

# ***ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК***

THE TRANSBAIKALIAN  
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

**1**  
**2025**



**Учредитель и издатель** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Редакционная коллегия**

**Главный редактор**

**Ларёва Н.В.** д-р мед. наук, профессор, и.о. ректора ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (г. Чита)

**Заместители главного редактора**

**Горбунов В.В.**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней (г. Чита)

**Серкин Д.М.**, канд. медицинских наук, доцент, начальник научного отдела (г. Чита)

**Члены редакционной коллегии:**

**Аксенова Т.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Абрамович С.Г.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Белокриницкая Т.Е.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Баженова Ю.В.**, канд. мед. наук, г. Иркутск; **Батороев Ю.К.**, д-р мед. наук, г. Иркутск; **Брегель Л.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Богомолова И.К.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Бохан Н.А.**, д-р мед. наук, профессор, г. Томск; **Говорин А.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Горбачев В.И.**, д-р мед. наук, г. Иркутск; **Горбачева С.М.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Дворниченко В.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Евстафьева Ю.В.**, канд. мед. наук, г. Чита; **Емельянова А.Н.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Зоркальцева Е.Ю.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Каюкова Е.В.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Кибалина И.В.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Козлов Ю.А.**, д-р мед. наук, г. Иркутск; **Куклин С.Г.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Лахман О.Л.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Левченко Н.В.**, канд. мед. наук, г. Чита; **Лобанов С.Л.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Меньшикова Л.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Мироманов А.М.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Мироманова Н.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Мочалова М.Н.**, канд. мед. наук, доцент, г. Чита; **Мудров В.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Озорнин А.С.**, д-р мед. наук, г. Чита; **Пинелис И.С.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Пинелис Ю.И.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Писаревский Ю.Л.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Потапова Н.Л.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Просьяник В.И.**, канд. мед. наук, доцент, г. Чита; **Протасов К.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Протопопова Н.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Романова Е.Н.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Савилов Е.Д.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Серебрякова О.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Солпов А.В.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Харинцева С.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Цвингер С.М.**, д-р мед. наук, доцент, г. Чита; **Цепелев В.Л.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Цыбиков Н.Н.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Шаповалов К.Г.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Шпрах В.В.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск; **Щербак В.А.**, д-р мед. наук, профессор, г. Чита; **Юрьева Т.Н.**, д-р мед. наук, профессор, г. Иркутск.

Адрес учредителя и издателя 672000, РФ, г. Чита, ул. Горького, 39 «а»

Адрес редакции 672000, РФ, г. Чита, ул. Горького, 39 «а»

Тел. (3022) 32-00-85

E-mail: [zabmedvestnik@mail.ru](mailto:zabmedvestnik@mail.ru)

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media  
registration number EI No. FS77-73212 dated 02 July 2018.

**Founder and publisher** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of Ministry of Health of the Russian Federation

**Editorial board**

**Editor-in-chief**

**Lareva N.V.**, MD, Professor, Acting Rector of FSBEI HE “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of Russia (Chita)

**Deputy editors-in-chief**

**Gorbunov V.V.**, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics (Chita)

**Serkin D.M.**, PhD, Associate Professor, Head of Scientific Department (Chita)

**Editorial Board Members:**

**Aksenova T.A.**, MD, Associate Professor, Chita; **Abramovich S.G.**, MD, Professor, Irkutsk; **Belokrinskaya T.E.**, MD, Professor, Chita; **Bazhenova Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Irkutsk; **Batoroev Y.K.**, MD, Irkutsk; **Bregel L.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Bogomolova I.K.**, MD, Professor, Chita; **Bokhan N.A.**, MD, Professor, Tomsk; **Govorin A.V.**, MD, Professor, Chita; **Gorbachev V.I.**, MD, Irkutsk; **Gorbacheva S.M.**, MD, Professor, Irkutsk; **Dvornichenko V.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Evstafieva Y.V.**, PhD, Chita; **Emelyanova A.N.**, MD, Associate Professor, Chita; **Zorkaltseva E.Yu.**, MD, Professor, Irkutsk; **Kayukova E.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kibalina I.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kozlov Y.A.**, MD, Irkutsk; **Kuklin S.G.**, MD, Professor, Irkutsk; **Lakhman O.L.**, MD, Professor, Irkutsk; **Levchenko N.V.**, PhD, Chita; **Lobanov S.L.**, MD, Professor, Chita; **Menshikova L.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Miromanov A.M.**, MD, Professor, Chita; **Miromanova N.A.**, MD, Associate Professor, Chita; **Mochalova M.N.**, PhD, Associate Professor, Chita; **Mudrov V.A.**, MD, Associate Professor, Chita; **Ozornin A.S.**, MD, Chita; **Pinelis I.S.**, MD, Professor, Chita; **Pinelis Y.I.**, MD, Associate Professor, Chita; **Pisarevsky Y.L.**, MD, Professor, Chita; **Potapova N.L.**, MD, Associate Professor, Chita; **Prosyaniuk V.I.**, PhD, Associate Professor, Chita; **Protasov K.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Protopopova N.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Romanova E.N.**, MD, Associate Professor, Chita; **Savilov E.D.**, MD, Professor, Irkutsk; **Serebryakova O.V.**, MD, Professor, Chita; **Solpov A.V.**, MD, Associate Professor, Chita; **Kharintseva S.V.**, MD, Professor, Chita; **Tsvinger S.M.**, MD, Associate Professor, Chita; **Tsepelev V.L.**, MD, Professor, Chita; **Tsybikov N.N.**, MD, Professor, Chita; **Shapovalov K.G.**, MD, Professor, Chita; **Shprakh V.V.**, MD, Professor, Irkutsk; **Shcherbak V.A.**, MD, Professor, Chita; **Yuryeva T.N.**, MD, Professor, Irkutsk.

Address of the founder and publisher 39a Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000

Address of the editorial office 39a Gorky St., Chita, Russian Federation, 672000

tel. (3022) 32-00-85

E-mail: [zabmedvestnik@mail.ru](mailto:zabmedvestnik@mail.ru)

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_3

УДК: 616.24-002.2:613.84

<sup>1,2</sup>Аксенова Т.А., <sup>1</sup>Цыремпилов Д.Д., <sup>1,2</sup>Царенок С.Ю.,<sup>1</sup>Горбунов В.В., <sup>1</sup>Щербак В.А., <sup>2</sup>Лисовая Н.Л., <sup>2</sup>Макавеева О.Н.**МОТИВАЦИЯ К ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КУРЕНИЯ**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;<sup>2</sup> ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина города Чита»,  
672039, Россия, г. Чита, ул. Ленина, 4

**Цель исследования:** оценить мотивацию к отказу от табакокурения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от показателей интенсивности курения и клинической картины заболевания.

**Методы и материалы.** В исследование включено 100 больных в возрасте от 36 лет до 81 года (62,0 [53,0; 69,0] лет). Проведено анкетирование по тесту Д. Хорна для определения типа курительного поведения (ТКП), тесту Фагерстрема для определения степени никотиновой зависимости (СНЗ); опрос для определения мотивации к отказу от курения по анкете Прохаска. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica» 10, использованы методы непараметрической статистики.

**Результаты.** Все пациенты с ХОБЛ являлись курильщиками табака: 69 человек курили в настоящее время (группа 1), 31 респондент курил в прошлом (группа 2), на момент обследования срок отказа от курения составил 1,5 года и более. Группы не различались по возрасту, стажу и индексу курения, длительности ХОБЛ, выраженности одышки по шкале mMRC и постбронходилатационным значениям ОФВ1. САТ тест в группе 1 составил 25,0 [20,0; 30,0] баллов, в группе 2 – 21,0 [16,0; 30,0] балла,  $p = 0,03$ . Преобладающим ТКП был тип «Расслабление», выявленный в 46,38% и 58,06% соответственно. У бросивших курить анамнестически чаще встречалась очень слабая СНЗ и не встречалась слабая и высокая СНЗ. В среднем выраженность СНЗ у отказавшихся от курения составила  $2,19 \pm 2,46$  балла, у продолжающих курение –  $5,13 \pm 2,43$  балла,  $p = 0,00002$ . Среди продолжающих курить отсутствие мотивации к отказу от курения выявлено у 31 человек (44,92%), низкая мотивация – у 10 человек (14,49%), высокая – у 28 человек (40,57%). У всех курящих пациентов с очень слабой СНЗ имелась сильная мотивация к отказу от курения, напротив, у большинства пациентов с очень высокой СНЗ (14 чел, 93,3%) выявлено отсутствие мотивации к отказу от курения. При средней СНЗ более половины пациентов имели высокую мотивацию к отказу от курения. Мотивация к отказу от курения не зависела от возраста, пола, класса ХОБЛ и типа курительного поведения.

**Заключение:** 69% пациентов с ХОБЛ продолжают табакокурение, данная группа имеет более высокую СНЗ и большую выраженность респираторных симптомов, по сравнению с прекратившими курение. У продолжающих курить отсутствие мотивации к отказу от курения выявлено в 44,92%, низкая мотивация – в 14,49%, высокая мотивация – в 40,57%. Мотивация к отказу от курения была ниже у пациентов с высокой СНЗ.

**Ключевые слова:** табакокурение, хроническая обструктивная болезнь легких, мотивация к отказу от курения, степень никотиновой зависимости, типы курительного поведения

<sup>1,2</sup> Aksenova T.A., <sup>1</sup>Tsyrempilov D.D., <sup>1,2</sup>Tsarenok S.Yu., <sup>1</sup>Gorbunov V.V.,  
<sup>1</sup>Shcherbak V.A., <sup>2</sup>Lisovaya N.L., <sup>2</sup>Makaveeva O.N.

## SMOKING CESSATION MOTIVATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON THE INTENSITY OF SMOKING

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Russia, Chita, 672000;

<sup>2</sup> Clinical hospital «Russian Railways Medicine», 4 Lenin st., Russia, Chita, 672039

**Objective:** to assess smoking cessation motivation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the intensity of smoking and the clinical picture of the disease.

**Materials and methods.** The study included 100 patients aged 36 to 81 years (62,0 [53,0; 69,0] years). A questionnaire was administered using the Horn test to determine the type of smoking behavior (HST), the Fagerstrom test to determine the degree of nicotine dependence (DND); and determination of smoking cessation using the Prohaska questionnaire. Statistical processing was performed using the Statistica 10 software package, using nonparametric statistics methods.

**Results:** All patients with COPD were tobacco smokers: 69 people were current smokers (group 1), 31 respondents were former smokers (group 2), and at the time of the examination, the period of smoking cessation was 1,5 years or more. The groups did not differ in age, duration of the smoking history and smoking index, COPD duration, dyspnea severity according to the mMRC scale, and post-bronchodilation FEV1. The SAT test in group 1 was 25,0 [20,0; 30,0] points, in group 2 – 21,0 [16,0; 30,0] points,  $p = 0,03$ . The predominant type of smoking behavior in both groups was the “Relaxation” type, detected in 46,38% and 58,06 %, respectively. Former smokers had a history of very weak degree of nicotine dependence more often and did not have weak or high degree of nicotine dependence. Degree of nicotine dependence in former smokers was  $2,19 \pm 2,46$  points, in current smokers –  $5,13 \pm 2,43$  points,  $p = 0,00002$ . Current smokers had not smoking cessation motivation in 44,92%, low motivation in 14,49%, high motivation in 40,57%. All smoking patients with very low degree of nicotine dependence had a strong smoking cessation motivation. Opposite, the majority of patients with very high degree of nicotine dependence (14 patients, 93.3%) showed no smoking cessation motivation. More than half of the patients with medium degree of nicotine dependence had higher smoking cessation motivation. Smoking cessation motivation did not depend on age, gender, COPD class and type of smoking behavior.

**Conclusion:** 69% of patients with COPD are current smokers, this group has a higher degree of nicotine dependence and greater severity of respiratory symptoms, compared with former smokers. Current smokers had not smoking cessation motivation in 44.92%, low motivation in 14.49%, high motivation in 40.57%. Smoking cessation motivation was lower in patients with high degree of nicotine dependence.

**Keywords:** smoking, chronic obstructive pulmonary disease, smoking cessation motivation, degree of nicotine dependence, types of smoking behavior

### Введение.

Распространенность хронических заболеваний органов дыхания продолжает оставаться высокой в мире и нашей стране, при этом лидирующие позиции занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Известно, что развитие ХОБЛ напрямую связано с воздействием вдыхаемых твердых частиц, таких как сигаретный дым и загрязняющие воздух вещества, в сочетании с генетическими, возрастными и социальными факторами, однако курение продолжает оставаться ведущим фактором возникновения и прогрессирования ХОБЛ [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, за предыдущие годы число курящих составляет 1,25 миллиарда человек. Установлено, что из-за табакокурения преждевременно умирает около 8 миллионов человек в год, это ставит его на третье место среди факторов, влияющих на преждевременную смертность населения [2].

Еще в начале 21 века в ставших классикой клинических исследованиях было убедительно продемонстрировано, что табакокурильщики демонстрируют более высокие годовые темпы снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и более высокий уровень

смертности от ХОБЛ в сравнении с некурящими [3]. Последующие наблюдения подтвердили пагубное влияние табачного дыма и загрязнения окружающей среды на легочную функцию [4]. Однако, несмотря на угрожающее жизни заболевание, порой больные не хотят бросить курить и не соблюдают рекомендации врачей. В связи с этим возникает необходимость изучения мотивации к отказу от курения у пациентов с ХОБЛ для перспективы разработки эффективных стратегий профилактики и лечения этого заболевания.

**Цель исследования:** оценить мотивацию к отказу от табакокурения у пациентов с ХОБЛ в зависимости от показателей интенсивности курения и клинической картины заболевания.

**Методы и материалы.** В исследование включено 100 больных ХОБЛ в возрасте от 36 лет до 81 года (62,0 [53,0; 69,0] лет). Критерии включения: диагноз ХОБЛ, выставленный согласно GOLD, 2023, наличие анамнеза курения в настоящее время или в прошлом. Анализировались особенности клинической картины заболевания, стаж курения в годах, индекс курения (ИК) по формуле: стаж курения (годы)  $\times$  количество выкуриваемых в сутки сигарет/20; тест САТ, шкала mMRC. Функция внешнего дыхания исследовалась на спирографе LF-501, (США), в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, проводился бронходилатационный тест с 400 мкг сальбутамола, приведены постбронходилатационные показатели объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1).

Всем респондентам проведено анкетирование по тесту Д. Хорна для определения типа курительного поведения (ТКП), тесту Фагерстрема для определения степени никотиновой зависимости (СНЗ). Опрос для определения мотивации к отказу от курения по анкете Прохаска проведен у продолжающих курить [5].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica» 10, при непараметрическом распределении результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили), при нормальном распределении – как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ); для анализа применялись U-критерий Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ -квадрат, с поправкой поправки Йейтса на непрерывность, в случае симметричного распределения – Т-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции учитывая сравнение количественного и качественного признаков либо двух качественных признаков.

**Результаты.** Все пациенты с ХОБЛ являлись курильщиками табака: 69 человек курили в настоящее время, 31 респондент курил в прошлом, на момент обследования срок отказа от курения составил 1,5 года и более. В зависимости от статуса курения в настоящее время пациенты разделены на группы: продолжающие курить (группа 1) и группу отказавшихся от курения (бросившие курить; группа 2). Клиническая характеристика групп приведена в таблице 1

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с ХОБЛ

Признак	Продолжающие курить (группа 1, n = 69)	Бросившие курить (группа 2, n = 31)	p
Возраст, годы	60,0 [52,0; 70,0]	63,0 [55,0; 67,0]	0,87
Мужчины /женщины (человек; %)	40 человек / 29 человек 57,97% / 42,02%	12 человек / 19 человек 38,71% / 62,29 %	0,07
Стаж курения, годы	20,0 [10,0; 40,0]	20,0 [10,0; 35,0]	0,41
Индекс курения, пачка/лет	15,0 [5,0; 25,0]	13,0 [5,0; 26,0]	0,8
САТ, баллы	25,0 [20,0; 30,0]	21,0 [16,0; 30,0]	0,03
mMRC, баллы	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [1,0; 3,0]	0,56
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных значений	56,0 [34,0; 67,0]	66,0 [49,0; 69,0]	0,07
Длительность ХОБЛ, годы	3,0 [1,0; 6,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,34
Класс А / Класс В / класс Е, человек	10 человек / 41 человек / 18 человек	9 человек / 18 человек / 4 человека	$\chi^2$ недостоверно



Исходя из данных таблицы 1, пациенты 1 и 2 групп не различались по возрасту, стажу и индексу курения, длительности ХОБЛ, выраженности одышки по шкале mMRC и постбронходилатационным значениям ОФВ<sub>1</sub>. Число пациентов с различными классами ХОБЛ, диагностированными в соответствии с GOLD 2023, в группах было сопоставимым. Согласно САТ-тесту, ХОБЛ оказывала сильное влияние на жизнь пациентов обеих групп, однако выраженность респираторных симптомов была меньше в группе бросивших курить ( $p = 0,03$ ).



Рис. 1 Типы курительного поведения, человек

Как видно из рисунка 1, у курящих в настоящее время и бросивших курить преобладающим типом курительного поведения был тип «Расслабление», выявленный в 46,38% и 58,06% соответственно. Второй по частоте встречаемости в обеих группах был тип «Поддержка», в группе 1 он отмечен у 27,53% респондентов, в группе 2 – в 19,38%. ТКП «Жажда» у курящих выявлялся в 14,49%, «Рефлекс» – в 11,59%, у сумевших отказаться от табакокурения данные ТКП выявлены в 12,9% и 9,67% случаев соответственно. Таким образом, распределение ТКП у продолжающих и бросивших курить пациентов ХОБЛ было сопоставимым.

