку непроизвольных действий, таких как дыхание и рефлекс. В дополнение к своей двигательной функции, скелетные мышцы

играют важную роль, определяющую системный метаболический гомеостаз, влияют на все реакции организма благодаря способности секретировать множество сигнальных молекул в ответ на мышечное сокращение, физическую нагрузку, атрофию, метаболические дисбалансы и заболевание [1, 2]. Было установлено, что такая эндокринная способность мышечной системы влияет на многие ткани и органы, и все больше доказательств указывает на то, что центральная нервная система также является мишенью для передачи сигналов, инициируемых мышцами [3–5].

Многие исследования показали, что регулярная физическая активность снижает риск возникновения и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний [3, 6, 7]. Физические упражнения улучшают метаболические функции головного мозга, биогенез митохондрий и уменьшают возрастную атрофию [3, 7], угнетают окислительный стресс и нейровоспаление, улучшают кровоснабжение мозга и когнитивные функции [7, 8]. При этом физические упражнения способствуют сохранению функции не только нейронов, но и клеток микроглии за счет предотвращения их старения, что способствует сохранению когнитивных способностей [9].

Известно, что на протяжении всей жизни человека гиппокамп производит новые нейроны с использованием нервных стволовых клеток (НСК). Эти новообразованные нейроны играют решающую роль в регулировании настроения и когнитивной гибкости. Тем не менее, с возрастом генерация новых нейронов в гиппокампе существенно снижается из-за возрастных проблем, влияющих на функцию НСК. Имеются данные, что специфические полезные эффекты физических упражнений на мозг включают увеличение размера гиппокампа и притока крови к нему, а также морфологические изменения в дендритах и дендритных отростках, повышенную пластичность синапсов [9, 10]. Хотя благотворное действие физических нагрузок хорошо известно, важно отметить, что высокоинтенсивные физические тренировки могут быть вредны из-за возникновения митохондриальной дисфункции и снижения толерантности к глюкозе [11]. Это же может относиться к мозгу, поскольку было экспериментально доказано, что изнурительные физические упражнения, вызывают чрезмерный окислительный стресс, что ухудшает когнитивные функции у мышей [12].

За последние несколько лет мышечная система привлекла к себе внимание ученых благодаря открытию мышечного секрета и его высокой эффективности в сохранении или восстановлении здоровья [10, 12]. Цитокины секрета, описываемые как миокины, выделяемые при мышечном сокращении, особенно во время выполнения силовых упражнений, и впоследствии секретлируемые в системный кровоток, оказывают эндокринное, паракринное и аутокринное действие на различные органы (поджелудочная железа, печень, головной мозг, кости, жировая ткань) [3, 12]. В совокупности сигналы, опосредуемые миокинами, необходимы для поддержания надлежащего метаболизма и физиологии организма в целом в ответ на меняющуюся окружающую среду. Многие циркулирующие факторы не могут преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), но способны оказывать влияние на мозг, взаимодействуя с рецепторами эндотелия на клетках ГЭБ. Однако некоторые молекулы способны проникать через ГЭБ и тем самым передавать сигналы непосредственно клеткам мозга [13, 14]. Подобную функцию выполняют следующие миокины: нейротрофический фактор мозга BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), ирисин, катепсин В (Cathepsin B), IL-6 и фактор роста фибробластов 21 FGF21 (Fibroblast growth factor 21) [14–16]. В дополнение к эндокринной передаче сигналов через кровообращение, прямые соединения между мышцами и нервами также могут обеспечивать путь передачи сигналов от скелетных мышц к мозгу [17]. В соответствии с этой гипотезой, флуоресцентные индикаторы, вводимые в скелетные мышцы, доставляются в спинной мозг посредством ретроградного аксонального транспорта в двигательных нейронах и предполагается, что миокины также могут использовать этот путь [17, 18].

Механизмы, лежащие в основе нейрогенеза, нейропластичности, синаптической функции и улучшения когнитивных способностей, вызванных физическими упражнениями, в настоящее время активно изучаются [10, 15, 17, 19]. Одной из убедительных гипотез является роль физических нагрузок в регуляции ростовых факторов как в центральных, так и в периферических тканях. Индукция нейротрофинов / факторов роста является одним из важных молекулярных механизмов полезных реакций мозга на физические нагрузки, в первую очередь нейротрофического фактора головного мозга и катепсина В. Данные биомаркеры считаются модуляторами связи физических упражнений и когнитивных навыков

[19].

Правильное функционирование центральной нервной системы зависит от концентрации BDNF, которая строго регулируется на транскрипционном и трансляционном уровнях, а также за счет его регулируемой секреции [19, 20]. BDNF активно вырабатывается в гиппокампе, гипоталамусе и коре головного мозга, хотя его экспрессия также была продемонстрирована в периферических тканях, таких как лёгкие, сердце, тимус, печень, селезёнка, а также в тромбоцитах [20]. Сигналы BDNF передаются через киназу В рецептора тропомицина (TrkB) и низкоаффинный рецептор нейротрофина p75 (p75NTR) [20, 21]. Хорошо известно, что BDNF и его высокоаффинный рецептор TrkB играют важную роль в поддержании выживаемости в различных популяциях нейронов ЦНС, а также способствуют защите нейронов от нейродегенеративных заболеваний [19–21].

Нейротрофический фактор мозга участвует в развитии и регуляции тормозных и возбуждающих нейромедиаторов, а также таких биогенных аминов, как дофамин и серотонин. BDNF действует как паракринный и аутокринный фактор, как на пресинаптических, так и на постсинаптических участках-мишенях, преобразует синаптическую активность в долговременную синаптическую память [22, 23]. В последние годы многих исследователей интересует связь между BDNF и модуляцией нейрогенеза гиппокампа внешними стимулами [23, 24]. Было продемонстрировано, что физическая активность повышает экспрессию BDNF в гиппокампе [25], а также усиливает нейрогенез в нём [26, 27]. Аэробные упражнения значительно повышают уровень BDNF в плазме крови у людей с болезнью Альцгеймера, и была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем BDNF и уровнем физической активности [27]. Показано, что трехмесячные аэробные тренировки увеличивают объем гиппокампа у здоровых людей и у пациентов с шизофренией на 12% и 16% соответственно [28].

В то же время остаётся ещё много вопросов. Чтобы проанализировать, как физические упражнения влияют на функцию мозга и нейродегенерацию, во многих исследованиях изучалась роль миокинов, индуцируемых сигнальными путями, и факторов транскрипции, модулируемых физическими упражнениями [25–28]. В 2016 году Н.У. Моон и соавт. показали, что миокиновый катепсин В может быть вовлечен в опосредование вызванного физической нагрузкой улучшения нейрогенеза гиппокампа, памяти и обучения [29]. Катепсин В является представителем суперсемейства папаинов и считается жизненно важным для нейропротекторной активации лизосом и выживания нейронов. Он обладает значительной антиамилоидогенной активностью [29].

Высвобождение катепсина В в кровеносное русло при мышечном сокращении способно регулировать функции памяти, снижая риск нейродегенеративных процессов. Кроме того, предполагается, что применение катепсина В активирует синтез нейротрофического фактора мозга в гиппокампе [29].

В других работах было продемонстрировано, что физические упражнения активируют выработку коактиваторов окислительного метаболизма в мышцах скелета и в последующем мембранного протеина – предшественника миокинового иризина [30]. Иризин служит молекулой-мессенджером, которая передается от мышц к разным тканям организма во время тренировок [31].

Авторами Xu M. et al. показано, что высокая концентрация иризина в печени мышей способствует нейропротекторному действию на головной мозг благодаря проницаемости через ГЭБ, что позволяет устранять симптомы болезни Альцгеймера в эксперименте на мышах [32]. Данный факт подтверждается низким уровнем иризина в головном мозге и спинномозговой жидкости у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и у мышей, а также положительной клинической динамикой на фоне регулярных физических нагрузок [32]. В результате мышечной работы периферическая доставка FNDC5 (белок 5, содержащий домен фибронектина III типа) увеличивает секрецию иризина в кровотоке и усиливает синтез BDNF в гиппокампе [33]. Это свидетельствует о важной роли иризина в миокинопосредованном улучшении когнитивных функций [32, 33].

Иризин кодируется геном FNDC5, экспрессия которого регулируется гамма-коактиватором рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, 1-альфа (PGC-1 α). PGC-1 α индуцируется в мышцах при их сокращении и опосредует многие физиологические реакции, связанные с энергетическим метаболизмом [34]. В зависимости от интенсивности мышечного сокращения уровень метилирования PGC-1 α снижается, что приводит к повышению уровня мРНК [35]. Недостаток PGC-1 α способствует

снижению экспрессии нейрональных FNDC5 и BDNF в головном мозге и вызывает нейродегенеративные повреждения [35, 36]. Поэтому путь PGC-1 α –FNDC5–BDNF является важным регулятором перекрестных взаимодействий между мышцами и мозгом.

Синтез нейротрофического фактора мозга также запускается периферически, в виде миокина из мышечных клеток во время мышечного сокращения при физической нагрузке. У лиц пожилого возраста нейропротекторное действие нейротрофического фактора мозга формируется при разных видах физической нагрузки [37]. При нейродегенеративных заболеваниях BDNF мышечного происхождения восстанавливает нервно-мышечные синапсы и связи между двигательными нейронами и мышцами, и замедляет возрастную редукцию мышечной ткани [33, 38].

Таким образом, физическая активность обладает высоким потенциалом для клинического улучшения симптомов нейродегенеративных заболеваний, обращения вспять процесса старения и профилактики возрастных заболеваний. Понимание сложных взаимодействий между скелетными мышцами и мозгом может привести к разработке более эффективных терапевтических стратегий для расширения диапазона здоровья и предотвращения заболеваний мозга. При этом, несмотря на многочисленные исследования, многие молекулярные механизмы остаются до конца не выясненными, что нацеливает на проведение дополнительных исследований.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Петрова А.И. – идея и выстраивание концепции обзора, анализ литературы, написание текста статьи (35%);

Марковский А.В. – поиск, анализ публикаций, написание текста статьи (25%);

Потапова Н.Л. – поиск, анализ, описание публикаций, утверждение окончательного текста статьи (20%);

Мизерницкий Ю.Л. – техническая и научная редакция, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.3.3. – Патологическая физиология (биологические, медицинские науки).

3.1.24. – Неврология (медицинские науки).

Список литературы:

1. Rai M., Demontis F. Systemic Nutrient and Stress Signaling via Myokines and Myometabolites. *Annu Rev Physiol.* 2016. 78:85-107. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105305.
2. Gomasca M., Banfi G., Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem.* 2020. 94:155-218. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.010.
3. Rai M., Demontis F. Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. *Brain Plast.* 2022. Oct 21. 8(1):43-63. DOI: 10.3233/BPL-210133.
4. Isaac A.R., Lima-Filho R.A.S., Lourenco M.V. How does the skeletal muscle communicate with the brain in health and disease? *Neuropharmacology.* 2021. Oct 1. 197:108744. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108744.
5. Qi J.Y., Yang L.K., Wang X.S. et al. Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Res Bull.* 2022. Oct 1. 188:11-20. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.07.007.
6. Langan S.P., Grosicki G.J. Exercise Is Medicine...and the Dose Matters. *Front Physiol.* 2021. May 12. 12:660818. DOI: 10.3389/fphys.2021.660818.
7. Atakan M.M., Li Y., Koşar Ş.N., Turnagöl H.H., Yan X. Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Jul 5. 18(13):7201. DOI: 10.3390/ijerph18137201.
8. Augusto-Oliveira M., Arrifano G.P., Leal-Nazaré C.G. et al. Exercise Reshapes the Brain: Molecular, Cellular, and Structural Changes Associated with Cognitive Improvements. *Mol Neurobiol.* 2023. Dec.

- 60(12):6950-6974. DOI: 10.1007/s12035-023-03492-8.
9. Mela V., Mota B.C., Milner M. et al. Exercise-induced re-programming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells. *Brain Behav Immun.* 2020. Jul. 87:413-428. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.012.
 10. Pahlavani H.A. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2023. Aug. 4.15:1243869. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1243869.
 11. Pataky M.W., Nair K.S. Too much of a good thing: Excess exercise can harm mitochondria. *Cell Metab.* 2021. May 4. 33(5):847-848. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.04.008.
 12. Rosa E.F., Takahashi S., Aboulafia J., Nouailhetas V.L., Oliveira M.G. Oxidative stress induced by intense and exhaustive exercise impairs murine cognitive function. *J Neurophysiol.* 2007. Sep. 98(3):1820-6. DOI: 10.1152/jn.01158.2006.
 13. Li Y., Tian X., Luo J. et al. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal.* 2024. May 24. 22(1):285. DOI: 10.1186/s12964-024-01663-1.
 14. Driss L.B., Lian J., Walker R.G. et al. GDF11 and aging biology - controversies resolved and pending. *J Cardiovasc Aging.* 2023. Oct. 3(4):42. DOI: 10.20517/jca.2023.23.
 15. Sa-Nguanmoo P., Tanajak P., Kerdphoo S. et al. FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity, dendritic spine density, brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats. *Horm Behav.* 2016. Sep. 85:86-95. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2016.08.006.
 16. Rai M., Demontis F. Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. *Brain Plast.* 2022. Oct 21. 8(1):43-63. DOI: 10.3233/BPL-210133.
 17. Mancinelli R., Checcaglini F., Coscia F. et al. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int J Mol Sci.* 2021. Aug 7. 22(16):8520. DOI: 10.3390/ijms22168520.
 18. Stansberry W.M., Pierchala B.A. Neurotrophic factors in the physiology of motor neurons and their role in the pathobiology and therapeutic approach to amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2023. Aug 24. 16:1238453. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1238453.
 19. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018. Nov 19. 19(11):3650. DOI: 10.3390/ijms19113650.
 20. Arévalo J.C., Deogracias R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. *Biomolecules.* 2023. May 2. 13(5):789. DOI: 10.3390/biom13050789.
 21. Merighi A. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Nociception, and Pain. *Biomolecules.* 2024. Apr 30. 14(5):539. DOI: 10.3390/biom14050539.
 22. Leger C., Quirié A., Méloux A. et al. Impact of Exercise Intensity on Cerebral BDNF Levels: Role of FNDC5/Irisin. *Int J Mol Sci.* 2024. Jan 19. 25(2):1213. DOI: 10.3390/ijms25021213.
 23. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020. Oct 21. 21(20):7777. DOI: 10.3390/ijms21207777.
 24. Begni V., Riva M.A., Cattaneo A. Cellular and molecular mechanisms of the brain-derived neurotrophic factor in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2017. Jan 1. 131(2):123-138. DOI: 10.1042/CS20160009.
 25. Loprinzi P.D., Day S., Deming R. Acute Exercise Intensity and Memory Function: Evaluation of the Transient Hypofrontality Hypothesis. *Medicina (Kaunas).* 2019. Aug 7. 55(8):445. DOI: 10.3390/medicina55080445.
 26. von Bohlen Und Halbach O. Neurotrophic Factors and Dendritic Spines. *Adv Neurobiol.* 2023. 34:223-254. DOI: 10.1007/978-3-031-36159-3_5.
 27. de Assis G.G., de Almondes K.M. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. *Front Psychol.* 2017. Apr 19. 8:584. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00584.
 28. Rosenbaum S., Lagopoulos J., Curtis J. et al. Aerobic exercise intervention in young people with schizophrenia spectrum disorders; improved fitness with no change in hippocampal volume. *Psychiatry Res.* 2015. May 30. 232(2):200-1. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.02.004.