СНЗ по тесту Фагерстрема определена у всех включённых в исследование, согласно рекомендациям пациенты, прекратившие курение, при ответах воссоздавали ситуацию на момент перед полным отказом от табакокурения [5], данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема

Степень никотиновой зависимости	Продолжающие курить (группа 1, n = 69)	Бросившие курить (группа 2, n = 31)	Достоверность различий
Очень слабая (0-2 балла)	12 человек / 17,39%	21 человек / 67,74%	$\chi^2 = 20,6$ ; $p = 0,0001$
Слабая (3-4 балла)	14 человек / 20,29%	0	$\chi^2 = 3,85$ ; $p = 0,049$
Средняя (5 баллов)	21 человек / 30,43%	5 человек / 16,13%	$\chi^2 = 0,39$ ; $p = 0,06$
Высокая (6-7 баллов)	7 человек / 10,14%	0	$\chi^2 = 8,4$ ; $p = 0,038$
Очень высокая (8-10 баллов)	15 человек / 21,70%	5 человек / 16,13%	$\chi^2 = 0,86$ ; $p = 0,35$

У бросивших курить анамнестически чаще встречалась очень слабая СНЗ и не встречалась слабая и высокая СНЗ. В среднем выраженность СНЗ у отказавшихся от курения составила  $2,19 \pm 2,46$  балла, у продолжающих курение –  $5,13 \pm 2,43$  балла,  $p = 0,00002$ . Выявлена корреляционная взаимосвязь между СНЗ и фактом отказа от курения ( $\gamma = -0,58$ ,  $p = 0,000001$ ).

Среди продолжающих курить, по тесту Прохаска, отсутствие мотивации к отказу от курения выявлено у 31 человек (44,92%, подгруппа А), низкая мотивация – у 10 человек (14,49%, подгруппа В),

высокая – у 28 человек (40,57%, подгруппа С), клиническая характеристика пациентов в зависимости от мотивации к отказу от курения приведена в таблице 3

Таблица 3

**Клиническая характеристика продолжающих курить пациентов  
в зависимости от мотивации к отказу от курения**

Признак	Отсутствие мотивации (n = 31, подгруппа А)	Низкая мотивация (n = 10, подгруппа В)	Высокая мотивация (n = 28, подгруппа С)	Достоверность различий
Возраст, годы	62,0 [53,0; 70,0]	63,0 [45,0; 72,0]	58,0 [45,5; 70,0]	$p_{A-B} = 0,98$ $p_{A-C} = 0,55$ $p_{B-C} = 0,65$
Мужчины /женщины (человек; %)	20 человек (64,5%) / 11 человек (35,5%)	7 человека (70%) / 3 человека (30%)	14 человек (50%) / 14 человек (50%)	$p_{A-B} = 0,58$ $p_{A-C} = 0,60$ $p_{B-C} = 0,36$
Стаж курения, годы	30,0 [15,0; 40,0]	30,0 [20,0; 48,0]	16,5 [7,5; 34,0]	$p_{A-B} = 0,51$ $p_{A-C} = 0,06$ $p_{B-C} = 0,08$
Индекс курения, пачка/лет	15,0 [10,0; 25,0]	20,0 [15,0; 40,0]	10,0 [4,25; 22,5]	$p_{A-B} = 0,20$ $p_{A-C} = 0,14$ $p_{B-C} = 0,08$
CAT, баллы	27,0 [21,0; 30,0]	27,0 [25,0; 30,0]	24,0 [20,0; 29,0]	$p_{A-B} = 0,82$ $p_{A-C} = 0,28$ $p_{B-C} = 0,46$
mMRC, баллы	3,0 [3,0; 3,0]	2,5 [2,0; 4,0]	2,0 [2,0; 3,0]	$p_{A-B} = 0,73$ $p_{A-C} = 0,033$ $p_{B-C} = 0,46$
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных значений	57,0 [30,0; 68,0]	49,5 [30,0; 57,0]	57,0 [34,5; 68,0]	$p_{A-B} = 0,46$ $p_{A-C} = 0,87$ $p_{B-C} =$
Длительность ХОБЛ, годы	5,0 [2,0; 7,0]	2,5 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 6,0]	$p_{A-B} = 0,21$ $p_{A-C} = 0,26$ $p_{B-C} = 0,63$
Класс А/ Класс В/ класс Е, человек	4 человека (12,9%) / 19 человек (61,3%) / 8 человек (25,8%)	2 человека (20%) / 5 человек (50%) / 3 человека (30%)	4 человека (14,3%) / 17 человек (60,7%) / 7 человек (25%)	$\chi^2$ недостоверно

$p_{A-B}$  – достоверность различий между пациентами с отсутствием мотивации к отказу от курения (подгруппа А) и пациентами с низкой мотивацией к отказу от курения (подгруппа В)

$p_{A-C}$  – достоверность различий между пациентами с отсутствием мотивации к отказу от курения (подгруппа А) и пациентами с высокой мотивацией к отказу от курения (подгруппа С)

$p_{B-C}$  – достоверность различий между пациентами низкой мотивацией к отказу от курения (подгруппа В) и пациентами с высокой мотивацией к отказу от курения (подгруппа С)

Как видно из таблицы 3, пациенты с различной мотивацией к отказу от курения не различались по гендерному и возрастному составу, результатам опросника САТ и постбронходилатационного теста, классу ХОБЛ. Показатели интенсивности курения также не продемонстрировали значимых различий, что, на наш взгляд, обусловлено значительным разбросом фактических значений. Так, в подгруппе С (высокая мотивация к отказу от курения) стаж курения колебался от 2 до 56 лет ( $20,9 \pm 16,3$ ), ИК – от 2 до 76 пачка/лет ( $16,9 \pm 18,6$ ); в подгруппе А (отсутствие мотивации) стаж курения был от 5 до 61 года ( $27,9 \pm 15,8$ ), ИК – от 2,4 до 53 пачка/лет ( $18,6 \pm 13,1$ ); в подгруппе В (низкая мотивация) стаж курения в среднем составил  $32,2 \pm 19,7$  года (от 2 до 65 лет), ИК – от 1 до 52 пачка/лет ( $25,9 \pm 16,7$ ).

Чем ниже была выраженность одышки по баллам опросника mMRC, тем выше была мотивация к отказу от курения ( $p = 0,033$  между группами с отсутствием мотивации и высокой мотивацией к отказу от курения).



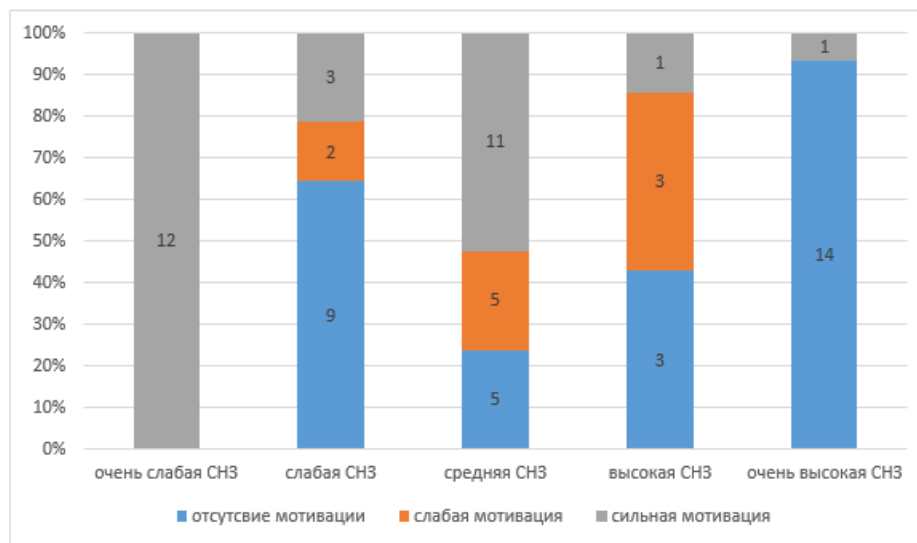


Рис. 2. Степень никотиновой зависимости у продолжающих курить, в зависимости от мотивации к отказу от курения, человек

У всех курящих пациентов с очень слабой СНЗ имелась сильная мотивация к отказу от курения, напротив, у большинства пациентов с очень высокой СНЗ (14 чел, 93,3%) выявлено отсутствие мотивации к отказу от курения. При средней СНЗ более половины пациентов имели высокую мотивацию к отказу от курения.

У пациентов со средней СНЗ сильная мотивация к отказу от курения встречалась чаще (11 человек, 41,67%), чем у больных с высокой и очень высокой СНЗ (2 человека, 9,52%),  $\chi^2 = 9,55$ ,  $p = 0,002$ . У пациентов, не желающих бросить курить, чаще встречалась высокая и очень высокая СНЗ, по сравнению с пациентами со слабой ( $\chi^2 = 4,49$ ,  $p = 0,034$ ) и сильной мотивацией к отказу от курения ( $\chi^2 = 8,73$ ,  $p = 0,031$ ).

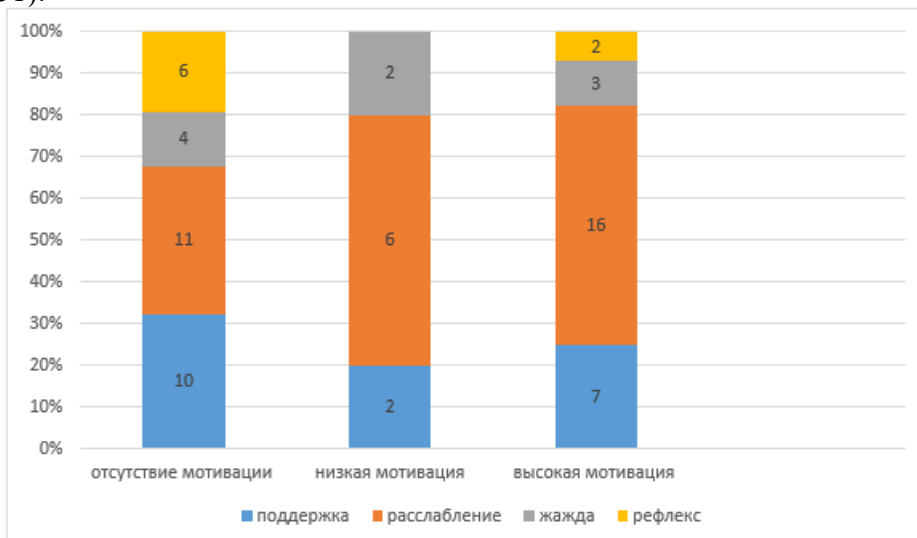


Рис. 3. ТПК, в зависимости от мотивации к отказу от курения, у продолжающих курить, человек

Как видно из рис. 3, при отсутствии мотивации к отказу от курения и высокой мотивации встречались все ТПК, при низкой мотивации к отказу от курения ТПК «рефлекс» не был указан респондентами. Распределение ТПК в подгруппах продолжающих курить пациентов ХОБЛ было сопоставимым и значимо не различалось в зависимости от мотивации к отказу от курения.

**Обсуждение.** Согласно ВОЗ, курение табака является причиной до 80% случаев ХОБЛ. Курящие люди имеют значительно более высокий риск развития этого заболевания, а также более тяжёлое его течение [6]. Немаловажным является то, что ХОБЛ представляет собой серьёзную социально-экономическую проблему, приводя к значительным расходам на лечение, снижению трудоспособности

и преждевременной смертности. Изучение влияния курения на тяжесть ХОБЛ может помочь снизить эти расходы и улучшить качество жизни больных [7]. Несмотря на общепризнанность факта взаимосвязанности курения и развития ХОБЛ и наличия однозначных рекомендаций по отказу от табакокурения, лишь небольшое количество публикаций посвящено изучению аспектов интенсивности курения и мотивации к отказу от данной привычки.

Учитывая рост во всем мире числа курящих женщин, исследователи выявили определенные гендерные особенности аспектов мотивации отказа от табакокурения. Было показано, что женщины начинали курить в более старшем возрасте, в день выкуривали меньшее количество сигарет и имели более низкую никотиновую зависимость. Несмотря на это, мотивация к отказу от курения и количество попыток бросить курить у женщин и мужчин не различалась, однако женщины имели более длительные периоды воздержания от курения [8]. Женщины с ХОБЛ как правило имеют меньшую выраженность респираторных симптомов и наряду с мужчинами склонны к отказу от курения в более чем 60% случаев, при этом в женской популяции преобладали ТКП «поддержка» и «игра с сигаретой» [9]. Целью нашего исследования не был анализ гендерных особенностей, однако мы также констатировали, что выраженность желания бросить курить не зависела от пола респондентов.

В нашем исследовании мы сконцентрировались на вопросах сравнения клинической картины заболевания и параметров никотиновой зависимости у продолжающих и бросивших курить пациентов и показали, что продолжающие курить демонстрируют, согласно САТ-тесту, большую выраженность респираторных симптомов и более высокую СНЗ. К сожалению, почти половина продолжающих курить пациентов с ХОБЛ (44,9%) не выражали желание бросить курить, и еще 14,5% имели низкую мотивацию к отказу от курения. При этом выявлена определенная закономерность: чем ниже была СНЗ, тем больше стремление преодолеть вредную привычку и наоборот, 93,3% респондентов с очень высокой зависимостью от табака не высказали желания по отказу от курения. В проведенных ранее исследованиях также было показано, что нежелающие бросить курить были старше по возрасту, чаще имели ТКП «жажда» и большую степень зависимости от никотина [10].

Лица, не желающие и не могущие бросить курить, продолжают снижать свои респираторные функции и увеличивать нагрузку на здравоохранение, что является значительной социально-экономической проблемой. В связи с этим в последние годы сформировалась концепция «снижения вреда от табака», предполагающая выпуск менее вредной табачной продукции с модифицированным риском, выпуску сигарет с низким содержанием табачных смол и никотина, для лиц, не могущих отказаться от курения. В среде врачей и организаторов здравоохранения имеются как приверженцы, так и ярые противники данной стратегии [11]. Несомненным является необходимость пропаганды здорового образа жизни, полного отказа от табакокурения с молодых лет и разработки современных стратегий преодоления зависимости от табака у пациентов с ХОБЛ с учетом мотивации пациентов к отказу от данной вредной привычки и показателей интенсивности курения.

Выводы:

- 1) 69% пациентов с ХОБЛ продолжают табакокурение, данная группа имеет более высокую СНЗ и большую выраженность респираторных симптомов по сравнению с прекратившими курение. У курящих в настоящее время и бросивших курить респондентов преобладающим типом курительного поведения был тип «Расслабление», выявленный в 46,38% и 58,06% соответственно.
- 2) У продолжающих курить отсутствие мотивации к отказу от курения выявлено в 44,92%, низкая мотивация – в 14,49%, высокая мотивация к отказу от курения – в 40,57%. Мотивация к отказу от курения не зависела от возраста, пола, класса ХОБЛ и типа курительного поведения.
- 3) Сильную мотивацию к отказу от курения имели все пациенты с очень низкой СНЗ и более половины пациентов со средней СНЗ. У респондентов с очень высокой зависимостью от табака в 93,3% случаев отсутствовала мотивация к отказу от курения.

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

Аксенова Т.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Цыремпилов Д.Д. – 30% (сбор данных; написание статьи; анализ литературы по теме; утверждение финального текста статьи).

Царенок С.Ю. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования; техническое и научное редактирование; анализ и интерпретация данных; утверждение финального текста статьи).

Горбунов В.В. – 10% (техническое и научное редактирование; утверждение финального текста статьи).

Щербак В.А. – 10% (техническое и научное редактирование статьи; утверждение финального текста статьи).

Лисовая Н.Л. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

Макавеева О.Н. – 5% (сбор данных; утверждение финального текста статьи).

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

Конфликт интересов отсутствует.

**Соответствие статьи научной специальности.**

3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки).

3.3.3 – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. и соавт. от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. Терапевтический архив. 2024.96 (3). 292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646
2. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2023 г.: защита людей от табачного дыма: основные положения. 31 июля 2023 г. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240077485> ISBN: 978-92-4-008329-5.
3. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. BMJ 2003. 327(7416). 653-4. 56 DOI: 10.1136/bmj.327.7416.653
4. Salvi S.S. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinics in Chest Medicine. 2014. 35 (1). 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.011>.
5. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых, клинические рекомендации, 2018, 58 с. chrome-extension://efaindbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://gbuzrkkrrnd.ru/f/000897.pdf, дата доступа 04.11.2024.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> Accessed: 29.12.2024.
7. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. Respir Med. 2020. 166.105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938.
8. Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. и соавт. Гендерные особенности курительного статуса, уровня никотиновой зависимости, респираторной симптоматики и мотивации к отказу от табакокурения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018. 25 (2). 39–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45.
9. Ларева Н.В., Зуева А.А., Лузина Е.В., Демидова Л.П., Элизбарян О.А. Табачная зависимость при хронической обструктивной болезни легких: гендерные особенности Проблемы женского здоровья. 2011.6 (4).70–71. Материалы VI Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». EDN OPQCHP.
10. Четверкина Е.Д., Козырев А.Г., Иванова Г.А., Исаева Е.Р., Кириллова А.И. Отношение к здоровью и мотивация к отказу от курения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017. 24 (1). 68–73.

DOI: 10.24884/1607418120172416873

11. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г., Шашенков И.В. Концепция снижения вреда от табака: прошлое, настоящее, будущее. Архив внутренней медицины. 2021.11 (6). 405–415. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-405>.

### References:

1. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. et al. on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024. 96 (3).292–297. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646.
2. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke. 31 July 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077164> ISBN: 978-92-4-007716-4.
3. Jackson H., Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003. 327 (7416). 653-4. 56 DOI: 10.1136/bmj.327.7416.653.
4. Salvi S.S. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014. 35(1).17-27. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.011>
5. Tobacco dependence syndrome, tobacco withdrawal syndrome in adults, clinical guidelines, 58 p. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://gbuzrkrnd.ru/f/000897.pdf, д Accessed: 04.11.2024.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> Accessed: 29.12.2024.
7. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D. et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020.166.105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938.
8. Pelevina I.D., Shaporova N.L., Trofimov V.I. et al. Gender peculiarities of smoking status, level of the nicotine dependence, respiratory symptoms and motivation to tobacco cessation. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018. 25 (2). 39–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45.
9. Lareva N.V., Zueva A.A., Luzina E.V., Demidova L.P., Elizbaryan O.A. Tobacco addiction in chronic obstructive pulmonary disease: gender characteristics *Problems of Women's Health*. 2011.6(4).70-71. *Proceedings of the VI Russian Conference "Problems of Women's Health and Ways to Solve Them". EDN OPQCHP*. (In Russ.).
10. Chetverkina E. D., Kozyrev A. G., Ivanova G. A., Isaeva E. R., Kirillova A. I. Attitude to health and motivation to quit smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Scientific Notes of IPP SPSMU*. 2017. 24 (1). 68–73. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607418120172416873.
11. Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G., Shashenkov I.V. The Concept of Harm Reduction from Tobacco: Past, Present, Future. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021.11(6).405-415. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-405-415>

### Сведения об авторах:

1. **Аксенова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail [tatianaks@mail.ru](mailto:tatianaks@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-4957-5908, Author ID РИНЦ 256619, Scopus Author ID: 25224693500, Researcher ID WoS C-4304-2018.
2. **Цыремпилов Доржи Дугарович**, студент 4 курса лечебного факультета, e-mail: [dorzhitsyy@gmail.com](mailto:dorzhitsyy@gmail.com).
3. **Царенок Светлана Юрьевна**, д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS ААН-3323-2019.
4. **Горбунов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS ААН-1272-2019.

5. **Щербак Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ 497238, Author ID Scopus 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
6. **Маккавеева Ольга Николаевна**, заведующая терапевтическим отделением, e-mail: [o.makkaveeva@mail.ru](mailto:o.makkaveeva@mail.ru).
7. **Лисовая Наталья Леонидовна**, врач-пульмонолог терапевтического отделения, e-mail: [nl.lisovaya@mail.ru](mailto:nl.lisovaya@mail.ru).

*Author information:*

1. **Aksenova T.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, e-mail: [tatianaks@mail.ru](mailto:tatianaks@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-4957-5908, Author ID РИНЦ 256619, Scopus Author ID: 25224693500, Researcher ID WoS C-4304-2018.
2. **Tsyrempilov D.D.**, 4th year student of the medical faculty, e-mail: [dorzhitsyy@gmail.com](mailto:dorzhitsyy@gmail.com).
3. **Tsarenok S.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate professor of the Department of propedeutics of Internal Diseases, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS AAH-3323-2019.
4. **Gorbunov V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of propedeutics of Internal Diseases, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS AAH-1272-2019.
5. **Shcherbak V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ 497238, Author ID Scopus 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
6. **Makkaveeva O.N.**, Head of the Therapeutic Department of the Clinical hospital «Russian Railways Medicine», e-mail: [o.makkaveeva@mail.ru](mailto:o.makkaveeva@mail.ru).
7. **Lisovaya N.L.**, pulmonologist of the Therapeutic Department, e-mail: [nl.lisovaya@mail.ru](mailto:nl.lisovaya@mail.ru).

*Информация.*

Дата опубликования – 30.04.2025

Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Романюк С.В.,

**ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ СОЛОДКИ И ЛЕВЗЕИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

**Резюме.** Цель – изучить спектр мнемотропного действия комбинации экстрактов цветков солодки и левзеи у лиц с умеренной и высокой личностной тревожностью.

**Материал и методы.** 230 здоровых испытуемых были разделены на группы: 126 испытуемых с умеренной тревожностью и 104 испытуемых с высокой личностной тревожностью. Группа контроля была сопоставима с опытной по возрасту и полу. Для оценки состояния долговременной процедурной, семантической и эпизодической памяти использовались следующие психометрические тесты: «запоминание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте», «запоминание списка из 30 односложных слов после арифметического счета», «запоминание 30 событий, датированных во времени после арифметического подсчета». Анализ состояния «поддерживающего повторения» проводили по тесту «троекратного субвокального повторения списка односложных слов», а организующего повторения – по «опознанию вербальной информации на основе смыслового кода в 3 сеансах». Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием программ Биостат. Часть исследований подчинялись нормальному закону распределения, в этом случае рассчитывали t-критерий Стьюдента и стандартное отклонение ( $\pm SD$ ). В случае, если изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна–Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ . От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование.

**Результаты.** В контрольной группе время формирования процедурного навыка в пространственном лабиринте на фоне среднего балла сократилось на 9,1%. В этом случае наблюдалось подавление семантического вербального обучения и эпизодического запоминания событий, датированных во времени, в среднем на 8–10%. Прием препарата солодки при умеренной тревожности увеличивает скорость приобретения процедурного навыка на 14% ( $p < 0,05$ ). В группе лиц с высокой личностной тревожностью препарат солодки сокращает время приобретения процедурного навыка на 25% ( $p < 0,05$ ), также прослеживается позитивное действие препарата солодки и комбинации экстрактов растений. Заучивание слов-терминов и событий, датированных по времени, увеличивается на фоне применения препарата солодки на 12–15% ( $p < 0,05$ ). Комбинация экстрактов растений в большей степени увеличивает скорость обучения с участием семантической и эпизодической памяти (соответственно на 21% и 27%,  $p < 0,05$ ). Результаты контрольных наблюдений свидетельствуют об отсутствии существенного влияния уровня тревожности на эффекты воспроизведения в тесте субвокального поддерживающего повторения. Напротив, комбинация препаратов приводит к отчетливому росту эффективности организующего повторения на основе смыслового кода. У лиц с умеренной тревожностью наблюдается повышение эффективности организующего повторения примерно на 14%, а в группе с высокой личностной тревожностью – на 42% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Зависимость когнитивной стимуляции от типа тревожности отчетливо проявляется при назначении экстракта левзеи совместно с солодкой и расширяет терапевтические возможности комбинации препаратов.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, препарат солодки, препарат левзеи

# THE EFFECT OF LICORICE AND LEUZEIA PREPARATIONS ON COGNITIVE FUNCTIONS IN PERSONAL ANXIETY

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

**Abstract.** *The aim is to study the spectrum of mnemotropic effects of a combination of licorice and leuzea flower extracts in individuals with moderate and high personal anxiety.*

**Materials and methods.** *230 healthy subjects were divided into groups: 126 subjects with moderate anxiety and 104 subjects with high personal anxiety. The control group was comparable to the experimental group in terms of age and gender. To assess the state of long-term procedural, semantic, and episodic memory, the following psychometric tests were used: "memorizing a procedural skill with a 10-fold choice of direction in a virtual maze," "memorizing a list of 30 monosyllabic words after arithmetic counting," "memorizing 30 events dated in time after arithmetic counting." The analysis of the state of "supportive repetition" was carried out according to the test of "three-fold subvocal repetition of a list of monosyllabic words", and organizing repetition according to "identification of verbal information based on a semantic code in 3 sessions". Statistical processing of the obtained material was carried out using Biostat programs. Some of the studies were subject to the normal distribution law, in this case, the student's t-test and standard deviation ( $\pm$  SD) were calculated. If the studied indicators did not obey the law of normal distribution, nonparametric methods were used: comparison of independent samples using the Mann-Whitney U-test for paired features. The critical significance level when testing statistical hypotheses was assumed to be  $p < 0.05$ . Voluntary informed consent to the study was obtained from all participants in the study.*

**Results.** *In the control group, the time to form a procedural skill in a spatial maze decreased by 9.1% against the background of an average score. In this case, there was a suppression of semantic verbal learning and episodic memorization of time-dated events by an average of 8–10%. Taking licorice with moderate anxiety increases the rate of acquisition of procedural skill by 14% ( $p < 0.05$ ). In the group of patients with high personal anxiety, licorice preparation reduces the time to acquire procedural skills by 25% ( $p < 0.05$ ), and there is also a positive effect of licorice preparation and a combination of plant extracts. The memorization of time-dated words and events increases by 12–15% ( $p < 0.05$ ) on the background of the use of licorice preparation. The combination of plant extracts significantly increases the learning rate involving semantic and episodic memory (by 21% and 27%, respectively,  $p < 0.05$ ). The results of control observations indicate that there is no significant effect of anxiety levels on the effects of reproduction in the subvocal supportive repetition test. On the contrary, the combination of preparations leads to a distinct increase in the effectiveness of organizing repetition based on a semantic code. In people with moderate anxiety, there is an increase in the effectiveness of organizing repetition by about 14%, and in the group with high personal anxiety by 42% ( $p < 0.05$ ).*

**Conclusion.** *The dependence of cognitive stimulation on the type of anxiety is clearly manifested when prescribing leuzea extract together with licorice and expands the therapeutic possibilities of the drug combination.*

**Keywords:** *cognitive functions, licorice preparation, leuzea preparation*

**Актуальность.** Одной из причин редкого использования адаптогенов растительного происхождения служит зависимость их психотропной активности от сезонного фактора, суточного периодизма, особенностей когнитивных нарушений и др. причин [1, 2]. В частности, у лиц с когнитивным профилем деятельности наряду с умеренной тревожностью часто наблюдается высокая ситуативная или личностная тревожность. Оба типа тревожности нередко сопровождаются снижением умственной работоспособности и могут быть основным лимитирующим фактором психотропного действия препаратов женьшеня, элеутерококка и родиолы [2].

**Цель настоящей работы** – изучить спектр мнемотропного действия комбинации препаратов солодки голой и левзеи сафлоровидной у лиц с умеренной и высокой личностной тревожностью.



**Материал и методы исследования.**

Одинарное слепое плацебо – контролируемое исследование выполнено с согласия испытуемых на базе кафедр фармакологии и неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики в соответствии с принципами GCP по стандартному протоколу с одобрения Комитета по этике ЧГМА. По данным опросника Спилбергера-Ханина [3], 230 здоровых испытуемых были разделены на группы: с умеренной (126 испытуемых) и высокой личностной тревожностью (104 испытуемых). Возраст испытуемых (мужчин и женщин) составлял 21–23 года. Группа контроля была сопоставима с опытной по возрасту и полу. Для оценки состояния долговременной процедурной, семантической и эпизодической памяти использованы психометрические тесты: заучивание процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в виртуальном лабиринте, «заучивание списка из 30 односложных слов после арифметического счета», «заучивание 30 событий, датированных по времени после арифметического счета». Анализ состояния «поддерживающего повторения» проводили по тесту «троекратного субвокального повторения списка односложных слов», а организующего повторения – по «опознанию вербальной информации на основе смыслового кода в 2 сеансах». Сохранение когнитивного эффекта препаратов тестировали через 7 дней после сеансов обучения [2, 4, 5]. В каждой серии исследований выделяли контрольную подгруппу лиц, получавших плацебо. Пациентам опытных групп ежедневно утром в течение 7 дней назначали по 3 мл препарата солодки голой или левзеи, или комбинацию препаратов левзеи сафлоровидной (3 мл) и солодки голой (3 мл). Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием программ Биостат. Часть исследований подчинялась нормальному закону распределения, в этом случае рассчитывали t-критерий Стьюдента и стандартное отклонение ( $\pm$  SD). В случае, если изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна–Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ . От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

В серии контрольных исследований обнаружено, что влияние высокого уровня личностной тревожности на обучение с участием системы процедурной, семантической и эпизодической памяти было неодинаковым (таб. 1). Высокая личностная тревожность положительно влияет на обучение процедурному навыку с использованием пространственного мышления. Так, время выработки процедурного навыка с 10-кратным выбором направления движения в пространственном лабиринте на фоне высокой личностной тревожности уменьшается на 9,1%, ухудшается в среднем на 8–10% семантическое словесное обучение и эпизодическое запоминание событий, датированных по времени. Оценка степени и типа тревожности после приема комбинации экстрактов растений показала незначительные сдвиги ее выраженности и характера по сравнению с контролем.

Согласно полученным экспериментальным данным, в группе лиц с умеренной тревожностью под влиянием препарата солодки не наблюдается существенных изменений времени обучения лиц с участием семантической памяти. В 4 сеансе словесного обучения на 7–8% повышается объем воспроизведения заученного вербального материала (слова – медицинские термины) с участием долговременной семантической памяти. Объем воспроизведения заученных событий, датированных по времени, с участием долговременной эпизодической памяти увеличивается примерно на 10% в группе лиц с умеренной тревожностью.

Таблица 1

Влияние препаратов солодки и левзеи на эффективность научения с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти в зависимости от типа тревожности у пациентов

Группа и уровень тревожности (п – число наблюдений)	Обучение до критерия лабиринтному навыку (2+3 сеанс) (сек.)	Индекс заучивания слов-терминов (%)		Индекс заучивания событий (%)	
		3 сеанс	4 сеанс	3 сеанс	4 сеанс
Контроль					
Умеренная тревожность п = 62	410,3 ± 14,6	56,1 ± 2,11	64,4 ± 2,05	42,5 ± 2,21	52,6 ± 3,28
Высокая личностная тревожность п = 48	370,5 ± 26,8	47,9 ± 2,64*↓	55,9 ± 2,1* ↓	41,2 ± 1,81	42,3 ± 1,62* ↓
Экстракт солодки (курс – 7 дней)					
Умеренная тревожность п = 22	330,5 ± 36,7*↑	60,8 ± 4,71	72,3 ± 4,13	42,9 ± 2,22	49,3 ± 2,26
Высокая личностная тревожность п = 20	317,8 ± 27,8* ↑	55,2 ± 2,53	67,9 ± 2,53	41,2 ± 2,66	57,5 ± 2,53
Комбинация экстрактов левзеи и солодки (курс - 7 дней)					
Умеренная тревожность п = 20	332,2 ± 29,6* ↑	52,5 ± 3,44	70,8 ± 3,45	51,7 ± 2,15	62,5 ± 2,28* ↑
Высокая личностная тревожность п = 16	277,5 ± 27,8* ↑	64,9 ± 4,71* ↑	77,1 ± 3,52* ↑	58,3 ± 3,8* ↑	69,6 ± 2,78* ↑

Примечание – Статистическая значимость различий между параметрами - контроль умеренная тревожность – контроль высокая тревожность и контроль – препарат в группах с различным уровнем и типом тревожности: \* при уровне значимости  $p < 0,05$ .

В группе лиц с высокой личностной тревожностью прослежено позитивное действие препарата солодки и комбинации экстрактов растений (табл. 1). Заучивание слов-терминов и событий, датированных по времени, увеличивается на фоне применения препарата солодки на 12–15% ( $p < 0,05$ ). Комбинация экстрактов растений в большей степени увеличивает скорость обучения с участием семантической и эпизодической памяти (соответственно на 21% и 27%,  $p < 0,05$ ).

Назначение препаратов коротким курсом неодинаково изменяет время обучения до критерия процедурному лабиринтному навыку (табл. 1). Препарат солодки при умеренной тревожности улучшает скорость обучения на 19% ( $p < 0,05$ ). В отличие от лиц с умеренной тревожностью в группе с высокой личностной тревожностью препарат солодки уменьшает время обучения процедурному навыку на 25% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, когнитивное стимулирующее действие экстракта солодки гоной отчетливо возрастает при комбинации с препаратом левзеи сафлоровидной и зависит от типа и уровня тревожности.

Как известно, процессу научения благоприятствует как поддерживающее повторение, благодаря которому информация удерживается в памяти, но не подвергается более глубокой обработке, так и организующее повторение, которое подвергает словесную информацию, например, опознанию с помощью семантического смыслового кодирования и повторения [4, 5]. В нашем исследовании проанализировано состояние функции 3 кратного повторения информации перед воспроизведением вербального материала различного уровня сложности на фоне действия комбинации экстрактов препаратов (табл. 2).

Результаты контрольных наблюдений свидетельствуют об отсутствии существенного влияния уровня тревожности на эффекты воспроизведения в тесте субвокального поддерживающего повторения (табл. 2). На фоне действия препарата солодки в группе лиц с умеренной и высокой личностной тревожностью изменения успешности опознания и воспроизведения слов при 3-кратном субвокальном поддерживающем повторении информации колеблются в пределах 9–11%.

## Влияние комбинации препаратов Солодки и Левзеи на функцию механизма поддерживающего и организующего повторения слов

Группа и время исследования	Индекс успешности поддерживающего повторения (%)	Индекс успешности организующего повторения на основе смыслового кода (%)	Индекс организующего повторения на основе смыслового кода через 7 дней (%)
<b>Умеренная тревожность</b>			
Контроль п = 22	42,9 ± 4,13	40,9 ± 3,06	59,5 ± 2,85
Препарат солодки п = 22	52,9 ± 2,89	38,9 ± 2,71	71,9 ± 4,14* ↑
Препарат левзеи + солодки п = 12	51,8 ± 3,61	55,3 ± 4,37* ↑	74,3 ± 2,86* ↑
<b>Высокая тревожность</b>			
Контроль П = 20	41,5 ± 3,79	30,6 ± 3,31	56,7 ± 2,46
Препарат солодки п = 20	52,9 ± 3,78* ↑	33,6 ± 2,37	62,9 ± 4,54
Препарат левзеи + солодки п = 14	53,9 ± 4,29	73,03 ± 3,37* ↑	76,6 ± 4,66* ↑

Примечание – Статистическая значимость различий между параметрами – контроль умеренная тревожность – контроль высокая тревожность и контроль – препарат в группах с различным уровнем и типом тревожности: \* при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Назначение комбинации экстрактов солодки и левзеи также характеризуется незначительными сдвигами показателей теста поддерживающего повторения информации. Напротив, комбинация препаратов приводит к отчетливому росту эффективности организующего повторения на основе смыслового кода. У лиц с умеренной тревожностью наблюдается повышение эффективности организующего повторения примерно на 14%, а в группе с высокой личностной тревожностью – на 42% ( $p < 0,05$ ). Примечательно, что стимулирующий эффект препарата солодки отмечен через 7 дней после прекращения его назначения. После короткого курса комбинации экстрактов растений улучшение индекса организующего повторения через 7 дней у лиц с умеренной тревожностью и высокой личностной тревожностью составляет соответственно 14 и 20% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, данный механизм обработки информации может лежать в основе изменений результатов словесного и событийного обучения после назначения комбинации препаратов левзеи и солодки.

Экстракт *Glycyrrhizae glabra* обладает широким спектром терапевтического воздействия на организм человека. В его составе содержится глицирризиновая кислота, производное тритерпеновых сапонинов, изофлавоновый гликозид ликвирицин и др. вещества. К главным терапевтическим эффектам препаратов солодки голой относят антитоксическое, антиоксидантное и общеукрепляющее действие [6]. Недавно установлено слабое ноостимулирующее влияние препарата на поведенческую активность животных [7, 8]. В настоящем исследовании, при изучении возможности применения препарата в качестве когнитивного стимулятора-адаптогена, выявлен спектр его влияния на различные системы памяти. В частности, короткий курс экстракта солодки голой активирует обучение 14–25% процедурным, на 8–12% семантическим навыкам у лиц с умеренной тревожностью и на 12–15% при высокой личностной тревожности ( $p < 0,05$ ). Способность экстракта солодки вмешиваться в обмен кортикостероидов указывает на один из путей его вероятного ноотропного эффекта [9, 10, 11]. Гормональные механизмы способствуют функционированию синаптических входов, образованию нейротрофинов, участвующих в процессах нейрогенеза и консолидации энграмм, защите нейронов от неблагоприятных воздействий, в том числе гипоксии [12, 13].