29. Moon H.Y., Becke A., Berron D. et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 2016. Aug 9. 24(2):332-40. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.025.
30. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012. Jan 1. 481(7382):463-8. DOI: 10.1038/nature10777.
31. Siteneski A., Cunha M.P., Lieberknecht V. et al. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018. Jun 8. 84(PtA):294-303. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004.
32. Xu M., Zhu J., Liu X.D., Luo M.Y., Xu N.J. Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener.* 2021. Aug 13. 10(1):30. DOI: 10.1186/s40035-021-00254-1.
33. Pignataro P., Dicarolo M., Zerlotin R. et al. FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and Novel Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021. Feb 5. 22(4):1605. DOI: 10.3390/ijms22041605.
34. Dong Y., Yuan H., Ma G., Cao H. Bone-muscle crosstalk under physiological and pathological conditions. *Cell Mol Life Sci.* 2024. Jul 27. 81(1):310. DOI: 10.1007/s00018-024-05331-y.
35. Zhang J., Tian Z., Qin C., Momeni M.R. The effects of exercise on epigenetic modifications: focus on DNA methylation, histone modifications and non-coding RNAs. *Hum Cell.* 2024. Jul. 37(4):887-903. DOI: 10.1007/s13577-024-01057-y.
36. Walzik D., Wences Chirino T.Y., Zimmer P., Joisten N. Molecular insights of exercise therapy in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024. May 29. 9(1):138. DOI: 10.1038/s41392-024-01841-0.
37. Marinus N., Hansen D., Feys P. et al. The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019. Oct. 49(10):1529-1546. DOI: 10.1007/s40279-019-01148-z.
38. Delezie J., Weihrauch M., Maier G. et al. BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019. Aug 6. 116(32):16111-16120. DOI: 10.1073/pnas.1900544116.
39. Cefis M., Chaney R., Wirtz J. et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front Mol Neurosci.* 2023. Oct 5. 16:1275924. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1275924.

Сведения об авторах.

1. **Петрова Анжелика Игоревна**, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, SPIN-код: 5284-6383, AuthorID: 963027, Scopus AuthorID: 57201847102.
2. **Марковский Александр Викторович**, к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии, e-mail: sorcerer-asy@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>, SPIN-код: 2064-9000, AuthorID: 824262, Scopus AuthorID: 57454161000.
3. **Потапова Наталья Леонидовна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, e-mail: nataliapotap@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, SPIN-код: 7460-4199, AuthorID: 639640, Scopus AuthorID: 57216661611.
4. **Мизерницкий Юрий Леонидович**, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, e-mail: yulmiz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, SPIN-код: 6135-5260, AuthorID: 383252, Scopus AuthorID: 56175636700.

Information about the authors.

1. **Petrova A.I.**, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Pediatrics, e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, SPIN-код: 5284-6383, AuthorID: 963027, Scopus AuthorID: 57201847102.
2. **Markovskiy A.V.**, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Pathological Physiology, e-mail: sorcerer-asy@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>, SPIN-код: 2064-9000, AuthorID: 824262, Scopus AuthorID: 57454161000.
3. **Potapova N.L.**, Doctor of Medical Sciences, docent, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics with a course of medical rehabilitation, e-mail: nataliapotap@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, SPIN-код: 7460-4199, AuthorID: 639640, Scopus AuthorID: 57216661611.
4. **Mizernitskiy Yu.L.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Diseases lung diseases of Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery and Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: yulmiz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, SPIN-код: 6135-5260, AuthorID: 383252, Scopus AuthorID: 56175636700.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

doi : 10.52485/19986173_2024_4_133

УДК : 615.065

^{1,2}Шнайдер Н.А., ¹Макаров Е.А., ^{1,3}Кидяева А.В., ^{1,4}Гречкина В.В., ²Петрова М.М., ^{1,5}Насырова Р.Ф.
**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА: ПРОБЛЕМА
 БЕЗОПАСНОСТИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

¹*Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования,
 Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
 им. В.М. Бехтерева, 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;*

²*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
 им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия, г.
 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;*

³*СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»;
 190121, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д.126;*

⁴*СПб ГКУЗ Городская психиатрическая больница № 6, городской эпилептологический центр,
 наб. Обводного канала, д. 13, 191167, Россия, г. Санкт-Петербург;*

⁵*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки,
 300012, Россия, г. Тула, пр. Ленина, д.92.*

Резюме. Авторы провели поиск, анализ и систематизацию результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT и риска пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, системных обзоров, мета-анализов, кокрейновские обзоры) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) для обновления знаний практикующих неврологов, кардиологов, клинических фармакологов и врачей общей практики (терапевтов, педиатров) о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций. Наиболее высокий риск показан для эсциталопрама и циталопрама. Также исследования свидетельствуют о значимом влиянии сертралина на интервал QT в терапевтических и токсических дозах. Наибольшую безопасность продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин, исследования которых не показали статистически значимое увеличение интервала QT.

Ключевые слова: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нежелательные лекарственные реакции, кардиотоксичность, синдром удлиненного QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти

^{1,2}Shnayder N.A., ¹Makarov E.A., ^{1,3}Kidyayeva, A.V., ¹Grechkina V.V., ²Petrova M.M., ^{1,5}Nasyrova R.F.
**SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS: A SAFETY ISSUE (SYSTEMATIC
 REVIEW)**

¹*Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of
 Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev St., Saint Petersburg, Russia, 192019;*

²*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022;*

³*State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker, 126 Moika River emb.,
 Saint Petersburg, Russia, 190121;*

⁴*St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, 13 Obvodny Canal Embankment,
 St. Petersburg, Russia, 191167;*

⁵*Tula State University, 92 Lenin ave., Tula, Russia, 300012*

Abstract. The authors searched, analyzed and systematized the results of domestic and foreign studies of SSRI-

induced QT prolongation and the risk of Torsades de Pointes (full-text versions of original articles, clinical cases, systemic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English languages available in bibliographic databases (e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) to update the knowledge of practicing neurologists, cardiologists, clinical pharmacologists and general practitioners (physicians, pediatricians) about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse reactions. From the obtained results it can be judged that escitalopram and citalopram have a potentially high risk. Also, some studies show significantly affects the QT interval at therapeutic and toxic doses of sertraline. The safety was demonstrated by fluvoxamine and fluoxetine. Studies of these SSRIs didn't show a statistically significant increase the QT interval.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors, adverse drug reaction, cardiotoxicity, long QT syndrome, Torsade de pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — это антидепрессанты третьего поколения [1], которые относятся к одной из наиболее популярных фармакологических групп лекарственных средств (ЛС) и назначаются при широком круге неврологических заболеваний и психических расстройств у взрослых, подростков и, в меньшей мере, у детей [2, 3, 4]. Прием СИОЗС часто продолжительный (3 и более месяцев), что ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР), среди которых кардиотоксические НР требуют междисциплинарного подхода с участием невролога, кардиолога, клинического фармаколога и врача общей практики (терапевта, педиатра). К кардиотоксическим НР относят повышение артериального давления (АД), снижение АД, ортостатическую гипотензию, брадикардию, тахикардию, удлинение интервала QT (УИQT) и другие нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее серьезной НР является СИОЗС-индуцированное УИQT в связи с риском последующей трансформации в потенциально жизнеугрожающую пируэтную желудочковую тахикардию (Torsade de pointes – TdP, фр.) [5].

Цель исследования. Систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного УИQT и риска TdP для обновления знаний о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Материалы и методы. Настоящий систематический обзор подготовлен согласно международным рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, англ.) в редакции от 2020 года (рис. 1). Выполнен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций на русском и английском языках с использованием ключевых слов и их комбинаций, доступных в наукоемких библиографических базах данных (табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023 гг.).

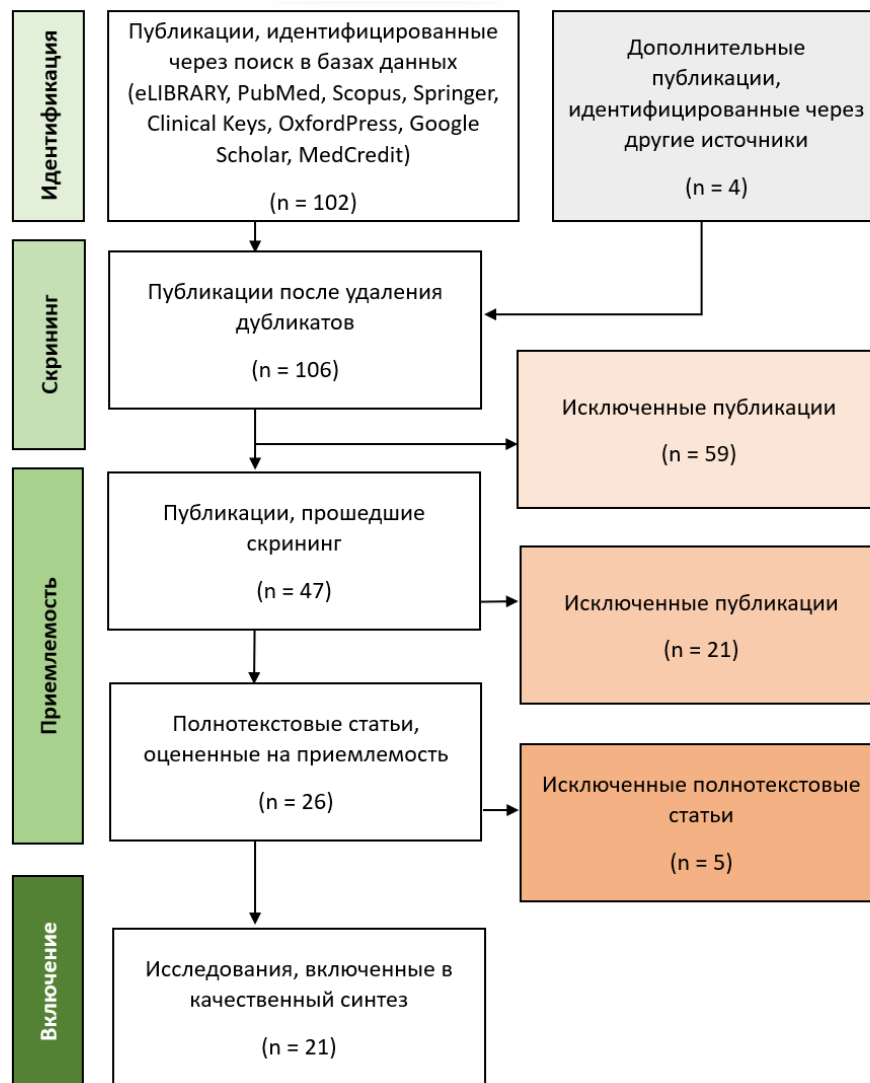


Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020 [6]

Таблица 1.

Критерии включения и исключения исследуемых публикаций.

Критерий	Критерии включения	Критерии исключения
Тип публикации	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, мета-анализы, кокрейновские обзоры	Тезисы, конференции, постеры, диссертации и авторефераты
Доступ к публикации	Доступ к полной версии	Отсутствие доступа к полной версии
Язык публикации	Английский, русский	Другие языки
Базы данных	e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных
Интернет-ресурсы	Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС), Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA), DrugBank, PharmGKB, CredibleMeds	Другие интернет-ресурсы
Глубина поиска	2013–2023 гг. (10 лет)	До декабря 2013 г.

Результаты. В Российской Федерации зарегистрированы шесть СИОЗС: пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам (рис. 2, табл. 2, 3). За рубежом спектр СИОЗС несколько шире и включает дапоксетин, но это ЛС не применяется в качестве антидепрессанта. СИОЗС

первой генерации (индалпин и зимелидин) изъяты с фармацевтического рынка в связи с низким профилем безопасности.

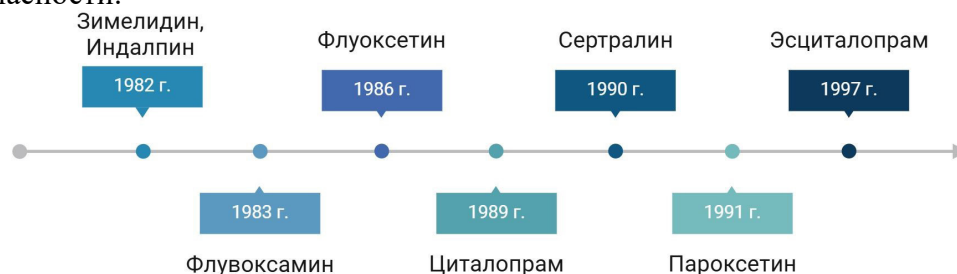


Рис. 2. Динамика регистрации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в мире (по данным FDA [7] в модификации авторов)

Таблица 2.

Показания для назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Лекарственное средство	Показания, одобренные FDA [8]	Показания, одобренные ГРЛС [9]
Пароксетин	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР
Сертралин	БДР, ОКР, ПТСР, ПМДР, паническое расстройство	Депрессия
Флувоксамин	Депрессия, ОКР	Депрессия, ОКР
Флуоксетин	Депрессия, ОКР, булимия	Депрессия, ОКР, булимический невроз
Циталопрам	Депрессия	Депрессия, БАР, ГТР, соматизированное расстройство, психосоматические заболевания, анорексия, булимия
Эсциталопрам	Депрессия, панические расстройства, ОКР, ГТР	Депрессия, панические расстройства

Примечание: БАР – биполярное аффективное расстройство; БДР – большое депрессивное расстройство; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройство; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

СИОЗС имеют более широкие показания к применению у взрослых пациентов, но в последние годы расширяются показания для их применения у детей и подростков (например, сертралин и флувоксамин – в Российской Федерации [9]; флувоксамин, сертралин, флуоксетин и эсциталопрам – за рубежом [8]). В Российской Федерации СИОЗС имеют ограниченные показания в детской клинической практике – обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). За рубежом, флувоксамин, сертралин и флуоксетин назначаются детям и подросткам при ОКР, флуоксетин и эсциталопрам – при депрессии детского возраста [8]. Хотя, помимо официально зарегистрированных показаний, СИОЗС доказали свою эффективность и при других заболеваниях у детей и подростков (например, функциональная диспепсия [2], хронический болевой синдром [3, 4]). Пароксетин и циталопрам официально противопоказаны для назначения в возрасте до 18 лет как в России [9], так и за рубежом [8], но в ряде клинических случаев назначаются «off-label» (например, по решению врачебной комиссии) [10].

Таблица 3.

Рекомендуемые дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у детей и взрослых (ГРЛС, 2024) [9]

СИОЗС	Дети			Взрослые		
	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)	Максимальная суточная доза (мг/сут)	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)	Максимальная суточная доза (мг/сут)
Пароксетин	X	X	X	10**	20–40**	50–60**

Сертралин	25 (6–12 лет), 50 (13–17 лет)	50–200*	200*	25–50**	50–200**	200**
Флувоксамин	25*	50*	100*	50–100**	100**	300**
Флуоксетин	X	X	X	20**	20**	60**
Циталопрам	X	X	X	10**	10**	20–40**
Эсциталопрам	X	X	X	5**	10**	20**

Примечание: * – возраст не указан; ** – 18 лет и старше.

Механизм действия СИОЗС заключается в ингибировании пресинаптического обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина – 5-НТ), что приводит к повышению его уровня в различных областях головного мозга, относящихся к серотонинергической системе [1] (рис. 3). При длительном приеме СИОЗС (более 3 месяцев) повышается риск развития НР, включая увеличение веса [11], желудочно-кишечные расстройства [12], серотониновый синдром [13]. Известно, что СИОЗС обладают некоторыми антихолинергическими, адренолитическими и кардиотропными эффектами [14]. Согласно инструкциям, зарегистрированным ГРЛС [9], СИОЗС могут вызвать различные кардиотоксические НР: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, брадикардия, тахикардия, удлинение интервала QT и другие виды нарушения сердечного ритма и проводимости. Потенциально жизнеугрожающей НР считается СИОЗС-индуцированное УИQT в связи с возможностью трансформации в TdP.

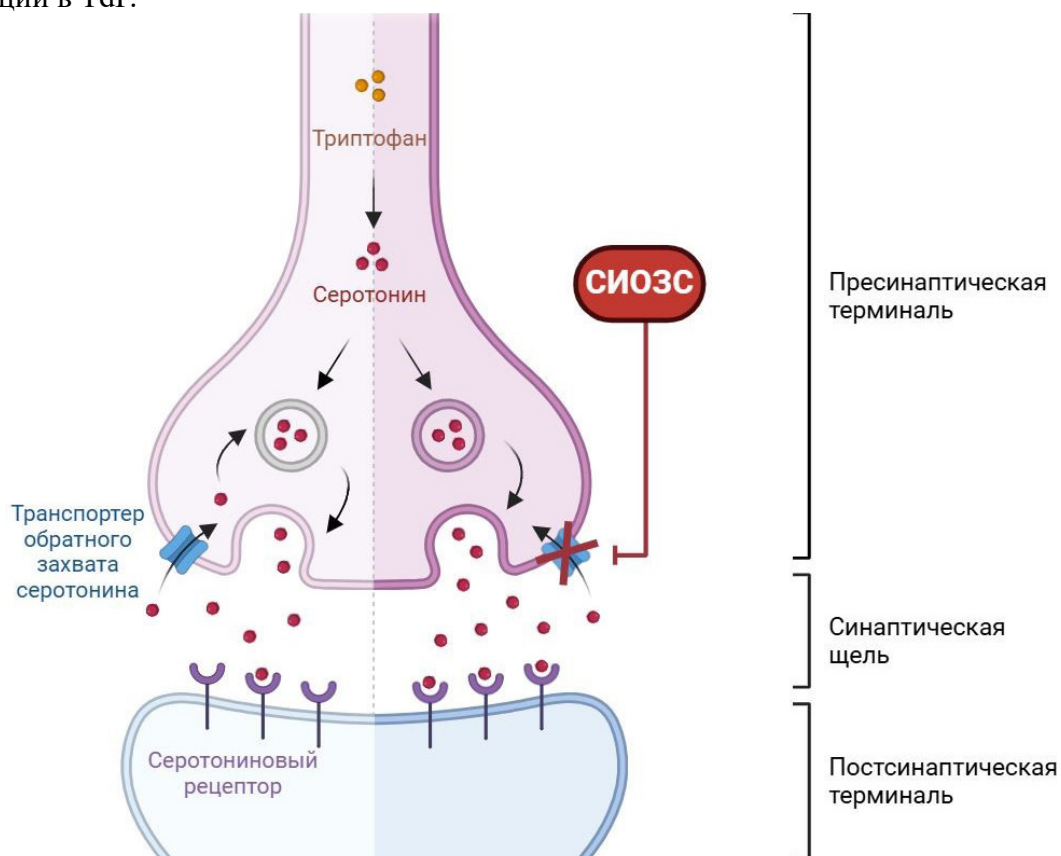


Рис. 3. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Интервал QT — это время от начала деполяризации до окончания реполяризации желудочков. Основные физиологические процессы являются результатом натриевых, калиевых и кальциевых ионных токов через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциал-зависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, однако поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия

(ПД), а калиевые ионные каналы играют важную роль в реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Ингибирование (блокада) этих ионных каналов может оказать значимое влияние на ПД кардиомиоцитов. Вызванное приемом СИОЗС нарушение функциональной активности потенциал-зависимых калиевых каналов может продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к УИQT [5].

Под СИОЗС-индуцированным УИQT подразумевают феномен, когда введение этих ЛС вызывает вторичную пролонгацию сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития TdP, клинические симптомы которой включают тахикардию, синкопе и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [15]. Известно, что продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Замедление ЧСС приводит к УИQT и наоборот [16]. В связи с этим для корректной интерпретации результатов электрокардиографии (ЭКГ) и идентификации случаев СИОЗС-индуцированного УИQT могут применяться различные формулы расчета скорректированного интервала QT – QTc [5], включая формулы Базетта [16], Фредерика, Фрамингема и Ходжеса [15] (рис. 4).



Рис. 4. Формулы для расчета скорректированного интервала QT в зависимости от частоты сердечных сокращений (цит. [5] в модификации авторов)

К сожалению, пока механизмы СИОЗС-индуцированного УИQT недостаточно изучены. Результаты фундаментальных исследований последних лет (табл. 4) показали, что ведущим механизмом рассматриваемой кардиотоксической НР является ингибирование потенциал-зависимых калиевых каналов медленного тока (hERG или Kv1,5 по новой номенклатуре) и блокада калиевого ионного тока (IhERG или IKv1,5 по новой номенклатуре) через мембрану кардиомиоцитов. Все СИОЗС, разрешенные к клиническому применению в Российской Федерации и за рубежом, имеют вышеописанный механизм действия. Наибольший риск УИQT и торсадогенности подтвержден для циталопрама и эсциталопрама, которые избирательно блокируют IKv1,5, что нашло отображение в рекомендациях FDA об осторожном использовании или отказе от использования этих СИОЗС у пациентов группы риска (например, при отягощенном семейном анамнезе по синдрому УИQT или синдрому внезапной сердечной смерти, и/или при отягощенном фармакологическом анамнезе – в случае идентификации УИQT при назначении ЛС других фармакологических групп) [14, 16, 17, 18, 19].

Таблица 4.

Механизмы удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Лекарственное средство	Механизм действия	Источник
Сертралин	Ингибирование потенциал-зависимых ионных каналов (Na ⁺ , Ca ²⁺ и K ⁺), включая Kv1,5 (или hERG)	[16]
Флувоксамин	Ингибирование калиевых ионных каналов Kv1,5 (или hERG)	[19]

Флуоксетин	Избирательная блокада калиевых ионных токов $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$) за счет двух механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы.	[14]
Пароксетин	Ингибирование потенциал-зависимых калиевых каналов ионных $K_{v1,5}$ (или $hERG$), блокада калиевого ионного тока $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$)	[18]
Циталопрам	Избирательная блокада калиевых ионных токов $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$) за счет двух механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы.	[14, 17]
Эсциталопрам		

При оценке риска развития СИОЗС-индуцированного УИQT важно помнить о том, что синдром УИQT может быть не только вторичным (приобретенным), но и врожденным (моногенные и мультифакторные формы). Лишь у 15% пациентов с клинической и ЭКГ картиной УИQT не удастся идентифицировать каузальных генетических мутаций или генетических вариаций при выполнении таргетного секвенирования ДНК [20]. Известно, что моногенные формы синдрома УИQT, которые наследуются преимущественно по аутосомно-доминантному типу, обусловлены передающейся из поколения в поколение кардиальной ионной каналопатией, являющейся причиной задержки реполяризации ПД кардиомиоцитов [21]. Число идентифицированных локусов, ответственных за развитие моногенных форм синдрома УИQT, возрастает по мере развития современных методов молекулярно-генетической диагностики [22, 23, 24, 25] (табл. 5).

Таблица 5.

Моногенные формы синдрома удлиненного интервала QT [23, 26, 27, 28]

Ген (номер OMIM)	Белок	Расположение гена на хромосоме	Тип наследования	Фенотип (номер OMIM)	Частота мутации среди всех случаев синдрома УИQT, %
<i>KCNQ1</i> (607542)	Подсемейство потенциал-зависимых калиевых каналов Q1 типа	11p15.5-p15.4	AP	JLNS1 (220400)	40 - 55
			АД	LQTS1 (192500)	
<i>KCNH2/HERG</i> (152427)	Потенциал-зависимый калиевый канал H2 типа	7q36.1	АД	LQTS2 (613688)	30 - 45
<i>ALG10B</i> (603313)	Связанный с аспарагином гликозилированный 10 гомолог В	12q22	АД	LQTS2 (613688)	< 1
<i>SCN5A</i> (600163)	Альфа-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала V типа	3p22	АД	LQTS3 (603830)	< 1
<i>ANK2</i> (106410)	Анкринин 2	4q25-q26	АД	LQTS4 (600919)	< 1
<i>KCNE1/MIRP1</i> (176261)	Потенциально-зависимый калиевый канал E1 типа	22q22.12	AP	LQTS5 (613695)	< 1
				JLNS2 (612347)	< 1
<i>KCNE2</i> (603796)	Потенциал-зависимый калиевый канал E2 типа	21q22.11	АД	LQTS6 (613693)	< 1
<i>KCNJ2</i> (600681)	Потенциал-зависимый калиевый канал J2 типа	17q24	АД	ATS или LQTS7 (170390)	< 1
<i>CACNA1C</i> (114205)	Альфа 1C субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала	12p13.33	-	BS или LQTS8 (618447)	< 1
<i>CAV3</i> (601253)	Кавеолин 3	3p25.3	АД	LQTS9 (611818)	< 1
<i>SCN4B</i> (608256)	Бета 4 субъединица потенциал-зависимого натриевого канала	11q23.3	АД	LQTS10 (611819)	< 1
<i>AKAP9/KCNQ1</i> (604001)	Якорный протеин А-киназы 9 типа	7q21.2	АД	LQTS11 (611820)	< 1
<i>SNTA1</i> (601017)	Синтрофин альфа 1	20q11.21	АД	LQTS12 (612955)	< 1
<i>KCNJ5</i> (600734)	Потенциал-зависимый калиевый канал J5 типа		АД	LQTS13 (613485)	< 1

<i>CALM1</i> (114180)	Кальмодулин 1	14q32.11	АД	LQTS14 (616247)	< 1
<i>CALM2</i> (114182)	Кальмодулин 2	2p21	АД	LQTS15 (616249)	< 1
<i>CALM3</i> (114183)	Кальмодулин 3	19q13.32	АД	LQTS16 (618782)	< 1

Примечание: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный; ATS – Andersen-Tawil syndrome (синдром Андерсена-Тавила); BS – Brugada syndrome (синдром Бругада); JLNS – Jervell and Lange-Nielsen syndrome (синдром Джервелла и Ланге-Нильсена); LQTS – long QT syndrome (синдром удлиненного интервала QT).

Подавляющее большинство проанализированных и систематизированных нами клинических исследований кардиобезопасности СИОЗС выполнено в участием взрослых пациентов, поскольку применение антидепрессантов этой фармакологической группы в детской практике ограничено узким спектром показаний и возрастными ограничениями.

Сертралин. Всего за анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния сертралина на интервал QT. Из них 4 исследования [26, 28, 29, 30] не подтвердили статистически значимого УИQT в динамике на фоне приема сертралина по сравнению с исходными значениями QTc. Однако эти исследования были неоднородны по дизайну и суточной дозе ЛС. Так, суточная доза сертралина варьирована от 50 мг [26] до 200 мг в сутки [28, 29, 30], а длительность наблюдения за пациентами указана лишь в 2-х исследованиях и составила 6 недель [30] и 5 лет [26], соответственно. Для расчета QTc в одном исследовании использовалась формула Фредерика [26], в остальных 8 исследованиях используемая формула не указана авторами. При этом 5 исследований [23, 31, 32, 33, 34] продемонстрировали клинически значимое сертралин-индуцированное УИQT от пограничного (412 ± 22 мс, при терапевтических дозах – от 50 до 200 мг/сут) [23, 31, 32, 34]) до значительного (при максимальных суточных и токсических дозах – до 400 мг/сут) [33]. Эти исследования также характеризовались неоднородностью дизайна, критериев включения и исключения, объемов выборок (от 378 [23] до 1834 [31] пациентов) и длительности наблюдения за пациентами (от 14 дней [33] до 3 лет [23]). Важно отметить, что ни в одном из представленных исследований сертралин-индуцированного УИQT пациентам не проводился генетический скрининг для исключения моногенных форм синдрома УИQT, а также фармакогенетическое исследование для исключения генетически детерминированного замедления метаболизма этого ЛС в печени (рис. 5). Интенсивный метаболизм сертралина в печени в основном осуществляется изоферментами CYP3A4 и CYP2B6 цитохрома P450, при этом некоторую активность проявляют изоферменты CYP2C19 и CYP2D6.

Флувоксамин. За анализируемый период было найдено 5 исследований влияния флувоксамина на интервал QT. В одном исследовании для расчета QTc авторы использовали формулу Фредерика [26], а в четырех публикациях [28, 29, 30, 34] методология расчета QTc авторами не указана. В результате 4 исследования продемонстрировали, что флувоксамин статистически значимо не удлиняет интервал QTc [26, 28, 29, 30]. В этих исследованиях участвовали пациенты, принимающие флувоксамин в средних поддерживающих дозах (100 мг/сут). К сожалению, авторы не указали длительность приема флувоксамина к моменту регистрации повторной ЭКГ. Интересно, что одно исследование продемонстрировало флувоксамин-индуцированное укорочение QTc [34], но обращает на себя внимание низкая достоверность этого исследования ввиду небольшой выборки (всего 27 участников).

Флуоксетин. Всего за анализируемый период нами найдено 7 исследований влияния флуоксетина на интервал QT. При этом 5 из 7 исследований не подтвердили значимого флуоксетин-индуцированного УИQT [26, 28, 29, 30, 34]. Они были неоднородны по дизайну: наблюдение за пациентами продолжалось от 3-х месяцев [30] до 5-ти лет [26]; значительно варьировался объем выборок (39 [26], 54 [30], 105 [34], 186 [28], 397 [29] участников); в некоторых исследованиях допускалось повышение суточной дозы флуоксетина до токсической (80 мг/сут) [2]. В 2-х исследованиях флуоксетина зафиксировано пограничное УИQT до 413 ± 22 мс при приеме флуоксетина в терапевтических дозах [31] (объем выборки – 8 537 человек); при разовом приеме токсических доз [35] флуоксетина зафиксирован прирост интервала QTc (ΔQTc) в среднем на +12,2 мс (от +2,6 до +21,8 мс). Таким образом, флуоксетин оказывает дозозависимый кардиотоксический эффект, что важно учитывать при его назначении

пациентам с тяжелыми тревожно-депрессивными расстройствами, а также при назначении пациентам с фармакогенетическим профилем «медленный метаболизатор» (рис. 5) [36, 37], поскольку замедление метаболизма флуоксетина в печени может приводить к росту его уровня в крови и значительно увеличивать риск кардиотоксичности. Известно, что флуоксетин метаболизируется до норфлуоксетина с помощью изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5), при этом изоферменты CYP2D6, CYP2C9 и CYP3A4, по-видимому, являются основными ферментами, участвующими в метаболизме первой фазы.

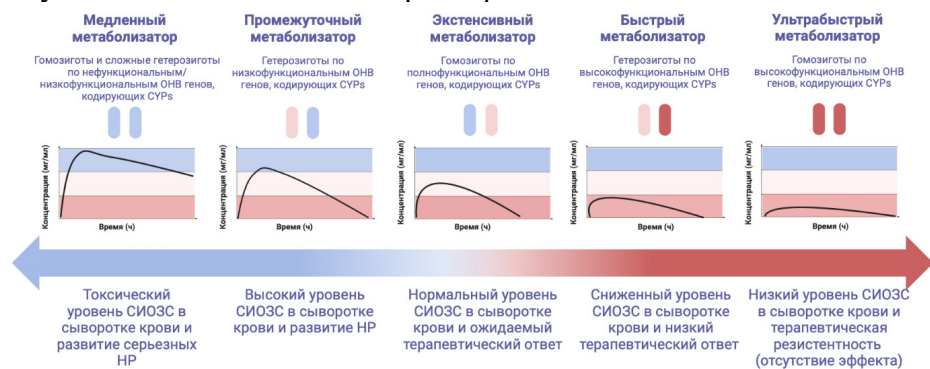


Рис. 5. Генетически детерминированные изменения скорости метаболизма СИОЗС в печени в оценке безопасности и эффективности

Эсциталопрам. За анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния эсциталопрама на интервал QT: 4 из 8 исследований выявили эсциталопрам-индуцированное УИQT [28, 30, 34, 35]. В одном исследовании продемонстрирован дозозависимый кардиотоксический эффект эсциталопрама. Дозы этого ЛС в этом исследовании варьировались от 5 до 20 мг/сут, а QTc рассчитывался по формуле Фредерика. Значимое УИQTc при приеме эсциталопрама подтверждено авторами как при наращивании дозы с 5 мг/сут до 10 мг/сут, так и с 10 мг/сут до 20 мг/сут [18, 27]. Однако другие 3 исследования не подтвердили значимого УИQT [26, 29, 38], но обращает на себя внимание небольшой объем выборок в этих исследованиях (от 5 [26] до 154 [38] испытуемых). Достоверно известно использование формулы Фредерика только в одном из исследований [26], в двух других [29, 38] метод расчета QTc авторами не указан. Ни в одном из проанализированных исследований авторы не учитывали вероятность моногенных форм синдрома УИQT и фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор» у наблюдаемых пациентов. Хотя известно, что эсциталопрам активно метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4. Сначала он метаболизируется с помощью N-деметилирования до S-десметилциталопрама с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, после чего этот метаболит подвергается дальнейшему деметилированию изоферментом CYP2D6 с образованием S-дидеметилциталопрама.