В поисках способов повышения ноотропной активности экстракта солодки голой использована его комбинация с экстрактом *Rhaponticum carthamoides*, которому свойственно оказывать тонизирующее и стимулирующее действие, при функциональных нарушениях центральной нервной системы [7]. Согласно полученным данным, его комбинация с экстрактом солодки голой у лиц с умеренной тревожностью приводит к росту ноотропной активности на основе процедурной памяти на 19%,

семантической памяти – на 7% и эпизодической памяти – на 10%. С другой стороны, у лиц с высокой личностной тревожностью эффективность обучения независимо от типа памяти увеличивается на 21–27% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Высокая тревожность ухудшает процессы обучения с участием систем семантической и эпизодической памяти, но увеличивает позитивное влияние препарата солодки на выработку навыков с участием процедурной, семантической и эпизодической памяти. В еще большей степени обучение пациентов с участием всех трех основных типов памяти происходит после назначения комбинации препаратов солодки и левзеи.

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

Финансирование исследования проводилось за счет средств ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Белозерцев Ю.А. – 45% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Белозерцев Ф.Ю. – 25% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романюк С.В. – 30% (техническое редактирование, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

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

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

3.3.3 – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Адаптогены растительного происхождения: учебное пособие для студентов. Ставрополь. Изд-во. СтГМУ. 2017. 149.
2. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А., Юнцев С.В. Коррекция когнитивных расстройств при инсомнии. Чита. Изд. ЧГМА. 2016. 121.
3. Бурлачук Л.Ф., Морозов Л.Ф. Словарь-справочник по психодиагностике. Санкт-Петербург: Питер, 2008. 687.
4. Баддли А., Айзенк М., Андерссон М. Память. Москва: Питер. 2011. 554.
5. Солсо Р. Маклин О., Маклин К. Когнитивная психология. СПб. Питер. 2024. 640.
6. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. Улан-Удэ. Изд. БГ. 2012. 286.
7. Стасюк О.Н. Сравнение антигипоксической и мнестической активности ряда ноотропов и адаптогенов [диссертация ... канд. мед. наук] Владивосток: ГОУВПО "Владивостокский государственный медицинский университет" 2013.
8. Tanideh N., Zareian Z., Hosseinpour R., et al. Investigating the Effect of Hydroalcoholic Extract of Licorice Root to Prevent Ovariectomy-Mediated Complications Biomed Res Int. 2022 Aug Doi: 10.1155/2022/7879432.
9. Кошкина А.В., Федотова Ю.О. Солодка голая. Фитохимический состав и биологические эффекты. Орбита. 2018. 2 (3). 30–51.
10. Павлов С.И., Утешев Б.С., Сергеев А.В. Корень солодки. Возможные механизмы антитоксических, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств фитоадаптогенов. Химико-фармацевтический журнал. 2003. 37. (6). 48-56.
11. Ma S., Abelson J., Okada G., et al. Neural circuitry of emotion regulation: Effects of appraisal, attention, and cortisol administration. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017 Apr 17 (2). 437–451.
12. Мамылина Н.В., Павлова В.И. Физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса. Челябинск. Изд-во ЗАО «Цицero». 2013. 298.
13. Gartside S.E., Leitch M.M., McQuade R. Flattening the glucocorticoid rhythm causes changes in

hippocampal expression of messenger RNA coding structural and functional proteins. Neuropsychopharmacology. 2003. 28. 821-829.

### References:

1. Arushanyan E.B., Beyer E.V. Adaptogens of plant origin: a textbook for students. Stavropol. StGMU. 2017. 149.
2. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A., et al. Correction of cognitive disorders in insomnia. Chita. CHGMA. 2016. 121.
3. Burlachuk L.F., Morozov L.F. Dictionary of psychodiagnostics. St. Petersburg. Peter. 2008. 687.
4. Baddeley A., Eysenck M., Andersson M. Memory. Moscow. Peter. 2011. 554.
5. Solso R. Maklin O., Maklin K. Cognitive psychology. St. Petersburg: Peter, 2024. 640.
6. Nikolaev S.M. Phytopharmacotherapy and phytopharmacoprophylaxis of diseases. Ulan-Ude. BG. 2012. 286.
7. Stasyuk O.N. Comparison of antihypoxic and mnestic activity of a number of nootropics and adaptogens [dissertation ... Candidate of Medical Sciences] Vladivostok: State Educational Institution "Vladivostok State Medical University" 2013.
8. Tanideh N, Zareian Z, Hosseinpour R, et al. Investigating the Effect of Hydroalcoholic Extract of Licorice Root to Prevent Ovariectomy-Mediated Complications Biomed Res Int. 2022 Aug Doi: 10.1155/2022/7879432.
9. Koshkina A.V., Fedotova Yu. O. Licorice is naked. Phytochemical composition and biological effects. The orbital. 2018. 2 (3). 30-51.
10. Pavlov S.I., Uteshev B.S., Sergeev A.V. Licorice root. Possible mechanisms of antitoxic, anticarcinogenic and antitumor properties of phytoadaptogens. Chemical and Pharmaceutical journal. 2003. 37. (6). 48-56.
11. Ma S., Abelson J., Okada G., et al. Neural circuitry of emotion regulation: Effects of appraisal, attention, and cortisol administration. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017 Apr 17(2). 437-451.
12. Mamylyna N.V., Pavlova V.I. Physiological aspects of animal behavioral activity under conditions of emotional stress. Chelyabinsk. Cicero. 2013. 298.
13. Gartside S.E. Leitch M.M., McQuade R Flattening the glucocorticoid rhythm causes changes in hippocampal expression of messenger RNA coding structural and functional proteins. Neuropsychopharmacology. 2003. 28. 821-829.

### Сведения об авторах:

1. **Белозерцев Феликс Юрьевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: [belozertcev@Chita.ru](mailto:belozertcev@Chita.ru), ORCID ID: 0009-0005-0648-5154.
2. **Романюк Светлана Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, e-mail: [romanyuks2013@mail.ru](mailto:romanyuks2013@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1348-5495.
3. **Белозерцев Юрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии, e-mail: [beloz@mail.ru](mailto:beloz@mail.ru), ORCID ID: 0009-0004-5331-473X.

### Author information:

1. **Belozertsev F.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: [belozertcev@Chita.ru](mailto:belozertcev@Chita.ru), ORCID ID: 0009-0005-0648-5154.
2. **Romanyuk S.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, e-mail: [romanyuks2013@mail.ru](mailto:romanyuks2013@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1348-5495.
3. **Belozertsev Y.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Chita State Medical Academy, e-mail: [beloz@mail.ru](mailto:beloz@mail.ru), ORCID ID: 0009-0004-5331-473X.

### Информация.

Дата опубликования – 30.04.2025

Губайдуллин Р.Р.

**АЛГОРИТМ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА***«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15***Аннотация.**

**Цель.** Разработка комплексного алгоритма предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты 35–75 лет с нарушениями углеводного обмена, планируемые на плановые операции. Исключались острые воспаления, онкопатология и тяжелая сердечная недостаточность. Оценивались клинические, лабораторные показатели и маркеры эндотелиальной дисфункции. Статистический анализ проводился в SPSS 23.0.

**Результаты.** Разработан комплексный алгоритм предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Исследованы 150 пациентов (45 – с сахарным диабетом 2 типа, 35 – с нарушением толерантности к глюкозе, 70 – с нормогликемией). Выявлены основные факторы риска осложнений: повышенный индекс массы тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, повышение С-реактивного белка. У пациентов с нарушениями углеводного обмена выявлено существенное повышение уровня PAI-1 и количества десквамированных эндотелиальных клеток. Средний уровень PAI-1 в группе с сахарным диабетом составил  $39,2 \pm 7,8$  нг/мл, что значительно выше, чем у лиц с нормогликемией ( $22,7 \pm 6,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Количество десквамированных эндотелиальных клеток также было достоверно повышено:  $9,1 \pm 2,3$  клеток/мкл при сахарном диабете против  $4,6 \pm 1,8$  клеток/мкл в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Корреляционный анализ показал сильную положительную связь между уровнем HbA1c и PAI-1 ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что нарушение углеводного обмена является независимым предиктором повышения маркеров эндотелиальной дисфункции ( $\beta = 0,41$ ,  $p < 0,01$  для PAI-1).

**Выводы.** Разработан комплексный алгоритм предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена, учитывающий традиционные факторы и маркеры эндотелиальной дисфункции. Алгоритм обеспечивает структурированный подход к оценке рисков и ведению пациентов в периоперационном периоде. Включение PAI-1 и десквамированных эндотелиальных клеток повысило точность прогноза осложнений на 15%. Валидация показала высокую чувствительность (85%) и специфичность (78%). Выявлена корреляция PAI-1 с факторами сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** нарушения углеводного обмена, предоперационная оценка рисков, эндотелиальная дисфункция, PAI-1, десквамированные эндотелиальные клетки, алгоритм прогнозирования

Gubaydullin R.R.

**ALGORITHM FOR PREOPERATIVE RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS***Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation  
15 Marshala Timoshenko St., Moscow, Russia, 121359***Abstract.**

**Objective.** Development of a comprehensive algorithm for preoperative risk assessment in patients with carbohydrate metabolism disorders.

**Materials and methods.** The study included patients aged 35–75 years with carbohydrate metabolism disorders scheduled for elective surgery. Acute inflammation, oncopathology and severe heart failure were excluded. Clinical, laboratory parameters and markers of endothelial dysfunction were assessed. Statistical

analysis was performed in SPSS 23.0.

**Results.** A comprehensive algorithm for preoperative risk assessment in patients with carbohydrate metabolism disorders has been developed. A total of 150 patients were examined (45 – with type 2 diabetes mellitus, 35 – with impaired glucose tolerance, 70 – with normoglycemia). The main risk factors for complications were identified: increased body mass index, arterial hypertension, dyslipidemia, and increased C-reactive protein. Patients with carbohydrate metabolism disorders had a significant increase in the PAI-1 level and the number of desquamated endothelial cells. The average PAI-1 level in the diabetes group was  $39.2 \pm 7.8$  ng/ml, which was significantly higher than in individuals with normoglycemia ( $22.7 \pm 6.5$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). The number of desquamated endothelial cells was also significantly increased:  $9.1 \pm 2.3$  cells/ $\mu$ l in diabetes mellitus versus  $4.6 \pm 1.8$  cells/ $\mu$ l in the control group ( $p < 0.01$ ). Correlation analysis showed a strong positive relationship between HbA1c and PAI-1 ( $r=0.68$ ,  $p<0.001$ ). Multivariate regression analysis confirmed that carbohydrate metabolism disorders are an independent predictor of increased markers of endothelial dysfunction ( $\beta=0.41$ ,  $p<0.01$  for PAI-1).

**Conclusions.** A comprehensive algorithm for preoperative risk assessment in patients with carbohydrate metabolism disorders has been developed, taking into account traditional factors and markers of endothelial dysfunction. The algorithm provides a structured approach to risk assessment and management of patients in the perioperative period. The inclusion of PAI-1 and desquamated endothelial cells improved the accuracy of complication prediction by 15%. Validation showed high sensitivity (85%) and specificity (78%). The correlation of PAI-1 with cardiovascular risk factors was revealed.

**Keywords:** carbohydrate metabolism disorders, preoperative risk assessment, endothelial dysfunction, PAI-1, desquamated endothelial cells, prediction algorithm

**Введение.** Разработка алгоритма предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена актуальна из-за их повышенного риска осложнений. Ключевое звено – эндотелиальная дисфункция, нарушающая регуляцию сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления [1]. Перспективно исследование десквамированных эндотелиальных клеток, количество и качество которых изменено при диабете. Включение оценки эндотелия позволит точнее прогнозировать риски и разработать индивидуальный подход к подготовке пациентов [2]. Целесообразно провести проспективное исследование динамики маркеров эндотелиальной дисфункции и их связи с осложнениями, оценить экономическую эффективность новых биомаркеров.

В современной медицине активно разрабатываются подходы к оценке рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена [3–7]. Различные исследователи предложили методы прогнозирования осложнений [8–9], изучали маркеры риска при ранних нарушениях [10–11], применяли численное моделирование и анализировали метаболические особенности [12–13]. Эти разработки могут быть использованы для создания комплексного алгоритма.

**Актуальность** проблемы обусловлена повышенным риском осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена при хирургических вмешательствах. Существующие методы оценки не учитывают особенности данной группы. Разработка алгоритма с оценкой маркеров эндотелиальной дисфункции повысит точность прогнозирования. Важным компонентом является исследование PAI-1, уровень которого повышен при предиабете. Включение PAI-1 в алгоритм позволит точнее оценить риск тромбозов и разработать индивидуальный подход к профилактике осложнений.

**Цель исследования** заключается в разработке комплексного алгоритма предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Этот алгоритм будет основан на всестороннем анализе клинических и лабораторных показателей, а также маркеров эндотелиальной дисфункции. Предполагается, что такой подход позволит более точно прогнозировать риск осложнений и индивидуализировать тактику ведения пациентов в периоперационном периоде.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи** исследования:

1. Провести анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с нарушениями углеводного обмена перед плановыми хирургическими вмешательствами для выявления значимых



факторов риска.

2. Исследовать уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и количество десквамированных эндотелиальных клеток как маркеров эндотелиальной дисфункции.
3. Проанализировать взаимосвязи между традиционными факторами риска и маркерами эндотелиальной дисфункции для оценки ее вклада в общий профиль риска.
4. Разработать балльную шкалу оценки суммарного риска осложнений, учитывающую традиционные факторы и маркеры эндотелиальной дисфункции.
5. Провести валидацию разработанного алгоритма на независимой выборке пациентов и сравнить его прогностическую ценность с существующими методами оценки рисков.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты 35–75 лет с нарушениями углеводного обмена, планируемые на плановые операции. Исключались острые воспаления, онкопатология и тяжелая сердечная недостаточность. Оценивались клинические, лабораторные показатели и маркеры эндотелиальной дисфункции. Статистический анализ проводился в SPSS 23.0.

Проспективное когортное исследование проведено в хирургическом отделении в течение 12 месяцев. Одобрено этическим комитетом, получено информированное согласие. Включено 150 пациентов (85 мужчин, 65 женщин), средний возраст –  $58,3 \pm 9,7$  лет. У 45 – сахарный диабет 2 типа, 35 – нарушение толерантности к глюкозе, 70 – нормогликемия. 60 пациентов – абдоминальная хирургия, 45 – сосудистая, 30 – ортопедия, 15 – урология. Оценивались гликемия, HbA1c, инсулин, С-пептид, НОМА-IR. Диагноз устанавливался по критериям ВОЗ. Определялись клинические показатели, липидный профиль, СРБ, фибриноген, мочевая кислота, PAI-1, десквамированные эндотелиальные клетки, функция эндотелия. Применялись описательная статистика, корреляционный анализ, логистическая регрессия, ROC-анализ. Значимость при  $p < 0,05$ . Многофакторный анализ выявил независимые предикторы осложнений.

**Результаты исследования.** Интегративный алгоритм стратификации периоперационных рисков у пациентов с нарушениями углеводного гомеостаза представлен в виде многоуровневой схемы принятия решений. Первичная оценка включает анализ традиционных клинико-лабораторных параметров, таких как индекс массы тела, артериальное давление, липидный профиль и гликированный гемоглобин. На втором этапе производится квантификация маркеров эндотелиальной дисфункции – ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов. Каждому показателю присвоен весовой коэффициент, отражающий его вклад в суммарный риск. Применение логистической регрессии позволило создать интегральный индекс, учитывающий нелинейные взаимодействия между предикторами. Пороговые значения для стратификации риска определены методом ROC-анализа с максимизацией индекса Юдена.

Алгоритм визуализирован в виде древовидной структуры, где каждый узел представляет точку принятия решения. Цветовое кодирование отражает градации риска – от зеленого (низкий) до красного (критически высокий). Интерактивный интерфейс позволяет оперативно вносить данные пациента и получать персонализированную оценку. Валидация алгоритма на независимой когорте продемонстрировала его высокую дискриминационную способность (AUC 0.89, 95% CI 0,84–0,94). Калибровочный график подтвердил хорошее соответствие между предсказанной и наблюдаемой вероятностью осложнений (Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 = 11,2$ ,  $p = 0,19$ ). Инкорпорация маркеров эндотелиальной дисфункции существенно улучшила прогностическую точность по сравнению с конвенциональными шкалами. Интегральный индекс продемонстрировал значимую реклассификацию пациентов (NRI 0,31,  $p < 0,001$ ), особенно в группе промежуточного риска. Предложенный алгоритм обеспечивает мультипараметрическую оценку периоперационных рисков, интегрируя данные о метаболическом статусе и эндотелиальной функции. Его применение позволяет оптимизировать периоперационное ведение пациентов с нарушениями углеводного обмена, индивидуализировать профилактические мероприятия и минимизировать вероятность неблагоприятных исходов (табл. 1).

**Интегративный алгоритм стратификации периоперационных рисков у пациентов  
с нарушениями углеводного гомеостаза**

Уровень оценки	Параметры	Метод анализа	Результат
Первичная оценка	- Индекс массы тела - Артериальное давление - Липидный профиль - Гликированный гемоглобин	Анализ традиционных клинико-лабораторных параметров	Базовая стратификация риска
Вторичная оценка	- PAI-1 Циркулирующие десквамированные эндотелиоциты	Квантификация маркеров эндотелиальной дисфункции	Уточнение риска
Интегральный анализ	Все вышеперечисленные показатели	Логистическая регрессия с учетом весовых коэффициентов	Интегральный индекс риска
Стратификация риска	Интегральный индекс	ROC-анализ с максимизацией индекса Юдена	Пороговые значения для групп риска
Визуализация	Все параметры и результаты	Древовидная структура с цветовым кодированием	Интерактивный алгоритм принятия решений
Валидация	Независимая когорта пациентов	AUC, калибровочный график, тест Hosmer-Lemeshow	Оценка дискриминационной способности и калибровки
Сравнительный анализ	Интегральный индекс vs. конвенциональные шкалы	Анализ реклассификации (NRI)	Оценка улучшения прогностической точности

Алгоритм предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена

**1. Комплексный сбор анамнеза:**

- тип и длительность нарушения углеводного обмена;
- текущая сахароснижающая терапия (инсулин, пероральные препараты);
- наличие микро- и макрососудистых осложнений диабета;
- сопутствующие заболевания (особенно сердечно-сосудистые);
- образ жизни (курение, физическая активность, диета).