Пароксетин. Два исследования продемонстрировали значимое пароксетин-индуцированное УИQT [18, 31]. В первое исследование был включен 4 531 участник [31]. На фоне приема пароксетина УИQT было зафиксировано у 304 участников (6,7% случаев). При подсчете QTc авторы использовали формулы Фредерика и Базетта. Во второй публикации представлен клинический случай 43-летней женщины [27], которая принимала пароксетин в дозе 50 мг/сут в течение 17 дней по назначению лечащего врача, на фоне чего было зарегистрировано УИQT (QTc = 476 мс по формуле Базетта). Через три дня после отмены пароксетина интервал QTc вернулся в пределы референсного коридора (396 мс). Однако другие 5 исследований не подтвердили клинически значимое УИQT [28, 29, 30, 34, 36], TdP и синдрома внезапной смерти [34]. В этих исследованиях авторы также использовали формулы Фредерика и Базетта, объем выборок варьировался от 66 [28] до 263 [26] участников, пациенты принимали пароксетин в средней рекомендуемой дозе (20–40 мг/сут). ДНК-профилирование наблюдаемых пациентов для исключения моногенных форм синдрома УИQT и неблагоприятного фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор» не проведено ни в одной из доступных публикаций, соответствующих критериям отбора. Метаболизм пароксетина происходит в печени и в значительной степени опосредуется изоферментом CYP2D6 цитохрома P450, а также CYP3A4 и, возможно, другими изоферментами. Известно, что

генетические полиморфизмы изофермента CYP2D6 могут изменять фармакокинетику этого СИОЗС.

Циталопрам. Два исследования подтвердили циталопрам-индуцированное УИQT при приеме токсических доз: в одном исследовании у 26 из 104 пациентов зафиксировано УИQT от 12,1 до 31,4 мс при разовом приеме токсической дозы [35, 38]. Еще 6 исследований подтвердили циталопрам-индуцированное УИQT при приеме терапевтических доз [26, 28, 34, 39]. Интересно исследование с регулярной регистрацией ЭКГ с первого дня назначения циталопрама в дозе 30 мг/сут [39], которое показало значительное УИQT (≥ 30 мс от исходного уровня) у большего количества участников максимально к началу 3-й недели приема. Еще 3 исследования продемонстрировали дозозависимый эффект циталопрама на интервал QTc [23, 27, 40]: при приеме в средней суточной дозе (10 – 20 мг/сут) зарегистрировано УИQT на 7,8 мс; при приеме максимальной суточной или токсической суточной доз (20 – 40 мг/сут) средний прирост УИQT составил 10,3 мс [28]. Однако, два исследования не подтвердили статистически значимого УИQT [29, 41]. В одном исследовании [41] авторы ретроспективно проанализировали 798 записей ЭКГ у 487 участников (95% – пациенты мужского пола), но никаких различий длительности интервала QTc при приеме циталопрама и других антидепрессантов авторами не обнаружено. Никакой дозовой зависимости между циталопрамом и длительностью QTc не выявлено [41]. Второе исследование, проведенное с участием 397 пациентов отделений хирургического профиля, также не подтвердило статистически значимого УИQT при приеме циталопрама и других СИОЗС в средних суточных дозах [29]. ДНК-профилирование наблюдаемых пациентов для исключения моногенных форм синдрома УИQT и неблагоприятного фармакогенетического профиля «медленный метаболит» не проведено ни в одном из этих исследований. Циталопрам активно метаболизируется в печени с участием трех изоферментов цитохрома P450. CYP2C19 и CYP3A4 играют ключевую роль в метаболизме этого СИОЗС, а CYP2D6 играет второстепенную роль.

Обсуждение. Представленный систематический обзор продемонстрировал, что СИОЗС-индуцированные кардиотоксические НР могут проявляться с разной степенью вероятности, что зависит от ЛС, его дозы и длительности приема. СИОЗС могут оказывать неоднородное влияние на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков, включая укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Однако вследствие высокой опасности торсадогенности и синдрома внезапной смерти у пациентов с УИQT перед назначением СИОЗС лечащему врачу важно обратить особое внимание на идентификацию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска рассматриваемой НР у конкретного человека. В условиях дефицита времени, выделяемого на амбулаторном приеме на одного пациента, это выполнить достаточно сложно, но можно использовать результаты настоящего систематического обзора, выбрав в сомнительных (неуточненных) клинических случаях СИОЗС с наименьшим риском УИQT (например, флуоксетин и флувоксамин) или очень осторожное наращивание дозы СИОЗС среднего риска УИQT (рис. 6). Важно выполнение ЭКГ в динамике (клинически значимым УИQT считается прирост на 30–50 мс по сравнению со стартом терапии) с интервалом 1, 3 и 6 месяцев от начала назначения СИОЗС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий) с подсчетом QTc по формуле в зависимости от ЧСС, а также проведение фармакогенетического тестирования для исключения профиля «медленный метаболит», поскольку такие пациенты нуждаются в проведении терапевтического лекарственного мониторинга пиковой и остаточной концентраций принимаемого СИОЗС в крови (стратегия «пик-спад»), особенно при длительной терапии у пациентов с отягощенным семейным и/или фармакологическим анамнезом.



Рис. 6. Градация риска удлинения интервала QT, индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина: зеленый цвет – низкий риск; оранжевый цвет – средний риск; красный цвет – высокий риск

Несомненно, важными является изучение наследственного анамнеза (случаи синдрома УИQT, TdP и синдрома внезапной сердечной смерти в родословной) и проведение по показаниям таргетного секвенирования ДНК. Фармакологический анамнез с уточнением наличия указаний на случай УИQT при приеме ЛС других фармакологических групп также важен для прогнозирования риска СИОЗС-индуцированной кардиотоксичности, поскольку может косвенно свидетельствовать об уязвимости потенциал-зависимых ионных каналов (прежде всего, калиевых) при наличии ранее недиагностированной предрасположенности к развитию рассматриваемой НР у пациентов-носителей аллелей риска (мультифакторные формы синдрома УИQT).

В целом, представленный обзор подчеркивает актуальность проблемы СИОЗС-индуцированного УИQT в клинической практике, которая требует междисциплинарного подхода с привлечением неврологов, терапевтов (кардиологов), клинических фармакологов, генетиков.

Заключение.

Представленный систематический обзор демонстрирует схожий механизм основного действия СИОЗС на сердечные ионные каналы, но при этом риск УИQT и развития TdP варьирующ, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору СИОЗС, дозы и длительности приема. Наибольший риск УИQT имеют эсциталопрам и циталопрам. Сертралин также может оказывать значимое влияние на интервал QT при приеме в терапевтических и токсических дозах, а кардиобезопасность пароксетина варьирующ. Наибольшую безопасность в отношении риска СИОЗС-индуцированного УИQT продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Шнайдер Н.А., Петрова М.М. – концепция и дизайн исследования;

Макаров Е.А., Кидяева А.В., Гречкина В.В. – анализ литературы по теме исследования;

Шнайдер Н.А., Макаров Е.А. – написание текста;

Петрова М.М., Насырова Р.Ф. – редактирование.

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

Долевое участие каждого автора:

Шнайдер Н.А. – 25%;

Макаров Е.А. – 25%;

Кидяева А.В. – 10%;

Гречкина В.В. – 10%;

Петрова М.М. – 10%;

Насырова Р.Ф. – 10%

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.20. – Кардиология,

3.1.24. – Неврология,

3.1.17. – Психиатрия и наркология.

Список литературы:

1. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int.* 2021;13(3):387-401. doi: 10.3390/neurolint13030038
2. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1642-1650. doi: 10.1111/nmo.12444
3. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J., et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and

- adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD012535. doi: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
4. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 5, 2020.
5. Shnayder N.A., Kidyayeva A.V., Vaiman E.E., et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
6. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372:n160 doi: 10.1136/bmj.n160
7. Данилов Д.С. Антидепрессанты селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;19(1):18–24. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74
8. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
9. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> State register of drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. in Russian.
10. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr.* 2024;29(1):10-25. doi: 10.1017/S1092852923002389.
11. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A., Ramsey L.B., Croarkin P.E. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2023;43(7):675-690. doi: 10.1002/phar.2767.
12. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K., et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023. doi: 10.1007/s10578-023-01586-x.
13. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
14. Cubeddu L.X. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-154. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
15. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
16. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y.. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol.* 2008;222(2):79-90. doi: 10.1007/s00232-008-9103-y.
17. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):166-176. doi: 10.2174/157340309788970397.
18. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med.* 2017;18(6):442-445. doi: 10.1002/jgf2.137.
19. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H., et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci.* 2015;40(1):33-42. doi: 10.2131/jts.40.33.
20. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation.* 2000;102(23):2796-2798. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2796.
21. Wallace E., Howard L., Liu M., et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(7):1419-1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x
22. Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):133-143. doi: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143.
23. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K., et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig.*

- 2019;16(2):159-166. doi: 10.30773/pi.2018.12.11.
24. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(3):169-180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
25. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M., et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 15786. doi: 10.3390/ijms232415786.
26. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):698-705. doi: 10.1111/bcp.12681.
27. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval?. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2014;23(1):19-20. doi: 10.1017/S204579601300070X.
28. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E., et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(20):3075-3081. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7.
29. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J., et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(1):15-21. doi: 10.4088/JCP.13m08397.
30. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1330-1341. doi: 10.1177/1060028013501994.
31. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A., et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(11):1222-1232. doi: 10.1002/pds.3479.
32. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M., et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(5):767-775. doi: 10.1007/s00228-020-03049-x.
33. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R., et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):307-320. doi: 10.1002/cpdd.749.
34. Aronow W.S., Shamliyan T.A.. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci.* 2020;16(4):727-741. doi: 10.5114/aoms.2019.86928.
35. Campleman, S. L., Brent, J., Pizon, A. F., et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology.* 2020. 58(12), 1326–1334. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
36. Клиническая психофармакогенетика / под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. СПб.: ДЕАН, 2020. 408 с.
37. Шнайдер Н. А., Хасанова А. К., Насырова Р. Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022;(1):15–30. doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30.
38. Ryan K., Benz P., Zosel A., et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with "Known Risk of Torsades de Pointes". *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(9):866-877. doi: 10.1007/s12012-022-09764-4.
39. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P., et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(6):e98426. doi: 10.1371/journal.pone.0098426.
40. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. *Современная терапия психических расстройств.* 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006.
41. Straley C.M., Sochacki M., Reed E., et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2022; 296:476-484. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.149.

References:

1. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int.* 2021;13(3):387-401. doi: 10.3390/neurolint13030038
2. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1642-1650. doi: 10.1111/nmo.12444
3. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J., et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD012535. doi: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
4. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 5, 2020.
5. Shnayder N.A., Kidyaeva A.V., Vaiman E.E., et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
6. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372:n160 doi: 10.1136/bmj.n160
7. Danilov D.S. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015, 1(7): 66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74. in Russian.
8. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
9. State register of drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. in Russian.
10. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr.* 2024;29(1):10-25. doi: 10.1017/S1092852923002389.
11. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A., Ramsey L.B., Croarkin P.E. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2023;43(7):675-690. doi: 10.1002/phar.2767.
12. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K., et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023. doi: 10.1007/s10578-023-01586-x.
13. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
14. Cubeddu L.X. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-154. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
15. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(3):62-67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415. in Russian.
16. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y.. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol.* 2008;222(2):79-90. doi: 10.1007/s00232-008-9103-y.
17. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):166-176. doi: 10.2174/157340309788970397.
18. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med.* 2017;18(6):442-445. doi: 10.1002/jgf2.137.
19. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H., et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci.* 2015;40(1):33-42. doi: 10.2131/jts.40.33.
20. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation.* 2000;102(23):2796-2798. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2796.
21. Wallace E., Howard L., Liu M., et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol.*

- 2019;40(7):1419-1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x
22. Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):133-143. doi: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143. in Russian.
23. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K., et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig*. 2019;16(2):159-166. doi: 10.30773/pi.2018.12.11.
24. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(3):169-180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
25. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M., et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 15786. doi: 10.3390/ijms232415786.
26. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):698-705. doi: 10.1111/bcp.12681.
27. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval?. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2014;23(1):19-20. doi: 10.1017/S204579601300070X.
28. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E., et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(20):3075-3081. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7.
29. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J., et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):15-21. doi: 10.4088/JCP.13m08397.
30. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother*. 2013;47(10):1330-1341. doi: 10.1177/1060028013501994.
31. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A., et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1222-1232. doi: 10.1002/pds.3479.
32. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M., et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):767-775. doi: 10.1007/s00228-020-03049-x.
33. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R., et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(3):307-320. doi: 10.1002/cpdd.749.
34. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):727-741. doi: 10.5114/aoms.2019.86928.
35. Campleman, S. L., Brent, J., Pizon, A. F., et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology*. 2020. 58(12), 1326–1334. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
36. Clinical psychopharmacogenetics. Ed by Nasyrova RF, Neznanov NG. Saint-Petersburg: DEAN; 2020. in Russian.
37. Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2022;(1):15–30. doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30. in Russian.
38. Ryan K., Benz P., Zosel A., et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with "Known Risk of Torsades de Pointes". *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(9):866-877. doi: 10.1007/s12012-022-09764-4.
39. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P., et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One*. 2014;9(6):e98426. doi: 10.1371/journal.pone.0098426.
40. Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. QT prolongation syndrome with Antipsychotic and Antidepressant

Drugs. Current Therapy of Mental Disorders. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 (In Russ.).

41. Straley C.M., Sochacki M., Reed E., et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. J Affect Disord. 2022; 296:476-484. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.149.

Сведения об авторах.

1. **Шнайдер Наталья Алексеевна**, д.м.н., профессор, невролог, врач функциональной диагностики, психотерапевт, главный научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург, руководитель группы персонализированной неврологии; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: naschnaider@yandex.ru, Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>.
2. **Макаров Евгений Александрович**, невролог, ординатор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: tolsur@vk.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>.
3. **Кидяева Алла Викторовна**, психиатр, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: alla.kid@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>.
4. **Гречкина Виолетта Владимировна**, невролог, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: grechkina.vv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>.
5. **Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор, кардиолог, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной, e-mail: stk99@yandex.ru, SPIN-код: 161-057; Researcher ID: M-3898-2014; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>.
6. **Насырова Регина Фаритовна**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии, клинический фармаколог, психиатр, главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

About the authors.

1. **Shnayder N.A.**, Doctor of Medical Sciences, professor; Neurologist, functional diagnostics physician, psychotherapist, chief researcher, deputy head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg, head of the personalized neurology group; leading researcher of the shared use center "Molecular and cellular technologies" of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk. Elibrary ID: 185359; SPIN-code: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. e-mail: naschnaider@yandex.ru
2. **Makarov E.A.**, Neurologist, resident of the National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>; e-mail: tolsur@vk.com
3. **Kidyaeva A.V.**, Psychiatrist of the St. Petersburg State Healthcare Institution "St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital", St. Petersburg. Young researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>, e-mail: alla.kid@mail.ru
4. **Grechkina V.V.**, Neurologist, St. Petersburg State Healthcare Institution City Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, 13 Obvodny Canal Embankment, St. Petersburg; Young researcher of the

Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>, e-mail: grechkina.vv@mail.ru

5. **Petrova M.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Cardiologist, Head of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russian Federation, Krasnoyarsk; SPIN-code: 161-057; Researcher ID: M-3898-2014; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>, e-mail: stk99@yandex.ru
6. **Nasyrova R.F.**, Doctor of Medical Sciences, Clinical pharmacologist, psychiatrist, chief researcher, head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev (St. Petersburg); Elibrary ID: 551543; SPIN-code: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2024_4_150

УДК : 616-832-004.2-039

¹Власова А.Н., ¹Ма-Ван-дэ А.Ю., ¹Ширшов Ю.А.,

²Гужов Д.Н., ¹Ма-Ван-дэ В.Д.

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Государственное учреждение здравоохранения

«Городская клиническая больница № 1», 672039, г. Чита, ул. Ленина 8

Резюме. Демиелинизирующие заболевания ЦНС – группа аутоиммунно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующихся образованием множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга. Клиника полиморфна, включает различные изолированные и комбинированные неврологические синдромы. Общность патогенетических реакций, которые лежат в основе данной нозологической группы, определяет их схожую клиническую картину, что может приводить к диагностическим трудностям.

В настоящей статье представлен разбор клинического случая демиелинизирующего заболевания у пациентки 18 лет. Особенностью являлось то, что заболевание возникло в молодом возрасте, сопровождалось тяжёлой быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой за счёт многоочагового вовлечения в патологический процесс белого вещества головного и спинного мозга.

Ключевые слова: демиелинизация, рассеянный склероз, миелит, клинически изолированный синдром, острый рассеянный энцефаломиелит, заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСОИМ), продольно распространённый поперечный миелит (ПРМП)

¹Vlasova A.N., ¹Ma-Van-de A.Yu., ¹Shirshov Yu.A., ²Guzhov D.N., ¹Ma-Van-de V.D.

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DEMYELINATING DISEASES OF
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

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

²City Clinical Hospital № 1, 8 Lenina St., Chita, Russia, 672039

Abstract. Demyelinating diseases of the central nervous system are a group of autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system (CNS) characterized by the formation of multiple foci of demyelination in the white matter of the brain and spinal cord. The clinic is quite polymorphic and may include various isolated and combined neurological syndromes. The commonality of pathogenetic reactions that underlie this nosological group determines their rather similar clinical picture, which can lead to difficulties in diagnosis. This article presents an analysis of a clinical case of demyelinating disease in a young 18-year-old patient. The peculiarity was that the disease arose at a fairly early age, was accompanied by severe rapidly progressive neurological symptoms due to the simultaneous involvement of the white matter of the brain and spinal cord in the pathological process.

Keywords: demyelination, multiple sclerosis, myelitis, clinically isolated syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD), Longitudinally Extensive Transverse Myelitis (LETM)

Введение. Под термином демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС) подразумевается нозологическая группа состояний, в основе патогенеза которых лежит процесс демиелинизации нервных волокон. Учитывая схожую клиническую симптоматику, общие звенья патогенеза, несмотря на ряд отличительных признаков, приведенных в обширном объеме литературных данных, дифференциальная диагностика внутри группы остаётся сложной.

Рассеянный склероз (РС) – это мультифокальное демиелинизирующее и нейродегенеративное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением миелиновой оболочки и аксонов волокон центральной нервной системы [1]. Болеют преимущественно лица молодого возраста, что подчёркивает особую медико-социальную значимость заболевания. Установлено, что в развитии РС участвуют генетические факторы и факторы окружающей среды. Особое место в патогенезе РС занимают герпес-вирусы, в частности вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус герпеса человека 6 типа (HHV-6), эндогенный ретровирус человека (HERV), цитомегаловирус (CMV) и вирус ветряной оспы (VZV) [2]. Вирусные единицы могут не только напрямую индуцировать процесс демиелинизации, но и опосредованно через запуск нейровоспаления [3].

В основе иммунной аутоагрессии лежит механизм молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия характеризуется перекрестной реакцией в результате наличия у инфекционных агентов антигенов, схожих с протеинами миелина ЦНС. Активация Т-клеток запускает каскад высвобождения провоспалительных молекул: ИЛ-17, ФНО- α и интерферона- γ , индуцирующих процесс перекисного окисления липидов, активацию микроглии и миграцию макрофагов в зону воспаления, что в свою очередь приводит к развитию хронически прогрессирующего иммунопатологического процесса [2, 4].

Клинически изолированный синдром (КИС) является первым и единственным клиническим эпизодом нарушения неврологических функций, возникающих вследствие демиелинизации одного или нескольких отделов ЦНС, длящихся свыше 24 часов. Важно учесть, что при КИС имеющиеся данные клиники и МРТ-картины не удовлетворяют критериям диагностики РС (критерии Мак-Дональда 2017 г.) [5, 6].

В классификации КИС выделяют монофокальную и мультифокальную формы, моно- и полисимптомный варианты. В клинической практике чаще встречается монофокальная форма КИС, проявляющаяся межъядерной офтальмоплегией, ретробульбарным невритом, полным или неполным поперечным миелитом, чувствительными расстройствами и пр. [6, 8]. В случае же мультифокального КИС (23% случаев) термин «изолированный» возможно использовать только в отношении времени. В основном данная форма рассматривается как острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) [5, 6].

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (постинфекционный, парainфекционный, поствакцинальный) – острое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее после перенесенной вирусной (реже микоплазменной или бактериальной) инфекции или иммунизации. Время между началом аутоиммунного ответа и возникновением неврологической симптоматики составляет в среднем от 4 до 12 дней. Как правило, течение монофазное, за редким исключением может иметь ремиттирующий характер, который требует дифференциального диагноза с ремиттирующим течением РС [7, 8].

Ведущая роль в запуске аутоиммунных процессов при ОРЭМ отводится молекулярной мимикрии. В отдельных случаях ОРЭМ можно рассматривать в рамках анти-МОГ-ассоциированных расстройств, так как выявлена патогенетическая связь с АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). Однако АТ к МОГ обнаруживаются лишь в 40% случаев, что указывает на то, что ОРЭМ следует рассматривать как спектр заболеваний с различными причинами и механизмами развития, которые в значительной мере остаются неизученными [8, 9].

Для дебюта ОРЭМ характерно наличие лихорадки, общемозгового и менингеального синдромов, угнетение сознания до комы. Нередко возникают парциальные или генерализованные эпилептические приступы. Очаговая симптоматика зависит от локализации очага демиелинизации. Несмотря на очевидное сходство между ОРЭМ и РС, которое заключается в наличии мультифокальной демиелинизации с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, отмечены важные отличия. Гистологические исследования при ОРЭМ показали, что микроскопические очаги очень

многочисленны, появляются параллельно с клиническими проявлениями, не увеличиваются в размерах и количестве [5, 10]. При остром или раннем РС очаги малочисленнее, исходно их больше, и они увеличиваются в размерах и числе по мере прогрессирования болезни. Предложены МР-критерии дифференциальной диагностики ОРЭМ и РС. Для РС характерно: 1) отсутствие диффузного билатерального очагового паттерна; 2) наличие очагов «запустевания» или «черных дыр»; 3) наличие 2-х и более перивентрикулярных очагов. При вовлечении спинного мозга при ОРЭМ очаги обычно крупные, окруженные перифокальным отеком, и локализуются в грудном отделе, в то время как при РС очаги меньше, более очерченные и имеют цервикальную локализацию. При ОРЭМ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечается лимфоцитарный плеоцитоз, в отличие от РС, при котором в 80–90% случаев отмечается синтез интратекальных IgG; олигоклональные комплексы при ОРЭМ в большинстве случаев отсутствуют. Тактика лечения пациентов с ОРЭМ практически не отличается от таковой при РС. Используется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 000 мг внутривенно капельно в течение 5–7 дней. После чего назначают таблетированную терапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг в течение 6–8 недель. При обнаружении высоких титров АТ к группе герпесвирусов и другим вирусным агентам рекомендуется добавить противовирусные препараты [8, 9, 10].

В основе диагностики РС заболеваний лежит проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, однако помимо обнаружения очагов диссеминации в пространстве и времени по данным нейровизуализации, важным критерием Мак-Дональда (2017 г.) является определение интратекального синтеза иммуноглобулинов, измеряемых в виде индекса IgG, олигоклональных полос (ОКП) или индекса специфических антител [11].

Обнаружение олигоклонального белка основано на выявлении множества характерных ОКП в геле, в то время как в норме в ЦСЖ и сыворотке крови отмечается поликлональный синтез (1 тип). Также 1 тип может встречаться на начальных стадиях РС при наличии очевидной неврологической симптоматики. Тест может быть ложноотрицательным у 10–15% пациентов с демиелинизирующей патологией, чаще при небольшом количестве очагов. В ряде случаев повторное исследование через несколько лет позволяет обнаружить олигоклональный синтез [11, 13].

Характерным для РС и большинства демиелинизирующих заболеваний (по рекомендациям Anderson et al., 1994) является 2 тип синтеза – олигоклональные фракции IgG в ликворе (>2 ОКП) и поликлональные в крови (ОКП отсутствуют), что свидетельствует о изолированном интратекальном синтезе IgG. Обнаружение 3 типа синтеза, когда определяются олигоклональные IgG в ЦСЖ и единичные ОКП в крови, указывает на наличие хронических демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний с вовлечением в процесс ЦНС, таких как системная красная волчанка (СКВ), постинфекционные энцефалиты, саркоидоз.

При хронических генерализованных процессах, протекающих с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), характерен 4 тип синтеза IgG. Определяются олигоклональные IgG в ЦСЖ и сыворотке крови. Данный тип может быть ассоциирован с СКВ, синдромом Гийена-Барре, антифосфолипидным синдромом (АФС) [12]. Моноклональный синтез (5 тип) отмечается при парапротеинемиях и лимфомах. Рекомендуется дополнять выявление ОКП в ликворе исследованием альбумина для исключения другой патологии центральной нервной системы [11, 12].

Отсутствие олигоклональных иммуноглобулинов не отрицает диагноз РС, наблюдается с частотой до 13% случаев при РС и до 33% при клинически изолированном синдроме (КИС).

Заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) – группа заболеваний, имеющих единые патогенетические аутоиммунно-воспалительные механизмы, проявляющиеся в клинике, чаще всего, поперечным миелитом и невритом зрительного нерва (НЗН). Ранее подобное поражение ЦНС относили к атипичному течению РС, однако в 2004 г. в крови больных был идентифицирован специфический маркер антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG), белку мембраны астроцитарных ножек, участвующих вместе с капиллярами в формировании ГЭБ. Данная патология в литературе носит название болезнь Девика [14, 15].

Определение антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) у пациентов с подозрением на ЗСОНМ важно для своевременной постановки диагноза и оптимального выбора терапевтического подхода. Специфичность

маркера составляет 97–99%. В зависимости от того, определяется в крови AQP4-IgG или нет, выделяют две формы: серопозитивная (AQP4-ab) и серонегативная (AQP4-ab (-)) [14].

Клинические проявления ЗСОНМ ассоциированы не только с поражением спинного мозга и зрительных нервов, но и гипоталамическими нарушениями, поражением ствола и полушарий головного мозга. В связи с этим в 2015 г. были пересмотрены и приняты диагностические критерии ЗСОНМ, согласно которым постановка диагноза возможна при наличии одного из шести неврологических критериев и серопозитивной форме AQP4-ab или при отсутствии AQP4-ab (-) (серонегативной форме) должны быть два и более клинических признака, одним из которых обязательно должен быть острый поперечный миелит (ОПМ), НЗН или синдром поражения area postrema.

Отличительными особенностями ЗСОНМ являются выраженность неврологического дефицита в период обострения, высокая вероятность рецидивов, плохое восстановление нарушенных функций после эксацербации и, как следствие, тяжелая инвалидизация.

6 основных клинических синдромов ЗСОНМ:

- неврит зрительного нерва (НЗН), для которого характерно что-либо из перечисленных критериев: впервые развившийся; тяжелый с плохим восстановлением; одновременно билатеральный; протяженное поражение зрительного нерва или вовлечение хиазмы на МРТ;
- поперечный миелит с одной из следующих характеристик: впервые развившийся парциальный; продольно распространенный (ПРМП); идиопатический острый (атипичный для РС);
- синдром поражения area postrema (околожелудочковая область в каудальном конце IV желудочка мозга, которая опосредует тошноту и рвоту). В соответствии с этим пациента беспокоят неукротимая тошнота, рвота или икота в отсутствии патологии ЖКТ;
- острый стволосой синдром (различные варианты поражение ЧМН: невралгия тройничного нерва, невропатия лицевого нерва, нарушение слуха и т. д.), особенно поражение дорсальных отделов продолговатого мозга на МРТ;
- клинически значимые диэнцефальные нарушения (гиперсомния, нарколепсия, эндокринные нарушения, свойственные гипоталамо-гипофизарной дисфункции) с типичными для ЗСОНМ диэнцефальными МРТ-очагами;
- симптоматический церебральный синдром (угнетение сознания различной степени выраженности, геми- или тетрапарезы, выпадение полей зрения и другие очаговые симптомы). Данному синдрому соответствует МРТ-картина, на которой определяются крупные, сливные очаги одно- или двусторонней локализации, расположенные субкортикально, перивентрикулярно, инфратенториально или перпендикулярно по отношению к мозолистому телу [14, 16, 17].

Выявления ОКП IgG в ЦСЖ не исключает диагноз ЗСОНМ: от 20% до 40% пациентов с ЗСОНМ могут иметь ОКП, особенно в момент обострения, что может быть транзиторным и не выявляться в последующих анализах [17].

В купировании эксацербаций при ЗСОНМ, как при РС и ОРЭМ, нет существенной разницы, применяют пульс-терапию метилпреднизолоном. При отсутствии эффекта от терапии в течение 5 дней требуется проведение высокообъемного плазмафереза. Учитывая схожую клиническую картину ЗСОНМ и РС, необходимо тщательно дифференцировать их между собой, т. к. некоторые препараты, используемые в лечении РС (ПИТРС) могут ухудшать течение ЗСОНМ [16, 17].

В рамках дифференциальной диагностики необходимо рассмотреть один из основных критериев, необходимых для постановки диагноза ЗСОНМ – поперечный миелит. В зависимости от объема вовлечения поперечника спинного мозга выделяют полный поперечный и парциальный поперечный миелит, а на основании протяженности патологических изменений – продольно распространенный поперечный и продольно ограниченный поперечный миелит [16, 18].

При ЗСОНМ характерным является поражение спинного мозга с вовлечением 3 и более сегментов, с возможным распространением на ствол головного мозга. Подобная радиологическая МРТ-картина носит название продольно распространенного поперечного миелита (ПРМП/LETM (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis). На МРТ с контрастом визуализируется очаг выраженного отека, который имеет центростремительное расположение, заполняющий более половины поперечника спинного мозга.

В отличие от РС, на МРТ ГМ при ЗСОНМ очагов может и не быть [14, 18, 19].

Помимо оптикомиелит-ассоциированных заболеваний, LETM может развиваться на фоне различных аутоиммунных патологий (СКВ, синдром Шегрена), инфекционных и других демиелинизирующих поражений ЦНС (нейросифилис, нейросаркаидоз, РС), в редких случаях может выступать как изолированное проявление демиелинизирующего заболевания ЦНС неизвестной этиологии (идиопатический LETM) [19].

Клиническое наблюдение. Пациентка В., 18 лет, заболела остро на фоне полного благополучия. Дебют заболевания сопровождался приступами «мышечных спазмов» в левой ноге, на следующий день присоединилось чувство онемения передней поверхности правого бедра. Возникновение заболевания связывала с длительным перелётом. В течение следующих суток выросла мышечная слабость в левой ноге – не могла совершать движения пальцами, позже – стопой. Самостоятельно обратилась за медицинской помощью по месту пребывания в ЦРБ. Проведена мультиспиральная КТ поясничного отдела позвоночника, острая патология исключена. Выставлен предварительный диагноз: Компрессионная ишемическая невропатия седалищного нерва слева. Спинальный инсульт? Госпитализирована, назначена сосудисто-метаболическая и симптоматическая терапия. За время нахождения в стационаре ухудшение состояния в виде нарушений функций тазовых органов по типу недержания мочи и императивных позывов на мочеиспускание. Учитывая отсутствие эффекта на фоне проводимого лечения и нарастание неврологической симптоматики, переведена в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита).

При поступлении: самостоятельно передвигаться не может, доставлена в кресле-каталке. Жалобы на трудности при передвижении, выраженную слабость в левой ноге, нарушение чувствительности по передней поверхности правого бедра, недержание мочи.

Соматически компенсирована. Наличие хронических заболеваний, травм, операций, аллергии отрицает. Наследственность не отягощена. За несколько недель до начала заболевания отмечала однократное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, общую слабость в течение нескольких дней.

Физикальное исследование. Общее состояние средней степени тяжести. Положение больной вынужденное. Кожные покровы телесного цвета, чистые, без высыпаний. Отеки не определяются. Оценка состояния видимых слизистых оболочек: розовые, энантемы нет. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Лимфатические узлы не пальпируются, не увеличены. Костно-мышечная система без патологических изменений. Внешние следы повреждений отсутствуют. Запах изо рта отсутствует. Т – 36,7 °С.

Дыхательная система. Форма грудной клетки нормостеническая. Обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. Пальпация грудной клетки безболезненная. Голосовое дрожание одинаково на симметричных участках грудной клетки. Перкуторный звук легочный. Аускультативно везикулярное дыхание. SpO₂ – 99%.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок определяется в V межреберье по срединно-ключичной линии. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, напряжения. PS в минуту – 71. Тоны сердца ритмичные, ясные. Границы относительной тупости сердца верхняя: – III межреберье слева; левая – V межреберье, совпадает с верхушечным толчком, правая – в IV межреберье по правому краю грудины. АД на левой руке – 120/75 мм рт. ст. АД на правой руке – 120/80 мм рт. ст. Вес – 68 кг. Рост – 165 см. ИМТ – 24,98 кг/м².