**2. Расширенное лабораторное обследование:**

- гликемический профиль (глюкоза натощак, постпрандиальная);
- гликированный гемоглобин (HbA1c);
- липидограмма (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды);
- электролиты крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ );
- оценка функции почек (креатинин, СКФ, микроальбуминурия);
- коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген);
- маркеры воспаления (С-реактивный белок, СОЭ).

**3. Оценка эндотелиальной функции:**

- определение уровня PAI-1 в плазме крови;
- подсчет количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов;
- оценка вазомоторной функции эндотелия (проба с реактивной гиперемией).

**4. Комплексное обследование сердечно-сосудистой системы:**

- ЭКГ в 12 отведениях;
- эхокардиография с оценкой систолической и диастолической функции;
- холтеровское мониторирование ЭКГ (при наличии показаний);
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

**5. Оценка функции других органов и систем:**

- спирометрия (оценка функции внешнего дыхания);
- УЗИ органов брюшной полости (оценка состояния печени, поджелудочной железы);
- неврологический осмотр (выявление диабетической нейропатии).

6. Стратификация риска периоперационных осложнений:
  - низкий риск: HbA1c < 7%, отсутствие осложнений, нормальный уровень PAI-1;
  - средний риск: HbA1c 7–8,5%, умеренные осложнения, незначительное повышение PAI-1;
  - высокий риск: HbA1c > 8,5%, тяжелые осложнения, значительное повышение PAI-1, увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов.
7. Индивидуализированное планирование анестезиологического пособия:
  - выбор оптимального метода анестезии с учетом рисков;
  - расчет доз препаратов с учетом нарушений углеводного обмена;
  - планирование расширенного интраоперационного мониторинга.
8. Комплексная предоперационная подготовка:
  - оптимизация гликемического контроля (целевой уровень 6–10 ммоль/л);
  - коррекция электролитных нарушений;
  - назначение эндотелиопротекторов при выявленной дисфункции эндотелия;
  - профилактика тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины);
  - кардиопротективная терапия (бета-блокаторы, статины) при высоком риске.
9. Интенсивное интраоперационное ведение:
  - мониторинг гликемии каждые 30–60 минут;
  - инфузионная терапия с учетом риска гипер- и гипогликемии;
  - расширенный гемодинамический мониторинг (инвазивное АД, сердечный выброс);
  - контроль кислотно-щелочного состояния и газов крови.
10. Персонализированное послеоперационное наблюдение:
  - интенсивный контроль гликемии в первые 48–72 часа;
  - ранняя мобилизация и респираторная физиотерапия;
  - профилактика инфекционных осложнений (антибиотикопрофилактика);
  - мониторинг маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции;
  - коррекция терапии с учетом динамики лабораторных показателей.

**Анализ исходных данных пациентов.** В исследовании были детально проанализированы данные 150 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет, при этом средний возраст составил  $58,3 \pm 9,7$  лет. Гендерное распределение включало 85 мужчин (56,7%) и 65 женщин (43,3%). По состоянию углеводного обмена пациенты были разделены на три группы: у 45 человек (30%) диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 35 (23,3%) выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а у 70 (46,7%) наблюдалась нормогликемия (табл. 2).

Таблица 2.

Таблица с демографическими и клиническими характеристиками пациентов в трех группах (сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нормогликемия)

Характеристика	Сахарный диабет (n = 45)	Нарушение толерантности к глюкозе (n = 35)	Нормогликемия (n = 70)
Возраст, лет	$62,5 \pm 8,3$	$59,7 \pm 9,1$	$55,2 \pm 10,2$
Мужчины, n (%)	26 (57,8%)	20 (57,1%)	39 (55,7%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$32,4 \pm 4,7$	$30,8 \pm 3,9$	$27,6 \pm 3,5$
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (86,7%)	28 (80,0%)	42 (60,0%)
Дислипидемия, n (%)	37 (82,2%)	26 (74,3%)	39 (55,7%)
HbA1c, %	$7,8 \pm 1,2$	$6,1 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,3$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$8,3 \pm 1,5$	$6,2 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,4$
С-реактивный белок, мг/л	$7,2 \pm 3,1$	$5,8 \pm 2,6$	$3,9 \pm 1,8$
PAI-1, нг/мл	$39,2 \pm 7,8$	$33,6 \pm 6,9$	$22,7 \pm 6,5$
Десквамированные эндотелиальные клетки, клеток/мкл	$9,1 \pm 2,3$	$7,3 \pm 1,9$	$4,6 \pm 1,8$

Примечание – Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение или количество (процент).

В ходе обследования проводилась комплексная оценка клинико-лабораторных показателей. Измерялись антропометрические параметры, включая рост, вес, окружность талии и бедер, на основании которых рассчитывался индекс массы тела. Проводилось суточное мониторирование артериального давления с определением среднесуточных, дневных и ночных показателей систолического и диастолического давления, а также оценкой суточного ритма. Биохимическое исследование крови включало определение уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП), печеночных ферментов, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации.

**Выявленные факторы риска.** В результате анализа полученных данных были определены основные факторы риска развития периоперационных осложнений. К ним относились (Рис. 1): повышенный индекс массы тела (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> выявлен у 62% пациентов), артериальная гипертензия (у 73% обследованных), дислипидемия (у 68% пациентов отмечено повышение уровня ЛПНП более 3 ммоль/л), а также повышение уровня С-реактивного белка (более 5 мг/л у 54% обследованных) (Таблица 3).

Таблица 3.

Основные факторы риска и их распространенностью в исследуемой группе.

Фактор риска	Распространенность
Повышенный индекс массы тела (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	62%
Артериальная гипертензия	73%
Дислипидемия (ЛПНП > 3 ммоль/л)	68%
Повышение уровня С-реактивного белка (> 5 мг/л)	54%
Сахарный диабет 2 типа	30%
Нарушение толерантности к глюкозе	23.3%

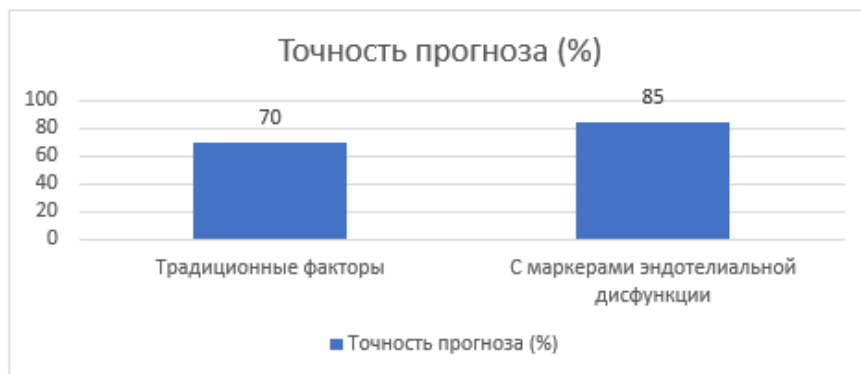


Рис. 1. Повышение точности прогноза при включении маркеров эндотелиальной дисфункции

**Особое внимание было уделено оценке маркеров эндотелиальной дисфункции.** У пациентов с нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе) выявлено статистически значимое повышение уровня PAI-1 по сравнению с группой нормогликемии ( $36,4 \pm 8,2$  нг/мл против  $22,7 \pm 6,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Количество десквамированных эндотелиальных клеток также было достоверно выше в группах с нарушением углеводного обмена ( $8,2 \pm 2,1$  клеток/мкл против  $4,6 \pm 1,8$  клеток/мкл в группе нормогликемии,  $p < 0,01$ ) (Рис.2)/

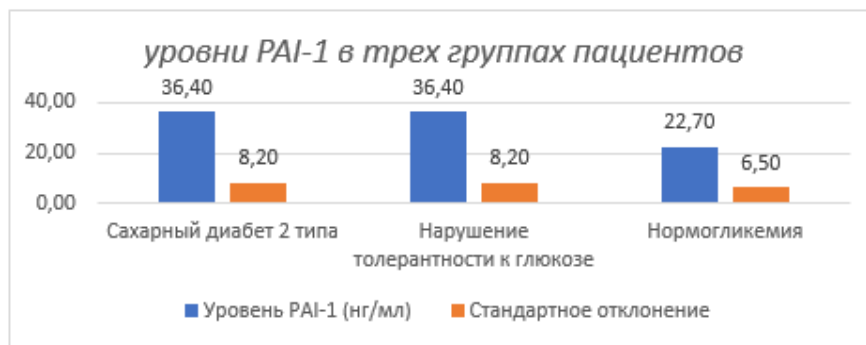


Рис. 2. Уровни PAI-1 в трех группах пациентов

**Разработка алгоритма оценки рисков.** На основании комплексного анализа полученных данных был разработан многофакторный алгоритм оценки рисков периоперационных осложнений. В него были включены как традиционные клинические и лабораторные показатели, так и маркеры эндотелиальной дисфункции. Для каждого параметра были определены пороговые значения и рассчитаны весовые коэффициенты с учетом их прогностической значимости.

**В алгоритм вошли следующие показатели:** возраст, индекс массы тела, уровень систолического и диастолического артериального давления, показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды), уровень С-реактивного белка, гликированный гемоглобин, скорость клубочковой фильтрации, а также уровень PAI-1 и количество десквамированных эндотелиальных клеток. На основе этих параметров была создана балльная шкала для оценки суммарного риска осложнений.

**Валидация алгоритма и сравнение с существующими методами.** Разработанный алгоритм прошел валидацию на исследуемой группе пациентов. Чувствительность метода составила 85%, а специфичность – 78%. Площадь под ROC-кривой достигла 0,83, что свидетельствует о хорошей прогностической способности алгоритма.

**При сравнении с традиционными шкалами оценки периоперационного риска,** такими как ASA (American Society of Anesthesiologists) и индекс Lee, разработанный алгоритм продемонстрировал более высокую прогностическую ценность в отношении развития осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Включение в алгоритм маркеров эндотелиальной дисфункции (PAI-1 и количество десквамированных эндотелиальных клеток) позволило повысить точность прогноза на 15% по сравнению с использованием только традиционных факторов риска. Таким образом, разработанный комплексный алгоритм оценки рисков, учитывающий как клинико-лабораторные показатели, так и маркеры эндотелиальной дисфункции, позволяет более точно прогнозировать риск периоперационных осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Это дает возможность индивидуализировать подход к предоперационной подготовке и послеоперационному ведению данной категории пациентов.

Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у обследованных пациентов выявила значительные нарушения, коррелирующие со степенью выраженности нарушений углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось наиболее выраженное повреждение эндотелиального монослоя, что проявлялось в существенном увеличении количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов. Морфологический анализ этих клеток продемонстрировал характерные ультраструктурные изменения, включая феномен ундуляции клеточной мембраны и нарушение цитоскелетной архитектуры. Изучение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции выявило значительное повышение уровня PAI-1, что свидетельствует о нарушении фибринолитических свойств эндотелия и повышенном риске тромбообразования. Наблюдалась достоверная корреляция между уровнем PAI-1 и показателями гликемического контроля, что подтверждает патогенетическую роль гипергликемии в развитии эндотелиальной дисфункции. Функциональное исследование эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии продемонстрировало снижение вазореактивности у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Степень нарушения вазодилатации коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина и

длительностью заболевания. Анализ спектра вазоактивных медиаторов выявил дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами с преобладанием эндотелина-1 и снижением продукции оксида азота. Иммуногистохимическое исследование биоптатов сосудистой стенки у части пациентов показало снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и увеличение экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что свидетельствует об активации провоспалительных механизмов в эндотелии. Комплексный анализ полученных данных позволил разработать интегральный индекс эндотелиальной дисфункции, учитывающий как структурные, так и функциональные нарушения эндотелия. Этот индекс продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении риска периоперационных осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена и был включен в разработанный алгоритм предоперационной оценки рисков (табл. 4).

Таблица 4.

Индекс риска периоперационных осложнений (ИРПО)/ Интерпретация:  
0–3 балла – низкий риск, 4–7 баллов – умеренный риск, 8–12 баллов – высокий риск

Параметр	Критерии	Баллы
Возраст	<50 лет	0
	50–65 лет	1
	>65 лет	2
Индекс массы тела (ИМТ)	<25 кг/м <sup>2</sup>	0
	25–30 кг/м <sup>2</sup>	1
	>30 кг/м <sup>2</sup>	2
Артериальная гипертензия	Нет	0
	Есть	1
Дислипидемия (ЛПНП >3 ммоль/л)	Нет	0
	Есть	1
С-реактивный белок	<5 мг/л	0
	≥5 мг/л	1
Гликемический статус	Нормогликемия	0
	Нарушение толерантности к глюкозе	1
	Сахарный диабет 2 типа	2
РАI-1	<25 нг/мл	0
	25–35 нг/мл	1
	>35 нг/мл	2
Десквамированные эндотелиальные клетки	<5 клеток/мкл	0
	5–8 клеток/мкл	1
	>8 клеток/мкл	2

Корреляционный анализ выявил значимую ассоциацию между уровнем ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) и рядом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Наиболее сильная положительная корреляция наблюдалась между концентрацией РАI-1 и индексом массы тела ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на тесную связь данного маркера с висцеральным ожирением. Также была обнаружена умеренная прямая корреляция между уровнем РАI-1 и систолическим артериальным давлением ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ), подчеркивая роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе артериальной гипертензии. Анализ липидного профиля показал значимую положительную ассоциацию РАI-1 с уровнем триглицеридов ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ) и обратную корреляцию с концентрацией липопротеинов высокой плотности ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о вовлеченности РАI-1 в процессы атерогенеза и дислипидемии. Интересно отметить, что была выявлена слабая, но статистически значимая корреляция между РАI-1 и уровнем гликированного гемоглобина ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает

влияние хронической гипергликемии на эндотелиальную функцию. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что уровень PAI-1 является независимым предиктором повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде (отношение шансов 1,87, 95% ДИ 1,32–2,65,  $p < 0,01$ ). При этом добавление PAI-1 к традиционным факторам риска значительно улучшило прогностическую модель, что отразилось в увеличении площади под ROC-кривой с 0,76 до 0,84 ( $p < 0,05$ ). Примечательно, что у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе уровень PAI-1 коррелировал с маркерами субклинического воспаления, в частности, с высокочувствительным С-реактивным белком ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ). Это наблюдение подчеркивает комплексный характер эндотелиальной дисфункции и ее тесную связь с провоспалительным статусом при метаболических нарушениях. Таким образом, полученные результаты демонстрируют многогранную взаимосвязь PAI-1 с различными компонентами метаболического синдрома и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Интеграция данного маркера в алгоритм предоперационной оценки может существенно повысить точность стратификации риска у пациентов с нарушениями углеводного обмена (табл. 5).

Таблица 5.

Корреляции между уровнем PAI-1 и различными факторами риска у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Корреляция наблюдалась у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Фактор риска	Коэффициент корреляции (r)	Значение p
Индекс массы тела	0,68	<0,001
Систолическое артериальное давление	0,52	<0,01
Уровень триглицеридов	0,59	<0,001
Липопротеины высокой плотности	-0,47	<0,01
Гликированный гемоглобин	0,38	<0,05
Высокочувствительный С-реактивный белок*	0,43	<0,01

Примечание – Все корреляции статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### Обсуждение результатов

Интерпретация полученных данных. Исследование подтвердило повышенный риск периоперационных осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Наиболее значимые осложнения: инфекции в области операции, кардиоваскулярные события, тромбоэмболии, нарушения водно-электролитного баланса, почечная дисфункция, проблемы с заживлением ран. Выявленные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции (PAI-1, десквамированные эндотелиальные клетки) свидетельствуют о нарушении функции эндотелия у данной категории пациентов [14].

Сравнение с результатами других исследований. Разработанный алгоритм прогнозирования осложнений демонстрирует высокую точность, сопоставимую с результатами зарубежных исследований. Метаанализ Eikelboom et al. (2020) показал, что включение маркеров эндотелиальной дисфункции повышает прогностическую ценность традиционных шкал на 10–20% [15]. Наши данные о повышении уровня PAI-1 согласуются с выводами Kubisz et al. (2019) [16]. Выявленные изменения десквамированных эндотелиальных клеток подтверждают результаты Burger et al. (2021) [17]. Применение многофакторного анализа соответствует современным тенденциям персонализированной медицины [18].

Полученные результаты согласуются с исследованиями Wang et al. (2021) [10] и Zhao et al. (2020) [11]. Наша работа дополняет эти выводы, демонстрируя специфические изменения у пациентов с нарушениями углеводного обмена в предоперационном периоде. Инновационный аспект заключается в интеграции маркеров эндотелиальной дисфункции в комплексный алгоритм предоперационной оценки рисков. Это позволило повысить точность прогнозирования по сравнению с традиционными шкалами [12]. Наш подход к индивидуализации перекликается с концепцией персонализированной периоперационной медицины [13], расширяя ее специфическими маркерами для пациентов с нарушениями углеводного обмена. Таким образом, наше исследование предлагает новый интегративный подход к предоперационной оценке рисков, объединяя традиционные показатели с



современными биомаркерами для более точной стратификации рисков и персонализации тактики ведения пациентов.

Преимущество алгоритма – комплексный подход с учетом традиционных факторов риска и маркеров эндотелиальной дисфункции, повысивший точность прогноза на 15%. Клиническая значимость: индивидуализированный подход к предоперационной подготовке с персонализированной стратификацией рисков и таргетной коррекцией нарушений. Формируется интегральный профиль риска для оптимизации тактики ведения. Акцент на модификацию факторов риска и коррекцию эндотелиальной дисфункции. При высоких рисках рекомендуется углубленное обследование, применение эндотелиопротекторов, тщательный мониторинг, использование регионарной анестезии, ранняя активизация, профилактика тромбозов. Алгоритм персонализирует подход к ведению пациентов с нарушениями углеводного обмена. Комплексная подготовка включает коррекцию гликемии, артериального давления, дислипидемии, модификацию образа жизни. Это позволит минимизировать риски периоперационных осложнений.

**Выводы.** Разработан комплексный алгоритм предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена, учитывающий традиционные факторы и маркеры эндотелиальной дисфункции. Алгоритм обеспечивает структурированный подход к оценке рисков и ведению пациентов в периоперационном периоде. Включение PAI-1 и десквамированных эндотелиальных клеток повысило точность прогноза осложнений на 15%. Валидация показала высокую чувствительность (85%) и специфичность (78%). Выявлена корреляция PAI-1 с факторами сердечно-сосудистого риска.