Пищеварительная система. Запах изо рта отсутствует. Язык чистый. Живот симметричный. Печень не увеличена. Размеры печени по Курлову – 9*8*7 см. Край печени ровный, гладкий, не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины не определяются. При пальцевом ректальном исследовании патологии не выявлено. Стул оформленный.

Мочеполовая система. Поясничная область не изменена. Пальпация в области почек безболезненная. Перкуссия мочевого пузыря по лону. Область почек не изменена. Диурез достаточный. Поколачивание по костно-verteбральным углам безболезненное. Недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание.

Неврологический статус. Сознание ясное, в личности, пространстве и времени ориентирована верно. Фон настроения ровный. Мышление не изменено. Обоняние не нарушено. Нарушений со стороны органа зрения нет. Зрачки $D < S$, анизокория. Реакция зрачков на свет живая. Движения глазных яблок в полном объеме, страбизма и диплопии нет. Болезненности при пальпации в проекции точек выхода ветвей тройничного нерва нет. Лицо симметричное, мимика живая. Слух не нарушен. Нистагма нет. Нёбный и глоточный рефлексы живые, акт глотания сохранен, голос громкий и чёткий, дизартрии нет. Язык по средней линии, атрофии, фибриллярных подергиваний нет.

Двигательная сфера. Сила в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей достаточная – 5 баллов, $D = S$. Сила в левой нижней конечности дистально 0 баллов, справа снижена дистально до 4 баллов, проксимально достаточная $D = S$. Мышечный тонус повышен в нижних конечностях по пирамидному типу с преобладанием слева. Глубокие рефлексы с рук сохранены, $D = S$. Глубокие рефлексы с ног: коленные, ахилловы оживлены с преобладанием слева, $S > D$. Определяются клонусы стоп. Патологические стопные знаки: слева симптом Бабинского положительный.

Чувствительная сфера. Болевая гипестезия по проводниковому типу с уровня Th9, с преобладанием в правой половине тела. Мышечно-суставное чувство не нарушено.

Координаторная сфера. Стоит только с поддержкой. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу слева выполнить не может из-за двигательного дефицита.

Менингеальные знаки отсутствуют. Симптомы натяжения не определяются.

Учитывая жалобы, анамнез, данные неврологического статуса выставлен предварительный диагноз: «Миелопатия неуточненная на уровне грудного отдела позвоночника с Th9-Th12. Выраженный спастический нижний парапарез до плечей в левой нижней конечности. Чувствительные нарушения по проводниковому типу с уровня Th9. Нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи». Дифференциальная диагностика проводилась с нейроинфекцией и дебютом демиелинизирующего заболевания ЦНС.

Данные инструментальных и лабораторных обследований:

Результаты общего анализа крови от дня поступления: RBC – $4,73 \times 10^{12}/л$, HGB – 136 г/л, PLT – $299 \times 10^9/л$, WBC – $10,12 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/час; в динамике на 7 сутки: RBC – $4,93 \times 10^{12}/л$, HGB – 143 г/л; PLT – $317 \times 10^9/л$, WBC – $15,05 \times 10^9/л$, СОЭ – 18 мм/час; на 14 сутки: RBC – $4,42 \times 10^{12}/л$, HGB – 126 г/л, PLT – $214 \times 10^9/л$, WBC – $8,27 \times 10^9/л$, СОЭ – 11 мм/час.

Показатели С-реактивного белка в момент поступления – 4 мг/л; на 7 сутки – 5 мг/л; на 14 сутки – 2 мг/л. Показатели биохимического анализа крови в рамках референтных значений.

Общий и биохимический анализ ликвора: цитоз – 10 клеток, лимфоциты – 73%, нейтрофилы – 8%; белок – 0,31 г/л, глюкоза – 3,4 ммоль/л, Cl – 115 ммоль/л.

Глазное дно: ДЗН бледно-розовый. Границы четкие. Артерии умеренно сужены, извитые. Вены умеренно расширены. Сетчатка: макула и видимая периферия без особенностей.

На МР-томограмме ГМ (режим T₂ и Flair) в правой теменной доле визуализируются два участка повышенной интенсивности 5*3 и 3 мм, накапливающие контраст (рис. 1 и 2).

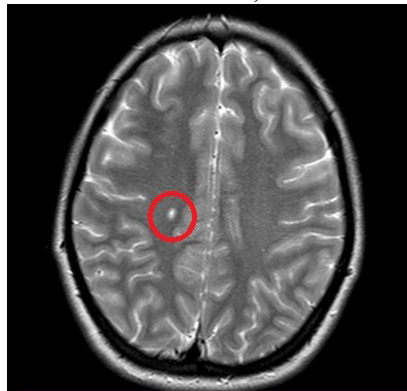


Рис. 1.

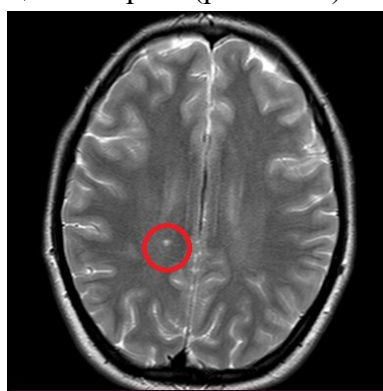


Рис. 2.

На МР-томограммах спинного мозга, в ниже-шейном, среднем и ниже-грудном отделах определяются множественные очаги повышенной интенсивности, с накоплением контрастного вещества (рис. 3, 4, 5, 6).



Рис. 3.



Рис. 4.



Рис. 5.



Рис. 6.

На основании данных анамнеза, неврологического статуса, данных нейровизуализации, лабораторных исследований (анализ ликвора на TORCH – инфекции и олигоклональные антитела находились в работе), было выдвинуто предположение об остропротекающем демиелинизирующем многоуровневом поражении ЦНС. Назначено патогенетическое лечение: циклоферон в/в капельно в дозе 500 мг 1 раз в сутки, пульс терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в/в капельно 1 раз в сутки 7 дней и нейрометаболическая терапия.

На фоне проводимого лечения отмечается выраженная положительная динамика – увеличилась сила и объем активных движений в нижних конечностях, значительно уменьшились чувствительные нарушения, восстановилась функция тазовых органов. Пациентка самостоятельно встаёт, передвигается без поддержки.

При оценке неврологического статуса: мышечная сила в правой нижней конечности проксимально и дистально – 5 баллов, в левой снижена до 4 баллов проксимально и дистально. Нормотонус в верхних и нижних конечностях. Глубокие рефлексы с ног повышены, S > D, клонусов нет. Патологические

стопные знаки: с. Бабинского с 2-х сторон положительный. Пяточно-коленную пробу выполняет с лёгким интенционным тремором слева.

Иммуноферментный анализ крови: а/ЦМВ IgG, IgM+, а/Herpes simplex IgG+, а/ВЭБ IgG+. При исследовании методом ПЦР крови и ликвора на TORCH инфекции – анализ отрицательный. Исследование ликвора для определения титра антител к аквапорину-4 (NMO) – IgG <1:10 (отрицательный), верифицирован поликлональный IgG 1 типа. Иммунограмма крови: IgG 8.3 г/л (норма 7–16 г/л), IgM 2,0 г/л (норма 0,4–2,3 г/л). Результаты крови на ВИЧ инфекцию, гепатит В, С, сифилис – отрицательно.

Учитывая анамнез, данные неврологического статуса, нейровизуализации и лабораторные данные выставлен окончательный диагноз.

Основной: Демиелинизирующее заболевание ЦНС. Клинически изолированный синдром, мультифокальный вариант с вовлечением головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга. Выраженный спастический нижний парапарез до плегии в левой нижней конечности. Чувствительные нарушения по проводниковому типу с уровня Th9. Нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи.

Фоновый: Приобретенная герпес вирусная инфекция (цитомегаловирус, Herpes simplex), рецидивирующее течение.

При выписке из стационара пациентке рекомендовано продолжить терапию таб. Преднизолон 60 мг с последующим уменьшением дозы до полной отмены, таб. Валацикловир 500 мг в течение 2-х недель, витаминные комплексы и нейрометаболические препараты. Наблюдение у врача невролога по месту жительства. Постановка на учет в кабинете рассеянного склероза. Повторное проведение МРТ ГМ, шейного и грудного отдела спинного мозга с контрастированием через 6 месяцев. Также рекомендовано повторное исследование сыворотки крови на наличие антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) через 3–6 месяцев, с целью снижения риска ложноотрицательного результата и уточнения характера демиелинизирующего процесса. С целью исключения аутоиммунной патологии рекомендовано дообследование на следующие иммунологические маркеры: ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, Anti-Sm (АТ к ядерному антигену Sm), антифосфолипидные антитела, реакция Кумбса, комплимент С3, С4, антитела к ядерным антигенам SS-A (RO) и SS-B (Ro/SS-A и La/SS-B). Консультация иммунолога/ревматолога амбулаторно в плановом порядке.

Обсуждение. Описанный клинический случай демонстрирует сложности диагностики демиелинизирующей патологии ЦНС. Течение заболевания сопровождалось достаточно быстрым развитием острой неврологической симптоматики и многоуровневым поражением ЦНС у пациентки молодого возраста. Дифференциальная диагностика проводилась с нейроинфекцией, РС, ОРЭМ, ЗСОНМ и LETM. После исследования ликвора на TORCH-инфекции диагноз нейроинфекции был снят, диагноз ОРЭМ также был не правомочен ввиду отсутствия характерной неврологической симптоматики (отсутствовали изменения сознания, судорожный синдром) и наличия нетипичной нейровизуализационной картины. Выставить диагноз РС не представлялось возможным из-за отсутствия диссеминации во времени и пространстве как по клинической картине, так и по данным нейровизуализации, а также из-за наличия поликлонального Ig G 1 типа синтеза в ликворе. В связи с отрицательным результатом исследования крови на AQP4-IgG и наличием только одного основного клинического критерия (острого поперечного миелита) исключается возможность постановки диагноза ЗСОНМ. Для LETM имеющиеся МРТ-изменения не соответствуют типичной картине данной патологии.

Учитывая вышеизложенное, обоснованным явился диагноз: **«Клинически изолированный синдром, мультифокальный вариант»**. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдения пациентки.

Выводы. Демиелинизирующие заболевания ЦНС – обширная нозологическая группа, в основе патогенеза которой лежит демиелинизация нервных волокон в головном и спинном мозге. Клиническая картина патологии достаточно схожа и обусловлена общими звеньями патогенеза, в основе которого лежит аутоиммунная агрессия. Патогенетическая близость протекающих процессов позволяет использовать схожие схемы в лечении больных (гормонотерапия), направленные на подавление

иммунного ответа. Условиями установления точного диагноза является достоверно собранный анамнез, инструментальная диагностика, а также лабораторные данные, включающие вирусологическое и иммунологическое исследования.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Власова А.Н. – 35% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме);

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 25% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Ширшов Ю.А. – 20% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Гужов Д.Н. – 10% (работа с исходным материалом, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Ма-Ван-дэ В.Д. – 10% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

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

Информация о соответствии статьи научной специальности:

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.24 – Неврология (медицинские науки).

Список литературы:

1. Волкова Л.И., Козинцев А.Н., Ошурков П.А. [и др.]. Основные демиелинизирующие и воспалительные заболевания центральной нервной системы: учебное пособие 2019. 11–18.
2. Soldan S.S., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Reviews Microbiology*. 2023. 21 (1). 51–64.
3. Houen G., Trier N. H., Frederiksen J. L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2020. 11. 587078.
4. Tarlinton R.E., Martynova E., Rizvanov A.A., Khaiboullina S., Verma S. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Viruses*. 2020. 12 (6). 643.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа. 2022. 448–470.
6. Карнаух В.Н., Барабаш И.А., Штилерман А.Л. Клинически изолированный синдром при рассеянном склерозе. Дифференциальная диагностика, тактика ведения. Методические рекомендации. 2011. 20
7. Левин О.С., Штульман Д.Р. – справочник практикующего врача. 14-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2022. 610–611.
8. Wolska-Krawczyk M. Akute disseminierte Enzephalomyelitis. *Der Radiologe*. 2022. 62 (4) – 316-321.
9. Авдеева В.Е., Котов А.С. Клинический полиморфизм острого рассеянного энцефаломиелита: диагностика, лечение, отдаленный прогноз. Лекция с описанием клинических случаев. *Русский журнал детской неврологии*. 2023. – 18 (1) – 10–21.
10. Paolilo R.B., Deiva K., Neuteboom R., Rostásy K., & Lim M. Acute disseminated encephalomyelitis: current perspectives. *Children*. 2020. 7 (11) – 210.
11. Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. и др. Изоэлектрофокусирование иммуноглобулинов ликвора и сыворотки крови в диагностике демиелинизирующих неврологических заболеваний. *Практическая медицина*. 2018. №. 1–1 (68). 122–125.
12. Пугачева М.Г., Щапова М.М. Рассеянный склероз. *Academy*. 2021. 3. 36–37.
13. Dedoni S., Scherma M., Camoglio C., Siddi C., Dazzi, L., et al. An overall view of the most common

experimental models for multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2023. 106230.

14. Пивень В.Д., Краснов В.С., Новикова А.С. [и др.]. Заболевание спектра оптиконеуромиелимита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2018. 25 (3). 7–13.
15. Шинкович В.С., Шуканова А.Ю., Байда А.Г. Оптиконеуромиелит и спектр оптиконеуромиелит-ассоциированных расстройств (с клиническим иллюстрированием). *Актуальные вопросы современной медицины и фармации*. 2022.
16. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015. 85 (2). 177-189.
17. Bruscolini A., Sacchetti M., La Cava M., et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update. *Autoimmunity reviews*. 2018. 17 (3). 195–200.
18. Paudel S., Nepal G., Guragain S., et al. Longitudinally extensive transverse myelitis: a retrospective study differentiating neuromyelitis optica spectrum disorder from other etiologies. *Cureus*. 2021. 13 (3).
19. Турусбеков С.Т., Альмаханова К.К., Нургужаев Е.С. [и др.]. Идиопатический продольно-распространенный поперечный миелит: клинический случай. *Клиническая практика*. 2022. 13 (1). 123–128.

References:

1. Volkova L.I., Kodintsev A.N., Oshurkov P.A. [et al.]. The main demyelinating and inflammatory diseases of the central nervous system: textbook 2019. 11–18. in Russian.
2. Soldan S.S., Lieberman P.M. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Reviews Microbiology*. 2023. 21 (1). 51–64.
3. Houen G., Trier N.H., Frederiksen J.L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2020. 11. 587078.
4. Tarlinton, R.E., Martynova, E., Rizvanov, A.A., Khaiboullina, S., Verma S. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Viruses*. 2020. 12 (6). 643.
5. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. *Neurology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media. 2022. 448-470. in Russian.
6. Karnaukh V.N., Barabash I.A. Shtilerman A.L. Clinically isolated syndrome in multiple sclerosis. Differential diagnosis, management tactics. Methodological recommendations. 2011. 20. in Russian.
7. Levin O.S., Shtulman D.R. – Handbook of a practicing physician. 14th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2022. 610-611
8. Wolska-Krawczyk M. Akute disseminierte Enzephalomyelitis. *Der Radiologe*. 2022. 62 (4) – 316-321.
9. Avdeeva V.E., Kotov A.S. Clinical polymorphism of acute multiple encephalomyelitis: diagnosis, treatment, long-term prognosis. A lecture describing clinical cases. *Russian Journal of Pediatric Neurology*. 2023. – 18 (1) – 10-21. in Russian.
10. Paolilo R.B., Deiva K., Neuteboom R., Rostásy K., & Lim M. Acute disseminated encephalomyelitis: current perspectives. *Children*. 2020. 7 (11) – 210.
11. Akhmedova G.M., Averyanova L.A., Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V., etc. Isoelectrofocusing of cerebrospinal fluid and serum immunoglobulins in the diagnosis of dysimmune neurological diseases. *Practical medicine*. 2018. №. 1–1 (68). 122–125. in Russian.
12. Pugacheva M.G., Shchapkova M.M. Multiple sclerosis. *Academy*. 2021. 3. 36-37. in Russian.
13. Dedoni S., Scherma M., Camoglio C., Siddi C., Dazzi, L., et al. An overall view of the most common experimental models for multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2023. 106230.
14. Piven V.D., Krasnov V.S., Novikova A.S. [et al.]. Spectrum disease of opticoneuromyelitis: diagnosis and treatment, experience of clinical observations. *Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after IP Pavlov*. 2018. 25 (3). 7–13. in Russian.
15. Shinkovich V.S., Shukanova A.Yu., Bayda A.G. Opticoneiromyelitis and the spectrum of opticoneiromyelitis-associated disorders (with clinical illustration). *Current issues of modern medicine and pharmacy*. 2022. in Russian.

16. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015. 85 (2). 177–189.
17. Bruscolini A., Sacchetti M., La Cava M., et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update. Autoimmunity reviews. 2018. 17 (3). 195–200.
18. Paudel S., Nepal G., Guragain S., et al. Longitudinally extensive transverse myelitis: a retrospective study differentiating neuromyelitis optica spectrum disorder from other etiologies. Cureus. 2021. 13 (3).
19. Turuspekov S.T., Almakhanova K.K., Nurguzhaev E.S. [et al.]. Idiopathic longitudinally widespread transverse myelitis: a clinical case. Clinical practice. 2022. 13 (1). 123–128. in Russian.

Сведения об авторах.

1. **Власова Анастасия Николаевна**, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: nastya_vlasova.1999@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8870-8771.
2. **Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич**, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: alekseymavande@yandex.ru, РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
3. **Ширшов Юрий Александрович**, к.м.н, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: shirshov51@mail.ru, РИНЦ - AuthorID: 520449, ORCID ID: 0000-0002-1128-8789.
4. **Гужов Дмитрий Николаевич**, врач-невролог отделения неврологии первой квалификационной категории.
5. **Ма-Ван-дэ Василина Денисовна**, ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: vasilina-10@mail.ru, РИНЦ – Author ID: 1136806, ORCID ID: 0000-0001-6539-802X.

Author information.

1. **Vlasova A.N.**, clinical resident of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: nastya_vlasova.1999@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-8870-8771.
2. **Ma-Van-de A.Y.**, assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: alekseymavande@yandex.ru, РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
3. **Shirshov Y.A.**, candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: shirshov51@mail.ru, РИНЦ - AuthorID: 520449, ORCID ID: 0000-0002-1128-8789.
4. **Guzhov D.N.**, neurologist of the department of neurology, qualification category I.
5. **Ma-Van-de V.D.**, assistant of the Department of Faculty Therapy, e-mail: vasilina-10@mail.ru, РИНЦ – Author ID: 1136806, ORCID ID: 0000-0001-6539-802X.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

Попова Н.Г., Кочерова В.В.

НЕЙТРОПЕНИИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»****Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Резюме. Иммунодефициты в неонатальном периоде регистрируются часто. Нейтро- и лимфопении вторичного генеза выявляются при различных инфекционных заболеваниях анте-, интра- и постнатального периода инфицирования. Первичные иммунодефициты возникают вследствие генетической поломки иммунной системы и входят в синдромокомплексы наследственных и хромосомных заболеваний. Клиника иммунодефицитных состояний не имеет специфической картины и реализуется как вялотекущее инфекционное заболевание, часто приводя к сепсису. Новорожденные дети, особенно недоношенные, имеют функционально незрелую иммунную систему, при контакте с патогенами не формируют адекватный иммунный ответ, с быстрой генерализацией инфекционных заболеваний. Инфекционный процесс на фоне врожденного иммунодефицита может привести к летальному исходу. Клинический пример развития генерализованного инфекционного процесса с вторичным иммунодефицитом наглядно показывает сложность курации пациентов с летальным исходом.

Ключевые слова: иммунодефицит, нейтропения, новорожденные дети, сепсис

Popova N.G., Kocherova V.V.

NEUTROPENIA IN THE NEONATAL PERIOD: QUESTIONS REMAIN.**CLINICAL CASE****Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000**

Abstract. Immunodeficiency in the neonatal period is often recorded. Neutro- and lymphopenia of secondary genesis are detected in various infectious diseases of the ante-, intra- and postnatal period of infection. Primary immunodeficiency occurs due to genetic breakdown of the immune system and is included in the syndrome complexes of hereditary and chromosomal diseases. The clinic of immunodeficiency conditions does not have a specific picture, and is realized as a sluggish infectious disease, often leading to sepsis. Newborn children, especially premature infants, have a functionally immature immune system, do not form an adequate immune response when exposed to pathogens, which leads to rapid generalization of infectious diseases. An infectious process against the background of congenital immunodeficiency can lead to death. A clinical example of the development of a generalized infectious process with secondary immunodeficiency clearly shows the difficulty of curating patients with a fatal outcome.

Keywords: immunodeficiency, neutropenia, newborn children, sepsis

Нейтропении относятся к частым гематологическим синдромам в неонатологии, встречаются у 6–8% новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), преимущественно у недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1]. Нейтропения, особенно, тяжелая, хроническая у новорожденных, даже доношенных, повышает риск развития септических состояний, является предиктором развития лейкоза и может приводить к смертельным исходам [2].

Нейтропения – это синдром или первичное заболевание нейтрофильных лейкоцитов или предшественников нейтрофилов, сопровождается снижением абсолютного количества нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1 000 клеток в 1 мкл). Нейтропении могут протекать на фоне нормального содержания лейкоцитов (изолированная нейтропения), либо на фоне лейкопении. У недоношенных младенцев первых 2 недель жизни нейтропения диагностируется при снижении показателей нейтрофилов менее

1,5 тыс клеток в 1 мкл [3].

Нейтрофилы проходят дифференцировку и созревание в костном мозге. Процесс размножения и трансформации клеток «белой» крови происходит из морфологически неидентифицируемых клеток колониобразующей единицы грануломоноцитопоза и колониобразующей единицы гранулоцитопоза. Из клеток предшественников формируется пул гранулоцитов, состоящий из миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов. Морфологически распознаваемыми предшественниками гранулоцитов служат миелобласты, их число в миелограмме в норме менее 5%. В цитологическом исследовании клеток крови определяется пролиферирующий пул гранулоцитов (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) и созревающий пул (метамиелоциты палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) [4].

На заключительную стадию созревания гранулоцитов влияют колониестимулирующие факторы – это гранулоцитарно-макрофагальный фактор и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [5].

В раннем возрасте выделяют первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) нейтропении, которые развиваются тремя путями: в результате снижения продукции костным мозгом; путем разрушения в периферическом кровотоке; снижения циркуляции за счет роста пристеночного пула. У младенцев различают нейтропении вследствие снижения количества клеток и функциональных нарушений [6, 7]. В исследованиях Hsieh M. M. (2007) выявлено доброкачественное снижение лейкоцитов нейтрофилов и лимфоцитов в крови у представителей различных этнических групп и рас [8]. У детей европейской и азиатской популяции количество циркулирующих гранулоцитов варьирует от 1,5 до 7,0 тыс, а в африканской может быть снижено до 0,4–0,6 тыс. В исследовании, проведенном с участием взрослых добровольцев афроамериканского происхождения, снижение нейтрофилов, как физиологическое состояние, определялось примерно в 4,5% случаев и ассоциировалось с Даффи отрицательным фенотипом группы крови [9].

Разрушение гранулоцитов после поступления в кровоток возникает при бактериальной инфекции. В периферической крови нейтрофильные лейкоциты находятся от нескольких минут до 6 часов и далее уходят в ткани, где и выполняют свою основную функцию: защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций путем фагоцитоза. После завершения фагоцитоза нейтрофилы погибают и метаболизируются [10].

Функциональная незрелость гранулоцитов новорожденных характеризуется недостаточной бактерицидностью. Нейтрофилы содержат большее количество рецепторов для IgG, в сравнении с гранулоцитами взрослых. Функциональная недостаточность нейтрофилов новорожденных детей компенсируется увеличением количества клеток в крови [11].

Факторы внешней среды, особенности питания, течения заболевания влияют на содержание нейтрофилов в кровотоке. Дефицит микроэлементов, например меди, вследствие длительного парентерального питания, проявляется анемией и нейтропенией, миелодиспластическим синдромом с внутриклеточными изменениями, появлением сидеробластов, цитоплазматической вакуолизацией эритроидных и миелоидных предшественников, отложением железа в плазматических клетках. Наиболее подвержены медь – дефицитной нейтропении дети с некротизирующим энтероколитом, операциями на желудочно-кишечном тракте, которые снижают всасывание микроэлементов, с развитием поздней нейтропении [12].

Показатели нейтропении у новорожденных зависят от постнатального возраста и веса ребенка при рождении. Для детей, рожденных менее 1 500 граммов, в первые 6 часов жизни уровень нейтрофилов составляет 500 клеток в мкл, повышаясь до 1 800 клеток в мкл к концу 1 суток жизни. У новорожденных, с весом более 1 500 граммов нейтропенией является количество гранулоцитов менее 2 000 клеток в мкл при рождении, с их повышением до 6 000 клеток в мкл к концу первых суток [13]. Степень тяжести нейтропении оценивается по абсолютному количеству гранулоцитов, при показателях 1,0 тыс клеток в мкл диагностируется легкая форма, которая может быть проявлением транзиторного снижения и не коррелировать с частотой и тяжестью инфекционных заболеваний. При показателях нейтрофилов 0,5–1,0 тыс. клеток в мкл трактуется как умеренная нейтропения, сопряжена с реализацией инфекций у детей. В случае выявления нейтрофилов в абсолютном количестве 200–500 клеток в мкл расценивается тяжелым дефицитом и ассоциируется с высоким риском инфекций у большинства пациентов.

Агранулоцитоз выставляется в случае количества нейтрофилов менее 200 клеток в мкл, связан с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе оппортунистической флоры [14]. Длительность течения нейтропении может составлять до 3 месяцев (острые) и более 3 месяцев (хронические). По генезу – врожденные, в том числе наследственной природы, вторичные (приобретенные) и идиопатические. Врожденные нейтропении диагностируются у новорожденных от матерей с длительной артериальной гипертензией, резус конфликтной беременностью, вирусной инфекцией (цитомегаловирусной, Эпштейн-Барр вирусной, парвовирусной, краснушной). У плода донора при монохориальной двойне так же развивается нейтропения в антенатальном периоде и диагностируется при рождении. Заболевания самого ребенка с низким уровнем гранулоцитов сопровождаются нарушением обмена веществ (белков, углеводов, микроэлементов), нарушением костно-мозгового кроветворения. Идиопатическая нейтропения недоношенных детей диагностируется на фоне ранней анемии и имеет обратимое течение. Лекарственные препараты, подавляющие миелоидный росток, разнообразны, к ним относятся: антибактериальные препараты (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы, гликопептиды); противовирусные (ганцикловир, ацикловир); противосудорожные препараты (карбамазепин, диазепин); сердечно-сосудистые средства (каптоприл). При отмене лекарственного препарата, приводившего к нейтропении, количество клеток восстанавливается до физиологического уровня [15–19].

Расширение неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в России начало проводится с января 2023 года, позволяя своевременно выявлять маркеры Т и В-клеточных дефектов, другие первичные иммунодефициты, протекающие с лимфопенией (дефекты комплемента, фагоцитоза и др.). Скрининг является высокочувствительным, специфичным и экономически эффективным методом массового обследования новорожденных. Ранняя диагностика заболевания позволяет предупредить клиническую реализацию болезни или уменьшить ее проявления, своевременно назначить заместительную терапию, избежать развития медицинских осложнений и направить семьи с детьми, имеющими изменения, на генетическое консультирование.

Представляем клинический случай, который демонстрирует сложность диагностики нейтропений у новорожденных детей.

Мальчик 3. от 1-й беременности. Маме 19 лет, учащаяся медицинского колледжа, папе 20 лет. Родители соматически здоровы, брак зарегистрирован.

На учет в женской консультации мама встала с 7-8 недель беременности, наблюдалась регулярно. На 14-й неделе беременности у женщины выявлен урогенитальный уреоплазмоз, проводилось лечение Josamycin. Во втором триместре женщина перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры до 38 °С, терапию получала амбулаторно. На сроке беременности 37 недель у матери диагностирован бактериальный вагиноз, при обследовании полимеразной цепной реакцией (ПЦР) исключена инфекция, вызванная *Streptococcus Agalactiae*, назначена санация вагинальными свечами Clindamycin.

Роды произошли на сроке 38 недель 2 дня. Диагностирован патологический прелиминарный период. С целью родовозбуждения проводилась амниотомия.

Околоплодные воды светлые, безводный промежуток составил 12 часов 40 минут. Плацентарно-плодовый коэффициент составил 0,18 (при норме 0,16–0,2).

Мальчик родился 27.09.23 02:40, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. Масса при рождении – 2993 гр. Рост – 49 см. Окружность головы – 33 см. Окружность груди – 32 см. К груди приложен в родильном зале, сосал активно. Ребенок через 2 часа с момента рождения переведен в отделение совместного пребывания с матерью. В первые сутки состояние ребенка расценивалось удовлетворительным. Период ранней адаптации протекал физиологично.

Отрицательная динамика состояния ребенка возникла в возрасте 1 сутки 18 часов, появилось беспокойство ребенка, повышение температуры до 38 °С, однако снижалась физическими методами охлаждения. Жалобы мамы на отказ ребенка от еды, выраженное беспокойство появились 28.09 в 23:30. При дыхании воздухом сатурация у ребенка составила 87%, частота дыхания повысилась до 56–60 в минуту, при аускультации дыхание было ослабленное, температура субфебрильная, 37,2 °С.

После осмотра ребенка реаниматологом состояние расценено тяжелым за счет дыхательной недостаточности (оценка по шкале Даунс 2 балла) и симптомов интоксикации, лихорадки. 29.09 в 01 ч 00 мальчик переведен в ОРИТН в условиях транспортного кувеза с дотацией увлажненной кислородо-воздушной смеси через воронку.

По экстренным показаниям выполнено гистологическое исследование последа, где выявлены выраженные инфекционно-воспалительные изменения (острый экссудативный плацентит, интерстициально-сосудистый фуникулит с флебитом, артериитом, очаговый базальный децидуит, интервиллузит (высокая степень инфицирования по смешанному пути)).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечено значительное снижение воздушности легочной ткани, множественные инфильтративные очаги, что расценивалось критерием врожденной пневмонии.

Учитывая анамнез матери, клинику, данные гистологии плаценты назначена комбинированная антибактериальная терапия (Ampicillini Sulbactami, Amikacin). С целью дезинтоксикации проводилась инфузия Meglumine sodium succinate 10 мл/кг/сут.

Через 2 часа, в связи с сохраняющимися дыхательными нарушениями, ребенок был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Через 4 часа после поступления, учитывая сохраняющиеся симптомы дыхательных нарушений, эпизоды гипоксемии, ослабление дыхательных шумов, ребенок переведен на ИВЛ с коррекцией параметров под контролем сатурации. При санации трахеи получена слизисто-гнойная мокрота, которая была направлена на бактериологическое исследования с оценкой чувствительности к антибиотикам. В виду стойкого снижения сатурации для дифференциальной диагностики с легочной гипертензией поэтапно повышалась концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Эффекта не получено, сохранялись низкие показатели сатурации и гипоксемия по лабораторным анализам кислотно-основного состояния. Гемодинамические показатели (давление, сердцебиение, скорость наполнения капилляров) в пределах нормы, мочился удовлетворительно. Стул отходил самостоятельно.

В динамике отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений в виде стойкой гипоксемии, несмотря на вентиляцию с "жесткими параметрами" ИВЛ.

Проведена эхокардиография, исключен дуктус-зависимый порок, сократительная способность миокарда не страдала.

По данным биохимического анализа крови, резко повышены белки воспаления (СРБ – 145 мг/л, РСТ – 8 нг/мл), в гемограмме выявлена выраженная абсолютная лейкопения ($0,91 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($0,51 \times 10^9/\text{л}$), моноцитопения ($0,28 \times 10^9/\text{л}$).

Диагностировано повышенное содержание ядросодержащих эритроцитов или нормобластов NRBC% (Nucleated red blood cells%) до 24,93%. В норме NRBC% у новорожденных детей 0-2%. Данные изменения расценивались проявлением инфекционного процесса и являлись маркером неблагоприятного клинического исхода.

По данным УЗИ тимуса, диагностирована выраженная гипоплазия тимуса с низким тимическим индексом 0,06 (норма 0,19–0,33).

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки прогрессировала гипопневматизация легких с нарастанием гипоксемии в крови, в связи с чем респираторная терапия продолжена в режиме высокочастотной искусственной вентиляции легких. Состояние ребенка усугублялось присоединением гемодинамических расстройств с нарушением микроциркуляции, ослаблением периферической пульсации. Проведена противошоковая терапия, восполнение объема циркулирующей крови (Sodium chloride 0,9%) и комбинированная инотропная терапия (Dopamine, Dobutamin, Epinephrine) с повышением доз в динамике.

Учитывая угнетение лейкоцитарного пула крови, гипоплазию тимуса проведена консультация с аллергологом-иммунологом «Института иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук. Выставлен предварительный диагноз: первичный иммунодефицит. Выполнена телемедицинская консультация с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, по

результатам которой рекомендовано лечение сепсиса, антибактериальная, посиндромная терапия, назначение внутривенного иммуноглобулина (Human normal immunoglobulin (IgM, A, G) «Pentaglobin»), при сохраняющейся нейтропении менее 500 клеток назначение стимулятора лейкопоза Filgrastim (Leucostim).

В биохимической лаборатории ФГБОУ ВО ЧГМА проведена оценка клеточного иммунитета в крови пациента, в котором выявлено резкое угнетение гранулоцитарного ростка в таблице 1 приведены показатели иммунограммы.

Таблица 1

Показатели иммунограммы пациента, на третьи сутки жизни

Параметры	%		Абс.число кл./мкл	
	Результат	Референс*	Результат	Референс*
Лимфоциты	52,37	40,00-79,30	489	3320-7006
Т-лимфоциты (CD3+CD19+)	67,77	51,80-74,20	331	2284-4776
Т-хелперы (CD3+ CD4+)	49,5	34,90-53,10	242	1523-3472
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	18,87	12,80-27,10	92	524-1583
«Двойные позитивные»	1,31	0,14-3,00	4	Dec-90
«Двойные негативные»	0,49	3,10-6,70	2	25-170
Активированные Т-лимфоциты (ранняя активация)	30,46	2,40-6,00	149	6-149
Активированные Т-лимфоциты (поздняя активация)	0,75	0,90-5,90	4	7-165
В-лимфоциты (CD3+CD19+)	9,02	17,00-37,20	44	776-2238
В1 лимфоциты (CD3+CD19+CD5+) относительно лимфоцитов	1,16	0,50-2,10	6	22-115
В-клетки памяти (CD3+CD19+CD27+) относительно лимфоцитов	0,49	0,80-6,80	2	60-150
Естественные киллеры	22,6	4,00-15,10	110	230-801
Т-NK-лимфоциты	0,01	0,20-6,00	0,00	7-160
Эозинофилы	4,68	1,00-5,00	40	0-450
Моноциты	4,46	3,00-11,00	44	90-800
Активированные моноциты	27,05	Не менее 42%		

*Референс для детей указан из исследований Lymphocytes subsets reference values in childhood. F.Tosato, G. Buccioli, G. Pantano, M. C. Putti, M. C. Sanzari, G. Basso, M. Plebani. Cytometry Part A 87A;8185,2015. DOI: 10.1002/cyto.a.22520

Учитывая крайне тяжелое состояние пациента, данные дополнительных методов исследования, был проведен консилиум и установлен диагноз:

Основной: Бактериальный сепсис у новорожденного.

Осложнения: Дыхательная недостаточность у новорожденного. Сердечно-сосудистая недостаточность. Инфекционно-токсический шок.

Основное фоновое состояние: Иммунодефицитное состояние. Панцитопения. Врожденный порок развития тимуса (гипоплазия).

Несмотря на проведение интенсивной терапии, продолжали прогрессировать полиорганные нарушения. 29.09.2023 21.00 произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия безуспешны, констатирована смерть ребенка.

01.10.23 получены результаты расширенного неонатального скрининга, проведенного в лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, генетические мутации, вызывающие первичные иммунодефициты, не выявлены.

Результаты аутопсии и патоморфологического исследования.

Основное заболевание: Врожденный клебсиеллезный сепсис, септицемия: двусторонняя серозно-фибринозная пневмония; интерстициальный гепатит; очаговый интерстициальный миокардит; диффузно-очаговый серозный менингит (посмертное бактериологическое исследование легкого, пупочной вены № 75-00/21783-02-23 от 06.10.23 г. выделен обильный рост *Klebsiella pneumoniae*). Миелоидная гиперплазия селезенки. Множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени.

Осложнения основного заболевания: Острая дилатация полостей сердца с наличием в полостях и крупных магистральных сосудах темной жидкой крови. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза: интерстициально-внутриальвеолярный отек легких, десквамативно-макрофагальный альвеолит, гиалиновая пневмопатия, внутриальвеолярные, интерстициальные кровоизлияния. ДВС-синдром: множественные сгустки, сгустки, эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Геморрагический синдром: множественные точечные и очаговые кровоизлияния в капсулу печени, тимуса, почек, висцеральную плевру. Серозно-фибринозный плеврит. Отек-набухание головного мозга с очагами перивентрикулярной лейкомаляции. Вторичное иммунодефицитное состояние: акцидентальная трансформация вилочковой железы II фаза. Тяжелая белковая дистрофия паренхиматозных органов.

Продленная ИВЛ (с 28.09.23): эрозивный трахеит.

Сопутствующее заболевание: Инфицирование *Ureaplasma spp.* (прижизненное исследование мазка из ротоглотки от 02.10.23 – обнаружена *Ureaplasma spp.*).

Масса тимуса – 7 г (при норме 9–11 г), тимус двудольной.

Заключение. Представленный нами случай приобретенной нейтропении наглядно демонстрирует возможность антенатально запущенной генерализованной клебсиеллезной инфекции приводить к развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Попова Н.Г. — разработка концепции, работа с источниками литературы, написание текста (50%);

Кочерова В.В. — получение и анализ данных, доработка или исправление рукописи (50%).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют специальности 3.1.21. – «Педиатрия».

Список литературы:

1. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Абсолютная нейтропения и развитие инфекций в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020. 19. 5. 358-352. Doi^{10.15690/vsp.v19i5.2211}. – EDN CLBYFT.
2. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2019. Jan.133:149-162. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003. Epub 2018. Oct 13.
3. Делягин В.М., Садовникова И.В. Первичные иммунодефициты в педиатрической практике. М. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2020. 6–16.
4. Touw I. P. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. Curr. Opin. Hematol. 2022. Jan 1. 29 (1). 27–33. doi: 10.1097/МОН.0000000000000696.
5. Link H. Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Support Care Cancer. 2022. Sep. 30 (9).7067–7077. doi: 10.1007/s00520-022-07103-5.
6. Казакова Л.М. Нейтропении у детей. Мать и дитя в Кузбассе. 2010. 1 (40). 3–6. EDN MUSNJR.
7. Приобретенные нейтропении. Клинические рекомендации. 2018. 27. Электронный ресурс. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/> дата обращения 04.06.2024.
8. Hsieh M.M., Everhart J.E., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med. 2007; 146 : 486–92. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004.
9. Reich D., Nalls M.A., Kao W.H. et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. PLoS Genet. 2009. 5. e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360.

10. Робертс И., Бейн Б. Дж. Неонатальная гематология: практическое руководство. Перевод с англ. Под ред. Е.Н. Балашовой. М. ГЭОТАР-Медиа. 2024. 33-131. doi: 10.33029/9704-8412-8-NHP-2024-1-248.
11. Garley M., Nowak K., Jabłońska E. Neutrophil microRNAs. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2024. Jun. 99 (3). 864-877. doi: 10.1111/brv.13048.
12. Adler A., Worley S., Radhakrishnan K. Increased Needs for Copper in Parenteral Nutrition for Children in the Neonatal Intensive Care Unit With an Ostomy. *Nutr Clin Pract.* 2020. Aug. 35(4):724-728. doi: 10.1002/ncp.10365.
13. Glasser L., Sutton N., Schmeling M., Machan J.T.A comprehensive study of umbilical cord blood cell developmental changes and reference ranges by gestation, gender and mode of delivery *J. Perinatol.* 2015. Jul. 35 (7) : 469–75. doi: 10.1038/jp.2014.241.
14. Li L., Yang B., Xiang-Yu Gao et al. Risk factor for neutropenia of late newborns. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021. Apr. 23(4):375-380. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012026.
15. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sánchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N. Engl. J. Med.* 2015. Mar 5. 372 (10) : 933–43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
16. Tashiro M., Takazono T., Izumikawa K. Invasive *Malassezia* Infections. *Med. Mycol. J.* 2023. 64 (4) : 79–83. doi: 10.3314/mmj.23-003.
17. Nagalapuram V., McCall D., Palabindela P., et al. Outcomes of Isolated Neutropenia Referred to Pediatric Hematology-Oncology Clinic. *Pediatrics.* 2020 Oct; 146 (4) : e20193637. doi: 10.1542/peds.2019-3637.
18. Cattaneo A., Liguori M., Trombetta E., et al. Neonatal alloimmune neutropenia: diagnosis and management of 31 Italian patients. *Blood. Transfus.* 2023. May. 21 (3) : 227–234. doi: 10.2450/2022.0088-22
19. Соколова Н.А. Дифференциальная диагностика нейтропений. Справочник заведующего КДЛ. 2019. 10. 12–32. EDN BSADBC.
20. Зыкова Л.С., Бойко Г.А., Мещерякова А.И. и соавт. Доброкачественная нейтропения у ребенка раннего возраста (клинический случай). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023. 68. S4. 153–154. EDN MDRBFE.

Reference:

1. Muhin V.E., Pankrat'eva L.L., Mileva O.I., Yarcev M.N., Volodin N.N. Absolyutnaya nejtropeniya i razvitie infekcij v rannem neonatal'nom periode u nedonoshennyh novorozhdennyh: odnomomentnoe issledovanie. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2020. 19. 5. 358–352. doi:10.15690/vsp.v19i5.2211. – EDN CLBYFT.
2. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Jan.133:149–162. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003. Epub 2018. Oct 13.
3. Delyagin V.M., Sadovnikova I.V. Pervichnye immunodeficiency v pediatricheskoj praktike. М. Izdatel'skaya gruppа «GEOTAR-Media». 2020. 6–16.
4. Touw I.P. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr. Opin. Hematol.* 2022. Jan 1. 29 (1). 27–33. doi: 10.1097/MOH.0000000000000696.
5. Link H. Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Support Care Cancer.* 2022. Sep. 30 (9). 7067–7077. doi: 10.1007/s00520-022-07103-5.
6. Kazakova L.M. Nejtropenii u detej. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2010. 1 (40). 3–6. EDN MUSNJR. in Russian.
7. Priobretennye nejtropenii. Klinicheskie rekomendacii. 2018. 27. Elektronnyj resurs. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/data-obrashcheniya-04.06.2024>. in Russian.
8. Hsieh M.M., Everhart J.E., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med.* 2007; 146 : 486–92. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004.
9. Reich D., Nalls M.A., Kao W.H. et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet.* 2009. 5. e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360.
10. Roberts I., Bejn B. Dzh. Neonatal'naya gematologiya: prakticheskoe rukovodstvo. Perevod s angl. Pod red.

- E.N. Balashovoj. M. GEOTAR-Media. 2024. 33-131. doi: 10.33029/9704-8412-8-NHP-2024-1-248.
11. Garley M., Nowak K., Jabłońska E. Neutrophil microRNAs. Biol Rev Camb Philos Soc. 2024. Jun. 99 (3). 864–877. doi: 10.1111/brv.13048.
 12. Adler A., Worley S., Radhakrishnan K. Increased Needs for Copper in Parenteral Nutrition for Children in the Neonatal Intensive Care Unit With an Ostomy. Nutr Clin Pract. 2020. Aug. 35 (4) : 724–728. doi: 10.1002/ncp.10365.
 13. Glasser L., Sutton N., Schmeling M., Machan J.T. A comprehensive study of umbilical cord blood cell developmental changes and reference ranges by gestation, gender and mode of delivery J. Perinatol. 2015. Jul. 35 (7) : 469–75. doi: 10.1038/jp.2014.241.
 14. Li L., Yang B., Xiang-Yu Gao et al. Risk factor for neutropenia of late newborns. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021. Apr. 23 (4) : 375–380. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012026.
 15. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sánchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N. Engl. J. Med. 2015. Mar 5. 372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
 16. Tashiro M., Takazono T., Izumikawa K. Invasive Malassezia Infections. Med. Mycol. J. 2023. 64 (4) : 79–83. doi: 10.3314/mmj.23-003.
 17. Nagalapuram V., McCall D., Palabindela P., et al. Outcomes of Isolated Neutropenia Referred to Pediatric Hematology-Oncology Clinic. Pediatrics. 2020 Oct; 146 (4) : e20193637. doi: 10.1542/peds.2019-3637.
 18. Cattaneo A., Liguori M., Trombetta E., et al. Neonatal alloimmune neutropenia: diagnosis and management of 31 Italian patients. Blood. Transfus. 2023. May. 21 (3) : 227–234. doi: 10.2450/2022.0088-22.
 19. Sokolova N.A. Differencial'naya diagnostika nejtropenij. Spravochnik zaveduyushchego KDL. 2019. 10. 12–32. EDN BSADBC. in Russian.
 20. Zykova L.S., Bojko G.A., Meshcheryakova A.I. i soavt. Dobrookachestvennaya nejtropeniya u rebenka rannego vozrasta (klinicheskij sluchaj). Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023. 68. S4. 153–154. EDN MDRBFE. in Russian.

Сведения об авторах.

1. **Попова Надежда Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, e-mail: popovaneo@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5062-1644>, Author ID РИНЦ: 413350, Author ID Scopus: 56175513400.
2. **Кочерова Виктория Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, e-mail: micropediatr@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7720-7339>, Author ID РИНЦ: 636482, Author ID Scopus: 57200200253.

Information about the authors.

1. **Popova N.G.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric e-mail: popovaneo@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5062-1644>, Author ID РИНЦ: 413350, Author ID Scopus: 56175513400.
2. **Kocherova V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric, e-mail: micropediatr@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7720-7339>, Author ID РИНЦ: 636482, Author ID Scopus: 57200200253.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**Андреева Е.В., Мироманова Н.А.**РОЛЬ IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.....1**Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Острова А.В.**

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИОЛИТА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В ПРЕДПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И ВО ВРЕМЯ УГАСАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19.....9

Андреева Е.В., Евстафьева Ю.В., Тасова З.Б.

СООТВЕТСТВИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ КРИТЕРИЯМ ПЕРВОГО УРОВНЯ НОВОЙ МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ.....20

Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П., Себаочжай А.В.

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ХЕЛПЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....29

Уткин Н.Н., Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачев С.В.

О НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ДЕФЕКТАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ.....36

Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Игнатова С.А., Марченко Н.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СПОСОБА ФИКСАЦИИ ЭПИДУРАЛЬНОГО КАТЕТЕРА.....45

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ**Антонова И.В., Антонов О.В., Листкова Д.В.**

СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМЫ РЕГИСТРАЦИИ И УЧЕТА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПЛОДОВ.....54

Батаева Е.П., Знаменская Т.Е., Балдынюк О.В., Калинина Л.Р.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА.....64

Богданова А.С.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ТРИГГЕРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ.....78

Быков Ю.В., Обедин А.Н., Зинченко О.В., Муравьева А.А., Яцук И.В., Волков Е.В., Фишер В.В.

КОРРЕКЦИЯ ДИСБАЛАНСА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....86

Лузина Е.В., Ларёва Н.В., Лазебник Л.Б., Томина Е.А., Лянная О.А.

ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА.....99

Ма-Ван-дэ В.Д., Филев А.П., Василенко П.В., Василенко Е.А., Калашникова Н.М., Рюмина Н.А. ИЗОЛИРОВАННАЯ КОРРИГИРОВАННАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА.....	109
Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	117
Петрова А.И., Марковский А.В., Потапова Н.Л., Мизерницкий Ю.Л. РОЛЬ МИОКИНОВ В УЛУЧШЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ.....	126
Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Кидяева А.В., Гречкина В.В., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА: ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР).....	133
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ	
Власова А.Н., Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Гужов Д.Н., Ма-Ван-дэ В.Д. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	150
Попова Н.Г., Кочерова В.В. НЕЙТРОПЕНИИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ.....	161