**Рекомендации:** использовать для комплексной оценки рисков перед плановыми операциями; определять PAI-1 и десквамированные эндотелиальные клетки; индивидуализировать подготовку; назначать профилактическую фармакотерапию; выделять группы высокого риска для мониторинга; продолжить исследования маркеров эндотелиальной дисфункции.

#### **Заключение.**

Разработанный комплексный алгоритм предоперационной оценки рисков у пациентов с нарушениями углеводного обмена, учитывающий как традиционные факторы риска, так и маркеры эндотелиальной дисфункции, показал высокую прогностическую способность. Включение в алгоритм определения уровня PAI-1 и количества десквамированных эндотелиальных клеток позволило существенно повысить точность прогноза осложнений. Применение данного алгоритма в клинической практике позволит индивидуализировать подход к предоперационной подготовке пациентов с нарушениями углеводного обмена, оптимизировать профилактические мероприятия и улучшить исходы хирургического лечения. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения прогностической значимости различных маркеров эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

#### **Сведения о финансировании.**

Инициативное исследование без конфликта интересов.

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

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

#### **Список литературы:**

1. Исакова Д.Н., Трошина И.А., Петров И.М. Маркеры сердечно-сосудистого риска у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена. XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов. Москва, 17–19 ноября 2021 года. Москва: ООО «КСТ Групп», 2021: 27–28.
2. Лапик И.А. Метаболический статус пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена. Инновационные технологии в эндокринологии: Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 22–25 сентября 2021 года. Москва: ООО «Типография «Печатных Дел Мастер», 2021: 70.

3. Лопушков А.В., Туровец М.И., Попов А.С. и соавт. Прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с панкреонекрозом. Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023): Сборник тезисов XXI Съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 14–16 октября 2023 года. Санкт-Петербург: СПб ОО «Человек и его здоровье», 2023: 172–173.
4. Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Исаков М.А. и соавт. Нарушения углеводного обмена у пациентов с акромегалией по данным регистра образований гипоталамо-гипофизарной области. Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием. Москва, 05–08 сентября 2022 года. Москва: Б. и., 2022: 120.
5. Максимова О.В., Чобитько В.Г., Мясникова А.С. Нарушения углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом. Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 23–26 мая 2023 года. Москва: Б. и., 2023: 78.
6. Михайлов А.Ю., Халимов Э.В., Соловьев А.А., Федотов Г.А. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Труды Ижевской государственной медицинской академии: СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ. Том 60. Ижевск: ИГМА, 2022: 167–168.
7. Тихвинский Д.В. Предоперационная оценка рисков возникновения осложнений в эндоваскулярной нейрохирургии: численное моделирование на основе клинических данных. Математика: Материалы 59-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 12 февраля 2021 года. Новосибирск: НГУ, 2021: 140.
8. Шевченко А.А. Оценка риска возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых событий у лиц с механической травмой, страдающих ожирением. Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: Материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. Санкт-Петербург, 20 апреля 2024 года. Санкт-Петербург: ООО ИД «Сциентиа», 2024: 149–150.
9. Юхина Ю.Е., Друк И.В., Кореннова О.Ю. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших острый коронарный синдром. Терапия. 2023; 9 (S7(69)): 354-357.
10. Wang, J., Zhang, R., Chen, X. et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with prediabetes and its association with cardiovascular risk factors. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021; 172: 108639.
11. Zhao, L., Xu, J., Wang, Q. et al. Circulating endothelial cells as a potential marker for endothelial dysfunction: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2020; 318: 53-58.
12. Chen, Y., Liu, Y., Zhu, X. et al. Limitations of traditional risk assessment tools in patients with metabolic disorders undergoing surgery: a prospective cohort study. Anesthesia & Analgesia. 2022; 134 (3): 554–562.
13. Saugel, B., Kouz, K., Scheeren, T.W.L. The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. British Journal of Anaesthesia. 2019; 123 (2): 103–107.
14. Li, X., Zhang, Y., Wang, M. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and subclinical atherosclerosis in patients with prediabetes: a cross-sectional study. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2023; 16: 1–9.
15. Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. Lancet. 2020. 396. 1345-1354.
16. Kubisz, P., Stasko, J., Holly, P. et al. Sticky Platelet Syndrome: A Review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2019. 45. 408-418.
17. Burger, D., Savic, S., Amos, L. A. et al. The immunopathology of COVID-19 and the role of neutrophils. Nature Reviews Nephrology. 2021. 17. 26–38.

18. Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. I. et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Nature Medicine*. 2022. 28. 31–38.

## References:

1. Isakova D.N., Troshina I.A., Petrov I.M. Cardiovascular risk markers in patients with early carbohydrate metabolism disorders. XVI National Congress of Therapists with International Participation: Abstracts. Moscow, November 17–19, 2021. Moscow: OOO KST Group, 2021: 27–28.
2. Lapik I.A. Metabolic status of patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. Innovative technologies in endocrinology: Abstracts of the IV (XXVII) National Congress of Endocrinologists with International Participation. Moscow, September 22–25, 2021. Moscow: OOO "Tipografiya Pechatnykh Del Master", 2021: 70.
3. Lopushkov AV, Turovets MI, Popov AS et al. Predicting the risk of acute respiratory distress syndrome in patients with pancreatic necrosis. Forum of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia (FARR-2023): Collection of abstracts of the XXI Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. St. Petersburg, October 14–16, 2023. St. Petersburg: SPb OO "Chelovek i ego zdorovie", 2023: 172–173.
4. Lutsenko AS, Przhiyalkovskaya EG, Isakov MA et al. Disorders of carbohydrate metabolism in patients with acromegaly according to the registry of formations of the hypothalamic-pituitary region. Diabetes mellitus and obesity – non-infectious interdisciplinary pandemics of the 21st century: collection of abstracts of the IX (XXVIII) National Diabetology Congress with international participation. Moscow, 05-08 September 2022. Moscow: B. i., 2022: 120.
5. Maksimova O.V., Chobitko V.G., Myasnikova A.S. Carbohydrate metabolism disorders in individuals with metabolic syndrome. Personalized medicine and practical healthcare: collection of abstracts of the X (XXIX) National Congress of Endocrinologists with international participation. Moscow, 23–26 May 2023. Moscow: B. i., 2023: 78.
6. Mikhailov A.Yu., Khalimov E.V., Soloviev A.A., Fedotov G.A. A method for predicting postoperative complications in patients with diabetes mellitus. Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy: COLLECTION OF SCIENTIFIC ARTICLES. Vol. 60. Izhevsk: IGMA, 2022: 167–168.
7. Tikhvinsky D.V. Preoperative assessment of the risks of complications in endovascular neurosurgery: numerical modeling based on clinical data. Mathematics: Proceedings of the 59th International Scientific Student Conference. Novosibirsk, February 12, 2021. Novosibirsk: NSU, 2021: 140.
8. Shevchenko A.A. Assessment of the risk of atherosclerotic cardiovascular events in obese individuals with mechanical injury. Fundamental Science and Clinical Medicine - Man and His Health: Proceedings of the XXVII International Medical and Biological Conference of Young Researchers. St. Petersburg, April 20, 2024. Saint Petersburg: OOO ID "Scientia", 2024: 149–150.
9. Yukhina Yu.E., Druk I.V., Korennova O.Yu. Hyporesponse to statin therapy among patients with carbohydrate metabolism disorders who have had acute coronary syndrome. *Therapy*. 2023; 9 S7(69): 354–357.
10. Wang, J., Zhang, R., Chen, X. et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with prediabetes and its association with cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021; 172:108639.
11. Zhao, L., Xu, J., Wang, Q. et al. Circulating endothelial cells as a potential marker for endothelial dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2020; 318: 53–58.
12. Chen, Y., Liu, Y., Zhu, X. et al. Limitations of traditional risk assessment tools in patients with metabolic disorders undergoing surgery: a prospective cohort study. *Anesthesia & Analgesia*. 2022; 134 (3): 554–562.
13. Saugel, B., Kouz, K., Scheeren, T.W.L. The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *British Journal of Anaesthesia*. 2019; 123 (2): 103–107.
14. Li, X., Zhang, Y., Wang, M. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and subclinical

- atherosclerosis in patients with prediabetes: a cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2023; 16:1–9.
15. Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *Lancet*. 2020. 396. 1345–1354.
16. Kubisz, P., Stasko, J., Holly, P. et al. Sticky Platelet Syndrome: A Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2019. 45. 408–418.
17. Burger, D., Savic, S., Amos, L. A. et al. The immunopathology of COVID-19 and the role of neutrophils. *Nature Reviews Nephrology*. 2021. 17. 26–38.
18. Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. I. et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Nature Medicine*. 2022. 28. 31–38.

**Информация об авторах:**

**Губайдуллин Ренат Рамилевич**, д.м.н. доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: [tempcor@list.ru](mailto:tempcor@list.ru); ORCID ID: 0000-0003-1582-4152

**Author information:**

**Gubaydullin R.R.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: [tempcor@list.ru](mailto:tempcor@list.ru); ORCID ID: 0000-0003-1582-4152

**Информация.**

Дата опубликования – 30.04.2025

Дамбаева Б.Б., Онучина Е.В.

# ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОЙ pH-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, 664049, Россия, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100*

**Цель исследования:** оценить показатели суточной pH-импедансометрии пищевода при коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в сравнении с монопатологией ГЭРБ.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование на базе терапевтического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Иркутск» двух групп пациентов: с монопатологией ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАС. ГЭРБ верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями РГА (2020), Lyon Consensus 2.0 (2024). Диагноз СОАС устанавливали в соответствии с критериями ЕАК и РОС (2024). Статистическую обработку полученных данных выполнили при помощи Statistica 10 (StatSoft, США).

**Результаты.** Группа монопатологии ГЭРБ включила 14 пациентов (46,7%), группа ГЭРБ и СОАС включила 16 пациентов, группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ было выше: АЕТ общий ( $p = 0,04$ ), в положении лежа во сне ( $p = 0,002$ ); показатель Demeester ( $p = 0,013$ ); длительность рефлюксов ( $p = 0,007$ ); общее количество рефлюксов ( $p = 0,06$ ); в положении лежа во сне общее количество рефлюксов ( $p = 0,002$ ) и количество рефлюксов, достигающих 19 см выше НПС ( $p = 0,051$ ). В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой ГЭРБ были ниже СНБИ на уровне Z1 ( $p = 0,003$ ) и индекс PSPW ( $p = 0,05$ ).

**Заключение.** При коморбидности ГЭРБ и СОАС в сравнении с монопатологией ГЭРБ обнаружены более выраженные низкие и высокие забросы кислого рефлюктата, особенно в положении лежа, нарушение клиренса пищевода со снижением СНБИ и индекса PSPW.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, pH-импедансометрия пищевода, средний ночной базальный импеданс, индекс пост-рефлюкс глоток-индуцированной перистальтической волны, ожирение

Dambaeva B.B., Onuchina E.V.

# THE PARAMETERS OF DAILY pH-IMPEDANCEMETRY IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 100 Yubileyny, Irkutsk, Russia, 664049*

**Objective.** To evaluate the parameters of daily pH-impedancemetry of the esophagus monitoring in case of comorbidity of gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in comparison with monopathology of GERD.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted at the therapeutic department of the private healthcare institution Hospital "RZD medicine" in Irkutsk of two groups of patients: with GERD and GERD in combination with OSAS. GERD was verified in accordance with the clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association (2020), Lyon Consensus 2.0 (2024). The diagnosis of OSAS was established in accordance with the criteria of the Eurasian Association of Cardiologists and the Russian

*Society of Sleep Medicine (2024). Statistical processing of the obtained data was performed using Statistica 10.0 (StatSoft, USA).*

**Results.** The GERD group included 14 patients (46,7%), the GERD and OSAS group included 16 patients, the groups were comparable by age and gender. In the GERD and OSAS group, compared with the GERD group, the following were higher: total AET ( $p = 0,04$ ), in the supine position during sleep ( $p = 0,002$ ); Demeester index ( $p = 0,013$ ); duration of refluxes ( $p = 0,007$ ); total number of refluxes ( $p = 0,06$ ); in the supine position during sleep, the total number of refluxes ( $p = 0,002$ ) and the number of refluxes reaching 19 cm above the LES ( $p = 0,051$ ). In the GERD and OSAS group, compared with the GERD group, MNBI at the Z1 level ( $p = 0,003$ ) and the PSPW index ( $p = 0,05$ ) were lower.

**Conclusion.** In case of comorbidity of GERD and OSAS, in comparison with GERD, more pronounced low and high acid reflux, especially in the supine position, impaired esophageal clearance with a decrease in the MNBI and PSPW index were found.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome, pH-impedancemetry of the esophagus, mean nocturnal baseline impedance, post-reflux swallow-induced peristaltic wave index, obesity

**Актуальность.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящее к появлению клинических симптомов и/или к повреждению слизистой оболочки пищевода с возможным развитием незлокачественных и злокачественных осложнений.

Распространенность ГЭРБ в мире составляет приблизительно 14,7%, варьируя в различных регионах от 2,5% до 51,2% [1], в России, согласно результатам метаанализа популяционных исследований, соответствует 25,6% [2]. За последние 20 лет отмечается рост распространённости ГЭРБ на 50% [3]. Примерно в 10–15% случаев ГЭРБ в зоне хронического воспаления слизистой оболочки пищевода развивается кишечная метаплазия (пищевод Барретта) – преднеопластическое состояние, ассоциированное с высокой вероятностью трансформации в аденокарциному пищевода [4]. ГЭРБ способна инициировать, отягощать и симулировать течение ЛОР-патологии, заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. ГЭРБ приводит к заметному снижению качества жизни, трудоспособности, а также к значительным прямым и непрямым экономическим затратам системы здравоохранения [5, 6].

СОАС – нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей. СОАС относят к наиболее распространенным нарушениям сна. Согласно недавнему метаанализу, распространенность СОАС составляет примерно 54% в мире [7], при этом более 45% людей с СОАС имеют среднюю и тяжелую степень апноэ [8]. СОАС, приводя к хронической прерывистой гипоксии, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых [9], онкологических заболеваний [10], смертности от всех причин [11].

ГЭРБ и СОАС демонстрируют двунаправленную связь. Обе патологии вступают в порочный круг, с возможной инициацией и интенсификацией друг друга [12, 13, 14, 15, 16]. У около трети пациентов ГЭРБ диагностируют СОАС [12]. При этом ГЭРБ ассоциирована с его более тяжелой формой. У пациентов с ГЭРБ выше индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ( $33,6 \pm 25,5$  против  $22,0 \pm 17,2$ ,  $p = 0,01$ ), продолжительность апноэ, минимальная сатурация во сне, индекс десатурации кислорода и худшая эффективность сна, по сравнению с монопатологией СОАС [13]. СОАС в значительной степени связан с повышенным риском развития ГЭРБ [15, 16]. У пациентов с СОАС выше риск развития пищевода Барретта (ПБ), риск растет синхронно с увеличением тяжести СОАС [14].

Несмотря на рост публикаций по проблемам ГЭРБ и СОАС, остаются неясными механизмы их взаимосвязи.

**Целью исследования** явилась оценка показателей суточной рН-импедансометрии пищевода при коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в сравнении с монопатологией ГЭРБ.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование на базе терапевтического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Иркутск. Дизайн исследования показан на рисунке 1.

Последовательным пациентам, проходившим лечение в терапевтическом отделении, было проведено анкетирование по опроснику GERDQ. Дополнительно пациентов опрашивали для выявления типичных, включая ночные, симптомов ГЭРБ и внепищеводных ЛОР-проявлений (по опроснику Индекс рефлюкс-симптомов, RSI). Степень выраженности всех симптомов оценивали при помощи пятибалльной шкалы Лайкерта.

На основе анкетирования было отобрано 62 пациента в возрасте от 18 до 65 лет. В дальнейшем этим пациентам была проведена ЭГДС по стандартной методике на аппарате OLYMPUS GIF-N180. ГЭРБ верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями РГА (2020) [17], с учетом мнения экспертов Lyon Consensus 2.0 (2024). При анализе 4 биоптатов СО желудка проводили типирование хронического гастрита и диагностику *H. pylori* двумя методами.

Далее, для выявления жалоб, характерных для СОАС, пациентов с ГЭРБ анкетировали по Берлинскому опроснику апноэ сна. При наличии 2-х и более положительных групп вопросов риск СОАС оценивали как высокий. Пациентам с подозрением на СОАС проводили КРМ и на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) (при ИАГ менее 5 – нет СОАС, при ИАГ 5 и более – подтверждается СОАС) в соответствии с критериями ЕАК и РОС (2024) верифицировали диагноз.

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациента на участие в исследовании; балл по опроснику GERDQ  $\geq 8$ ; НЭРБ (без эзофагита, катаральный РЭ), ЭРБ (А-Д ст. по ЛА); наличие верифицирующих признаков ГЭРБ по данным суточной рН импедансометрии (Lyon Consensus 2.0, 2024).

Критерии невключения в исследование: отказ от подписания информированного согласия; балл по опроснику GERDQ  $< 8$ ; наличие противопоказаний и препятствий к выполнению суточной рН-импедансометрии и ЭГДС; эзофагиты иного происхождения; расстройства моторики пищевода иного происхождения; варикозное расширение вен пищевода; пищевод Барретта; эндоскопические и хирургические вмешательства на ВО ЖКТ, билиарном тракте, поджелудочной железе; коморбидные острые и хронические инфекционные и неинфекционные заболевания в фазе обострения; онкологические заболевания; беременность, лактация.

Были сформированы 2 группы: монопатология ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАС. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена суточная рН-импедансометрия пищевода на импедансоацидомониторе "Гастроскан-ИАМ" ЗАО НПП «Исток-Система» с применением ZpH-зонда 3 типа. Установку второго рН-датчика зонда на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (НПС) проводили по методике повышения уровня базального импеданса.

Для каждого пациента оценивали следующие показатели: показатель Demeester; АЕТ (процент времени, в течение которого рН  $< 4$  на уровне 5 см выше НПС), общий, в положении стоя, лежа; химический клиренс (длительность рефлюксов, количество рефлюксов длительностью более 5 мин.); общее количество рефлюксов, в положении лежа (дистальные рефлюксы по данным импедансометрии); количество проксимальных рефлюксов до 19 см, в положении лежа (проксимальные рефлюксы по данным импедансометрии); физическое состояние рефлюктата в нижней трети пищевода, в верхней трети пищевода; химическое состояние рефлюктата (кислотные/некислотные); средний ночной базальный импеданс (СНБИ); индекс пост-рефлюкс глоток-индуцированной перистальтической волны (индекс ПГПВ).

Статистическую обработку полученных данных выполнили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США). Расчет статистически значимых различий в 2-х независимых группах произвели по U критерию Манна-Уитни. Данные представили в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q25–Q75)). Пороговый уровень значимости приняли равным  $p < 0,05$ .

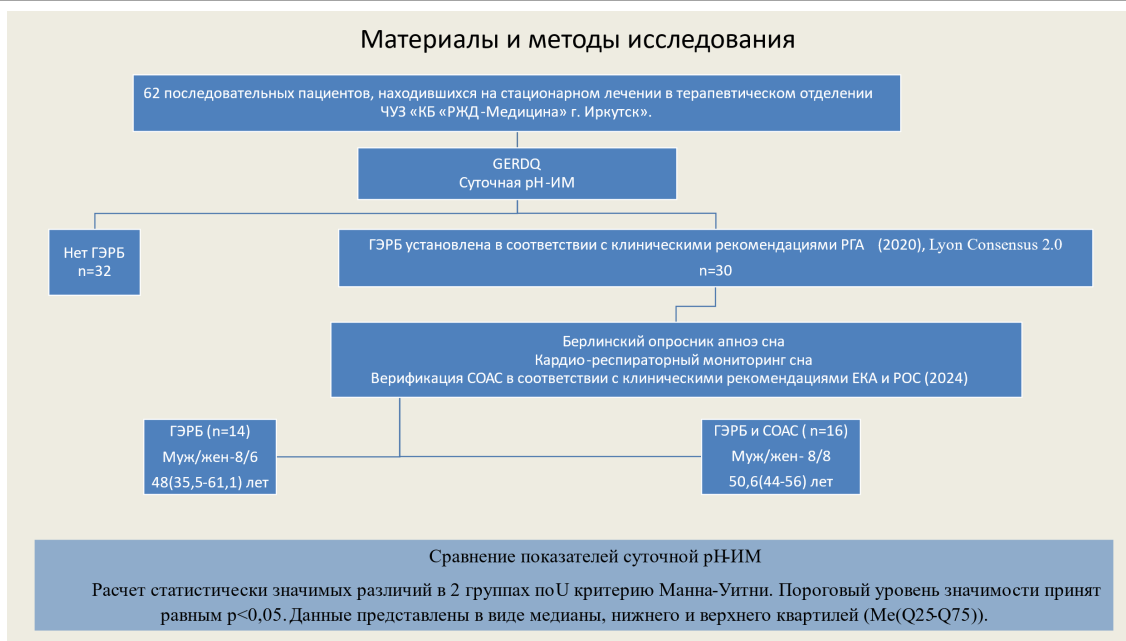


Рисунок 1. Дизайн исследования: рН-ИМ – рН-импедансометрия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, Me – медиана, Q - квартиль

**Результаты.** Всего в исследование было включено 30 пациентов с ГЭРБ, у 16 (53,3%) из них был диагностирован СОАС. Группа монопатологии ГЭРБ включила 14 пациентов (46,7%), средним возрастом 48 (35,5–61,1) лет, из них мужчин – 8 (57,1%). Группа ГЭРБ и СОАС включила 16 пациентов средним возрастом 50,6 (44–56) лет, из них мужчин – 8 (50%). Группы были сопоставимы по возрасту и полу ( $p = 0,68$ ) (табл. 1).

Таблица 1.

Основные характеристики исследуемых групп

	ГЭРБ	ГЭРБ и СОАС	p*
n	14 (46,7%)	16 (53,3%)	
Пол муж/жен	8/6	8/8	0,68
Возраст, лет	48 (35,5–61,1)	50,6 (44–56)	0,68
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5 (20–28)	28,4 (25,2–30,2)	0,03
Окружность талии, см	81 (74–89)	93,5 (88,5–99,5)	0,002
Окружность шеи, см	37 (34,5–38)	38,5 (37–40)	0,01

Примечание \* – по U критерию Манна-Уитни; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; ИМТ – индекс массы тела

При сравнении антропометрических данных установлено, что ИМТ (28,4 (25,2–30,2) против 23,5 (20–28),  $p = 0,03$ ), окружность талии (ОТ) (93,5 (88,5–99,5) против 81 (74–89),  $p = 0,002$ ), окружность шеи (ОШ) (38,5 (37–40) против 37 (34,5–38),  $p = 0,01$ ) были выше в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС, чем в группе монопатологии ГЭРБ.

Как видно из таблицы 2, симптом изжоги одинаково часто и с сопоставимой интенсивностью беспокоил пациентов с ГЭРБ и коморбидностью ГЭРБ и СОАС. Между тем пациенты в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС чаще жаловались на более выраженную регургитацию по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ. Ночные типичные пищеводные и внепищеводные ЛОР симптомы в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС пациенты испытывали чаще и более выражено.



Типичные симптомы ГЭРБ в анализируемых группах

Симптомы		ГЭРБ	ГЭРБ с СОАС	p*
Изжога	Частота (абс.ч (%0))	14 (100%)	14 (87,5%)	0,59
	Выраженность по шкале Лайкерта	3 (2–3)	2,5 (2–3)	0,09
Регургитация	Частота (абс.ч (%0))	7 (50%)	13 (81,3%)	0,04
	Выраженность по шкале Лайкерта	2 (0–2)	3 (2–4)	0,000
Ночные симптомы	Частота (абс.ч (%0))	3 (21,4%)	11 (68,8%)	0,04
	Выраженность по шкале Лайкерта	0 (0–1)	2,5 (1–3)	0,005
Внепищеводные ЛОР симптомы	Частота	4 (28,6%)	10 (62,5%)	0,04
	Балл по шкале RSI	7 (7–11)	21,5 (13–27,5)	0,000

Примечание \* – по U критерию Манна-Уитни; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; RSI – индекс симптомов рефлюкса (The Reflux Symptom Index)

При проведении ЭГДС в группе монопатологии ГЭРБ у 13 пациентов диагностировали НЭРБ, 1 – ЭРБ. В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС НЭРБ и ЭРБ выявили в 14 и 2 случаях, соответственно, оба  $p > 0,05$ .

Хронический неатрофический гастрит был диагностирован у 13 пациентов группы коморбидности и 12 – группы монопатологии. Хронический атрофический гастрит у 3 пациентов группы коморбидности, 2 – группы монопатологии. Все случаи атрофического гастрита были не метапластическими (оба  $p > 0,05$ ). Инфекция *H. pylori* выявлена у 5 пациентов: в группе монопатологии ГЭРБ – у 3, в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС – у 2 ( $p > 0,05$ ).

По данным суточной рН-метрии пищевода, в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ было выше время закисления пищевода (АЕТ, таблица 3): общее (8,8 (4,6–12,8) против 6,78 (1,9–7,32),  $p = 0,04$ ), а также в положение лежа во сне (3,4 (1,1–9,34) против 0,09 (0–2,23),  $p = 0,002$ ). Показатель Demeester в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС был больше по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ (32,4 (14,3–43,7) против 21,7 (6,8–22,8),  $p = 0,013$ ). В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС длительность рефлюксов ( $p = 0,007$ ) превышала таковые в группе монопатологии ГЭРБ.

Таблица 3.

Сравнение показателей суточной рН-метрии пищевода

	ГЭРБ	ГЭРБ и СОАС	p*
АЕТ, %, общий	6,78 (1,9–7,32)	8,8 (4,6–12,8)	0,04
АЕТ, %, стоя	10,37 (5,93–11,6)	12,1 (4,0–15,7)	0,5
АЕТ, %, лежа	0,09 (0–2,23)	3,4 (1,1–9,34)	0,002
Показатель Demeester	21,7 (6,8–22,8)	32,4 (14,3–43,7)	0,013
Рефлюксы длительностью более 5 мин	3 (0–5)	4 (1,5–7)	0,09
Максимальная продолжительность рефлюксов, сек	420 (185–565)	1172,5 (482,5–1669)	0,007

Примечание \* – по U критерию Манна-Уитни; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; НПС – нижний пищеводный сфинктер; АЕТ – время закисления пищевода

Показатели импедансометрии пищевода показаны в таблице 4. Как видно из таблицы, в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС были выше показатели: общее количество рефлюксов (104 (80–118,5) против 79 (74–95),  $p = 0,06$ ) и в положение лежа (8 (7–11) против 3 (2–5),  $p = 0,002$ ).

В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС в положении лежа во сне зарегистрировано большее

количество кислых жидких (6 (2,5–7,5) против 3 (1–5),  $p = 0,003$ ) и смешанных (2,5 (1,5–4) против 0 (0–1),  $p = 0,01$ ) рефлюксов. Так же в положении лежа в группе ГЭРБ и СОАС, по сравнению с группой ГЭРБ, установлено большее количество рефлюксов, достигающих на 19 см выше НПС (2,5 (1–5) против 1 (0–3),  $p = 0,051$ ), в спектре которых преобладали смешанные ГЭР ( $p = 0,02$ ).

СНБИ на уровне Z1 был ниже в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой ГЭРБ (1,03 (0,67–2,17) против 2,71 (1,8–3,76),  $p = 0,003$ ). Индекс PSPW был ниже в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой ГЭРБ (33,3 (23,38–46,43) против 52,2 (39,3–58,3),  $p = 0,05$ ).

Таблица 4.

Сравнение показателей суточной импедансометрии пищевода

	ГЭРБ	ГЭРБ и СОАС	p*
Общее количество рефлюксов	79 (74–95)	104 (80–118,5)	0,06
Жидкие рефлюксы	52 (38–67)	57,5 (48–73)	0,52
Смешанные рефлюксы	29 (21–49)	40,5 (19–57)	0,51
Кислые рефлюксы	51 (46–65)	63,0 (43,5–96,5)	0,21
Некислотные рефлюксы	25 (18–50)	36 (20–53)	0,79
Общее количество рефлюксов до 18 см выше НПС	36 (22–43)	38 (21–63)	0,45
Жидкие рефлюксы до 19 см выше НПС	22 (10–29)	24 (8–46)	0,61
Смешанные рефлюксы до 19 см выше НПС	15 (8–18)	20 (11–31)	0,29
Кислые рефлюксы до 19 см выше НПС	13 (2–19)	4 (2,5–23,5)	0,63
Некислотные до 19 см выше НПС	20 (9–26)	19,5 (14,5–32,5)	0,502
Общее количество рефлюксов в положении лежа	3 (2–5)	8 (7–11)	0,002
Жидкие рефлюксы в положении лежа	3 (1–5)	6 (2,5–7,5)	0,003
Смешанные рефлюксы в положении лежа	0 (0–1)	2,5 (1,5–4)	0,01
Кислые рефлюксы в положении лежа	1 (0–3)	4 (3–8)	0,002
Некислотные рефлюксы в положении лежа	1 (0–3)	2,5 (1–5,5)	0,36
Общее количество рефлюксов до 19 см выше НПС в положении лежа	1 (0–3)	2,5 (1–5)	0,051
Жидкие рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	1 (0–1)	0,5 (0–3)	0,6
Смешанные рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	0	1 (0–2)	0,02
Кислые рефлюксы до 19 см выше НПС в положении лежа	0 (0–1)	1,5 (0–4,5)	0,12
Некислотные рефлюксы до 18 см выше НПС в положении лежа	0	0 (0–1)	0,53
Индекс PSPW, %	52,2 (39,3–58,3)	33,3 (23,38–46,43)	0,05
СНИБИ Z1, кОм	2,71 (1,8–3,76)	1,03 (0,67–2,17)	0,003
СНИБИ Z7, кОм	4,81 (3,71–6,82)	3,57 (2,90–4,95)	0,15

Примечание \* – по U критерию Манна–Уитни; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; НПС – нижний пищеводный сфинктер; СНБИ – средний ночной базальный импеданс, индекс PSPW – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (post-reflux swallow-induced peristaltic wave)

**Обсуждение.** При анализе симптомов выраженность изжоги не различалась в группах. По литературным данным, распространённость изжоги одинакова у пациентов с СОАС (35,1%) и без СОАС (37,5%) [18], интенсивность также не имеет различий [15].

В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС распространённость и выраженность регургитации была выше по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ. Возможно, это отражает большую вероятность дисмоторики пищевода у больных ГЭРБ. По данным J.R. Roberts et al., регургитация в наибольшей степени ассоциирована с проксимальными рефлюксами [19]. Используя высокоразрешающую пищеводную манометрию S. Passaretti et al. у пациентов ГЭРБ с внепищеводными синдромами, обнаружили нарушение моторики не только на уровне дистального, но и проксимального отдела пищевода [20].

В нашем исследовании в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС зарегистрирована более высокая

распространенность и интенсивность ночных симптомов. По данным Ö.I. Emilsson et al., риск развития респираторных симптомов и симптомов СОАС повышен у пациентов с ночными эпизодами рефлюксов (OR 2,2, 95% CI 1,3–1,6 и OR 2,0, 95% CI 1,0–3,7, соответственно), симптомы ночных эпизодов ГЭРБ чаще регистрировали среди нелеченых пациентов с СОАС, чем в общей популяции (14,1% против 5,8%) [16].

Внепищеводные ЛОР-симптомы чаще встречались и были более интенсивные в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ, что соответствует литературным данным [21].

Коморбидность ГЭРБ и СОАС характеризовалась трендом на ожирение и достижением критериев абдоминального ожирения. Нами показана роль метаболически значимого ожирения с увеличением ОТ и ОШ для появления коморбидности ГЭРБ и СОАС. Ожирение, особенно абдоминальное – распространённая фоновая патология среди пациентов как с ГЭРБ, так и с СОАС. Ожирение ассоциировано с повышением внутрибрюшного, внутрижелудочного давления и пищеводно-желудочного градиента [22]. Известна позитивная связь между ожирением, с одной стороны, выраженностью и продолжительностью пищеводного закисления, патологическими ночными кислыми рефлюксами, приводящими к нарастанию тяжести ГЭРБ, с другой [16]. Ожирение, особенно абдоминальное, характеризуется не только влиянием на антирефлюксные механизмы и клиренс пищевода, но и высокой экспрессией маркеров воспаления и оксидативного стресса [23].

Влияние ожирения на показатели импедансометрии при СОАС противоречивы. Так, по данным K. Shepherd et al., проведено сравнение показателей суточной рН-импедансометрии у пациентов с СОАС и ожирением и пациентов с СОАС без ожирения, средний ИМТ в группах сравнения составил  $40 \pm 6$  и  $27 \pm 4$  кг/м<sup>2</sup>. При сравнении в группе СОАС с ожирением против группы СОАС без ожирения было значительно большее количество кислых рефлюксов. При этом группа пациентов с СОАС и ожирением имела более выраженный ИАГ (на 20 событие/час), по сравнению с группой с СОАС без ожирения. В обеих группах СОАС не было выявлено разницы между проксимальными рефлюксами за сутки в целом и лежа, в частности [24].

Противоположные выводы были сделаны в исследовании J.M. Sabate' et al. ГЭРБ была значительно связана с событиями апноэ во сне, независимо от ИМТ [25], подобные результаты были получены и в других исследованиях [26].

В современной литературе представлены три взаимоисключающие концепции, рассматривающие *H. pylori* в качестве протективного, иницирующего или индифферентного для ГЭРБ фактора [27]. Полученные нами данные в обеих группах указывали на отсутствие связи ГЭРБ с фенотипом гастрита и инфекцией *H. pylori*.

В нижней трети пищевода в группе коморбидности мы установили большее количество рефлюксов общее и в положении лежа, среди которых преобладали кислые смешанные и жидкие, а также более выраженное закисление пищевода, особенно в положении лежа.

Эпизоды закисления в ночное время ассоциированы с развитием осложнений ГЭРБ и чаще приводят к нарушениям сна [28]. При наличии ГЭРБ с кислыми рефлюксами пациенты с СОАС демонстрируют более высокий балл шкале Эпворта. В исследовании Y.L. Xiao et al. у пациентов с СОАС чаще встречались дистальные патологический кислотный ГЭР и ночной патологический кислотный рефлюкс, а также был больше показатель АЕТ. Однако, по данным импеданса, авторы не получили отличий между общим количеством рефлюксов и некислотными рефлюксами, что позволяет предположить кислотный рефлюкс как основной фактор, связанный с СОАС [18].

В нашем исследовании обнаружено более выраженное нарушение химического клиренса пищевода в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС. P. Pardak et al. и Y.L. Xiao et al. отметили замедление клиренса кислоты в пищеводе при СОАС [15, 18]. Исследование с использованием одноканальной рН-метрии показало отрицательную корреляцию между временем клиренса пищевода и закислением пищевода, и выраженностью эпизодов апноэ [15]. Клиренс кислоты частично связан с моторикой пищевода, нарушение моторики пищевода может привести к более длительному персистированию кислоты в просвете пищевода у пациентов с СОАС [18].

В группе коморбидности ГЭРБ и СОАС в верхней трети пищевода мы выявили большее количество рефлюксов с жидкостным содержимым до 19 см выше НПС в положении лежа, среди которых доминировали смешанные рефлюксы. L. Liu et al. установили, что проксимальные рефлюксы (97,96% против 75,68%,  $p < 0,01$ ) и их количество ( $p < 0,05$ ) были значительно выше у пациентов с СОАС, чем у пациентов без СОАС [26]. По данным F. Bobin et al., СОАС и ЛФР у пациентов с ГЭРБ ассоциированы с большим количеством проксимальных рефлюксов с жидкостным содержимым ( $20,83 \pm 15,66$  против  $8,85 \pm 7,8$ ,  $p = 0,01$ ) и большим количеством проксимальных кислых рефлюксов ( $12,83 \pm 8,05$  против  $4,54 \pm 6,02$ ,  $p = 0,001$ ), особенно в ночное время [21]. Y.L. Xiao et al. не обнаружили значительной разницы в распространенности ( $p = 0,611$ ) и общем количестве ( $p = 0,154$ ) проксимальных рефлюксов, а также не кислыми дистальными и проксимальными рефлюксами между пациентами с СОАС и без СОАС [18], что согласуется с результатами нашего исследования.

Средний ночной базальный импеданс пищевода является маркером целостности слизистой оболочки пищевода [29]. Полученные нами показатели уровня СНБИ в нижней трети пищевода в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС были значительно ниже, что, возможно, отражает большую степень повреждения слизистой оболочки пищевода, чем при монопатологии ГЭРБ. Имеются публикации о отрицательном влиянии СОАС на тяжесть поражения слизистой оболочки пищевода [13]. Тогда как, по данным C.R. You et al., связи между тяжестью поражения слизистой оболочки пищевода и СОАС установлено не было [12].

Известно, что у пациентов с ГЭРБ по сравнению со здоровыми субъектами снижен индекс PSPW [30]. Также было показано, что события PSPW чаще вызывались эпизодами рефлюкса с более высокой проксимальной протяженностью и ассоциировались с более коротким временем химического очищения. Среди эпизодов рефлюкса, за которыми следовало событие PSPW, наблюдалась значительно более высокая доля кислотных, смешанных [30]. B.D. Rogers et al. продемонстрировали, что индекс PSPW обратно коррелирует с нарушением моторики пищевода и рефлюксной нагрузкой, тем самым поддерживая гипотезу о том, что аномальное воздействие кислоты коррелирует с нарушением моторики пищевода, причем последнее, вероятно, способствует более низкому значению индекса PSPW [31]. Индекс PSPW, полученный нами в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС, был ниже по сравнению с группой монопатологии ГЭРБ. Индекс PSPW, характеризующийся антеградным сокращением пищевода после рефлюксных событий, отражает эффективность перистальтической реакции пищевода при очищении пищевода от рефлюксного содержимого – эзофагеальный химический клиренс.

В настоящее время точный механизм, лежащий в основе взаимосвязи ГЭРБ и СОАС неясен. Ранее предполагалось, что увеличение числа ночных эпизодов рефлюксов при СОАС за счет роста отрицательного внутригрудного давления во время эпизода апноэ/гипопноэ и гипервентиляции нарушают работу НПС [32].

Между тем, S. Kuribayashi et al. не связали ГЭР во сне с тяжестью СОАС. Авторы указали, что величина градиента давления между брюшной полостью и грудной клеткой увеличивалась при затрудненном дыхании у пациентов с СОАС на манометрии высокого разрешения, и это изменение давления предотвращало рефлюкс во время апноэ, и эпизоды рефлюкса чаще происходили во время пробуждения, чем во время апноэ [33].

По данным K. Shepherd et al., 96% обнаруженных рефлюксов произошли сразу после кратковременного пробуждения, но только 20% всех рефлюксов привели к пробуждению, которое произошло позже. На основании этого было сделано заключение, что вопреки общепринятому мнению ночные эпизоды рефлюксов не вызывают пробуждения ото сна, а скорее, пробуждение ото сна приводит к увеличению временных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и способствует развитию ночных эпизодов рефлюкса [34].

Возникновение вечерних рефлюксов в вертикальном положении и воздействие гастродуоденального содержимого на слизистую оболочку гортаноглотки может быть связано с развитием более выраженной воспалительной реакции перед сном и связанным с ним сном, для этого необходимо проанализировать временное соотношение возникновения рефлюксов [21].

Таким образом, полученные нами данные указывают на большую длительность персистирования рефлюктата с достижением проксимальных отделов пищевода в горизонтальном положении у пациентов ГЭРБ и коморбидностью с СОАС, что может подтверждать как рефлюксную, так и рефлекторную теории происхождения СОАС как внепищеводного проявления ГЭРБ. Известно, что ночью в горизонтальном положении отсутствует гравитационный дренаж, замедляется опорожнение желудка, увеличиваются градиент давления между брюшной полостью и грудной клеткой и кратность релаксаций НПС, снижается тонус ВПС, обуславливая рост частоты, длительности и протяженности ГЭР. С другой стороны, продукция слюны и ее перемещения в дистальный отдел пищевода за счет более редкого числа глотаний уменьшаются, что в сочетании с ослаблением перистальтической активности снижает клиренс пищевода [34].

**Заключение.** При коморбидности ГЭРБ и СОАС в сравнении с монопатологией ГЭРБ обнаружены статистически значимые различия, по данным суточной рН-импедансометрии, характеризующиеся более выраженными низкими и высокими забросами кислого жидкого рефлюктата, особенно в положении лежа, нарушением клиренса пищевода и снижением показателей СНБИ и индекса PSPW. Полученные нами различия при сопоставимых данных по типу гастрита, частоте инфекции НР и эндоскопической картины в ДОП, вероятно, отражают больший вклад нарушений моторики пищевода на фоне метаболически ассоциированного типа ожирения с увеличением ОТ и ОШ. Сочетание высокой частоты рефлюксов в положении лежа с пролонгацией рефлюксов обусловило существенные различия по ночной и ЛОР симптоматике в анализируемых группах. При анализе некислотных рефлюксов было обнаружено их преобладание в группе коморбидности ГЭРБ и СОАС, но это различие не оказалось статистически значимым. Необходимо дальнейшее изучение роли некислотных рефлюксов в коморбидности ГЭРБ и СОАС.

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

Дамбаева Б.Б. – 75% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Онучина Е.В. – 25.% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; научное редактирование; утверждение финального текста статьи).

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

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

3.1.18 – Внутренние болезни.

#### **Список литературы:**

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018. 67 (3). 430–440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.
2. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и соавт. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. Терапевтический архив. 2024. 96 (8). 751–756. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202807.
3. Kuipers E.J., Spaander M.C. Natural History of Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2018 Aug. 63 (8). 1997–2004. doi: 10.1007/s10620-018-5161-x.
4. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016. 111 (1). 30–51. doi:10.1038/ajg.2015.322.
5. Жилина А.А., Бусалаева Е.И. Возможности суточной внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике и лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Забайкальский медицинский вестник. 2022.1.1-10. doi: 10.52485/19986173\_2022\_1\_1.
6. Zhang D., Liu S., Li Z., et al. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease,

- 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med.* 2022 Dec. 54 (1). 1372–1384. doi: 10.1080/07853890.2022.2074535.
7. de Araujo Dantas A.B., Gonçalves F.M., Martins A.A. et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep Breath.* 2023 Dec. 27 (6). 2083–2109. doi: 10.1007/s11325-023-02810-7.
8. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Aug. 7(8). 687–698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
9. Gao J., Shi L., Zhu X., et al. Association of obstructive sleep apnea with cardiometabolic diseases and cardiovascular mortality. *Clin Respir J.* 2023 Aug. 17 (8). 764–770. doi: 10.1111/crj.13666.
10. Cheng L., Guo H., Zhang Z., et al. Obstructive sleep apnea and incidence of malignant tumors: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2021 Aug. 84. 195–204. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.029.
11. Dodds S., Williams L.J., Roguski A. et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2020 Sep 14. 6 (3). 00057–2020. doi: 10.1183/23120541.00057-2020.
12. You C.R., Oh J.H., Seo M. et al. Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr 30. 20 (2). 197–204. doi: 10.5056/jnm.2014.20.2.197.
13. Kim Y., Lee Y.J., Park J.S. et al. Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath.* 2018. 22 (1). 85–90. doi:10.1007/s11325-017-1533-2.
14. Hadi Y.B., Khan A.A., Naqvi S.F.Z., et al. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar. 35 (3). 408–411. doi: 10.1111/jgh.14779.
15. Pardak P., Filip R., Woliński J., et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med.* 2021 Nov 7. 10 (21). 5195. doi: 10.3390/jcm10215195.
16. Emilsson Ö.I., Aspelund T., Janson C. et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms are increased in sleep apnoea: comparison with the general population. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Mar 25. 11 (1). doi: 10.1136/bmjresp-2023-002192.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020. 30 (4). 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
18. Xiao Y.L., Liu F.Q., Li J. et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jun 24 (6). 258–265. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01920.x.
19. Roberts J.R., Aravapalli A., Pohl D. et al. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms are not more frequently associated with proximal esophageal reflux than typical GERD symptoms. *Dis. Esophagus.* 2012. 25 (8). 678–681. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01305.x.
20. Passaretti S., Mazzoleni G., Vailati C., et al. Oropharyngeal acid reflux and motility abnormalities of the proximal esophagus. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22 (40). 8991–8998. doi:10.3748/wjg.v22.i40.8991.
21. Bobin F., Auregan G., Muls V. et al. Impedance-pH monitoring profile of patients with reflux and obstructive sleep apnea syndrome: A controlled study. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jul. 46 (4). 816–822. doi: 10.1111/coa.13745.
22. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan. 154 (2). 277–288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
23. Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C. et al. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One.* 2014 Mar 18. 9 (3). 92001. doi: 10.1371/journal.pone.0092001.

24. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *J Clin Sleep Med*. 2016 Jan. 12 (1). 87–94. doi: 10.5664/jcsm.5402.
25. Sabate J.M., Joue t P., Merrouche M. et al. Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg* 2008.18.1479–1484. doi:10.1007/s11695-008-9508-9.
26. Liu L., Wang X., Zhang J. et al. Relationship Between Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea in Adult Males. *J Voice*. 2023 Oct 12. 892-1997. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.09.018.
27. Scida S., Russo M., Miraglia C. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17. 89 (8). 40–43. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7918.
28. Orr W.C., Fass R., Sundaram S.S., et al. The effect of sleep on gastrointestinal functioning in common digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun. 5 (6). 616–624. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30412-1.
29. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5. 73 (2). 361–371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
30. Ribolsi M., Frazzoni M., De Bortoli N. et al. Reflux characteristics triggering post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) in patients with GERD symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Feb. 34 (2). 14183. doi: 10.1111/nmo.14183.
31. Rogers B.D., Rengarajan A., Ribolsi M. et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. 33 (2). 13973. doi:10.1111/nmo.13973.
32. Demeter P., Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol*. 2004 Sep. 39 (9). 815-820. doi: 10.1007/s00535-004-1416-8.
33. Kuribayashi S., Massey B.T., Hafeezullah M. et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010 Apr. 137 (4).769–776. doi: 10.1378/chest.09-0913.
34. Shepherd K., Ockelford J., Ganasan V. et al. Temporal Relationship Between Night-Time Gastroesophageal Reflux Events and Arousals From Sleep. *Am J Gastroenterol*. 2020 May. 115 (5). 697–705. doi: 10.14309/ajg.0000000000000627.

## References:

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018. 67(3). 430-440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.
2. Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024. 96(8). 751-756. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202807.
3. Kuipers E.J., Spaander M.C. Natural History of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2018 Aug. 63(8). 1997-2004. doi: 10.1007/s10620-018-5161-x.
4. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016. 111(1). 30-51. doi:10.1038/ajg.2015.322.
5. Zhilina A.A., Busalaeva E.I. 24-hour intraesophageal impedance-pH monitoring in diagnosis and treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022. 1. 1-10. doi: 10.52485/19986173\_2022\_1\_1
6. Zhang D., Liu S., Li Z., et al. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med*. 2022 Dec. 54(1). 1372-1384. doi: 10.1080/07853890.2022.2074535.
7. de Araujo Dantas A.B., Gonçalves F.M., Martins A.A. et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep Breath*. 2023 Dec. 27(6). 2083-2109. doi: 10.1007/s11325-023-02810-7.

8. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Aug. 7(8). 687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
9. Gao J., Shi L., Zhu X., et al. Association of obstructive sleep apnea with cardiometabolic diseases and cardiovascular mortality. *Clin Respir J.* 2023 Aug. 17(8). 764-770. doi: 10.1111/crj.13666.
10. Cheng L., Guo H., Zhang Z., et al. Obstructive sleep apnea and incidence of malignant tumors: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2021 Aug. 84. 195-204. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.029
11. Dodds S., Williams L.J., Roguski A. et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2020 Sep 14.6(3). 00057-2020. doi: 10.1183/23120541.00057-2020.
12. You C.R., Oh J.H., Seo M. et al. Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr 30. 20(2). 197-204. doi: 10.5056/jnm.2014.20.2.197.
13. Kim Y., Lee Y.J., Park J.S. et al. Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath.* 2018. 22(1). 85-90. doi:10.1007/s11325-017-1533-2.
14. Hadi Y.B., Khan A.A., Naqvi S.F.Z., et al. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar. 35(3). 408-411. doi: 10.1111/jgh.14779.
15. Pardak P., Filip R., Woliński J., et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med.* 2021 Nov 7. 10(21). 5195. doi: 10.3390/jcm10215195.
16. Emilsson Ö.I., Aspelund T., Janson C. et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms are increased in sleep apnoea: comparison with the general population. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Mar 25.11(1). doi: 10.1136/bmjresp-2023-002192.
17. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020. 30(4). 70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
18. Xiao Y.L., Liu F.Q., Li J. et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jun 24(6). 258–265. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01920.x.
19. Roberts J.R., Aravapalli A., Pohl D. et al. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms are not more frequently associated with proximal esophageal reflux than typical GERD symptoms. *Dis. Esophagus.* 2012. 25(8). 678-681. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01305.x.
20. Passaretti S., Mazzoleni G., Vailati C., et al. Oropharyngeal acid reflux and motility abnormalities of the proximal esophagus. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22(40). 8991-8998. doi:10.3748/wjg.v22.i40.8991.
21. Bobin F., Auregan G., Muls V. et al. Impedance-pH monitoring profile of patients with reflux and obstructive sleep apnea syndrome: A controlled study. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jul. 46(4). 816-822. doi: 10.1111/coa.13745.
22. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan. 154(2). 277-288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
23. Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C. et al. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One.* 2014 Mar 18. 9(3). 92001. doi: 10.1371/journal.pone.0092001.
24. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *J Clin Sleep Med.* 2016 Jan. 12(1). 87-94. doi: 10.5664/jcsm.5402.
25. Sabate J.M., Joue' t P., Merrouche M. et al. Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg* 2008.18.1479–1484. doi:10.1007/s11695-008-9508-9.



26. Liu L., Wang X., Zhang J. et al. Relationship Between Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea in Adult Males. J Voice. 2023 Oct 12. 892-1997. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.09.018.
27. Scida S., Russo M., Miraglia C. et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and GERD. Acta Biomed. 2018 Dec 17. 89(8). 40-43. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7918.
28. Orr W.C., Fass R., Sundaram S.S., et al. The effect of sleep on gastrointestinal functioning in common digestive diseases. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun. 5(6). 616-624. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30412-1.
29. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024 Jan 5. 73(2). 361-371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
30. Ribolsi M., Frazzoni M., De Bortoli N. et al. Reflux characteristics triggering post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) in patients with GERD symptoms. Neurogastroenterol Motil. 2022 Feb. 34(2). 14183. doi: 10.1111/nmo.14183.
31. Rogers B.D., Rengarajan A., Ribolsi M. et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. Neurogastroenterol Motil. 2021. 33(2). 13973. doi:10.1111/nmo.13973.
32. Demeter P., Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. J Gastroenterol. 2004 Sep. 39(9). 815-820. doi: 10.1007/s00535-004-1416-8.
33. Kuribayashi S., Massey B.T., Hafeezullah M. et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. Chest. 2010 Apr. 137(4). 769-776. doi: 10.1378/chest.09-0913.
34. Shepherd K., Ockelford J., Ganasan V. et al. Temporal Relationship Between Night-Time Gastroesophageal Reflux Events and Arousals From Sleep. Am J Gastroenterol. 2020 May. 115(5). 697-705. doi: 10.14309/ajg.0000000000000627.

#### ***Информация об авторах:***

1. **Онучина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры терапии, e-mail: [elonu@mail.ru](mailto:elonu@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-1954-6639 <https://orcid.org/0000-0003-1954-6639>.
2. **Дамбаева Баирма Баировна**, ассистент кафедры терапии, e-mail: [lapsus5678calami@gmail.com](mailto:lapsus5678calami@gmail.com), ORCID ID: 0009-0008-7667-6548;

#### ***Author information:***

1. **Onuchina E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Therapy, e-mail: [elonu@mail.ru](mailto:elonu@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-1954-6639 <https://orcid.org/0000-0003-1954-6639>.
2. **Dambaeva B.B.**, Assistant of the Department of Therapy, e-mail: [lapsus5678calami@gmail.com](mailto:lapsus5678calami@gmail.com), ORCID ID: 0009-0008-7667-6548;

#### ***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

<sup>1</sup>Иванюк И.С., <sup>1</sup>Ремнёва О.В., <sup>1</sup>Пьянкова И.В., <sup>2</sup>Гальченко А.И.**ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ АНКЕТИРОВАНИЯ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 656038, Россия, г. Барнаул, Ленина пр., 40;<sup>2</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», 656050, Россия, Барнаул, ул. Малахова д. 51

**Цель исследования:** определить распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин г. Барнаула и их связь с социально-демографическими и клинико-anamnestическими факторами.

**Материалы и методы.** В исследование включены 400 женщин в возрасте 18–45 лет, проживающих в городе Барнауле. Исследование проводилось методом анкетирования с помощью опросников PFDI 20 (Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire) и FSFI 19 (Female sexual function index). Проведен сравнительный анализ социально-демографических и клинических данных пациенток с наличием симптомов дисфункции и нормальной функцией тазового дна.

**Результаты.** Симптомы дисфункции тазового дна регистрируются у 82% женщин. Наличие симптомов пролапса тазовых органов отмечают 61% женщин, нарушения мочеиспускания – 68%, колоректально-анальные симптомы встречаются у 59,5% женщин. Симптомы нарушения сексуальной функции регистрируются у 60% женщин. Определена связь наличия симптомов дисфункции тазового дна с наличием вагинальных родов в анамнезе ( $p = 0,005$ ), стремительными родами в анамнезе ( $p = 0,02$ ), родами крупным плодом ( $p = 0,000$ ), травмой промежности в родах ( $p = 0,000$ ), абортами ( $p = 0,001$ ), аденомиозом ( $p = 0,008$ ), наличием ПТО у родственников первой линии родства ( $p = 0,001$ ), хроническим гастритом ( $p = 0,002$ ), запорами ( $p = 0,000$ ) и варикозной болезнью вен нижних конечностей ( $p = 0,05$ ). Сексуальная дисфункция статистически значимо чаще регистрируется у женщин с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ).

**Выводы.** Симптомы дисфункции тазового дна имеют высокую степень распространенности среди женщин репродуктивного возраста. Определяется взаимосвязь наличия симптомов дисфункции тазового дна с социально-демографическими и клинико-anamnestическими факторами.

**Ключевые слова:** дисфункция тазового дна, сексуальная дисфункция, пролапс тазовых органов, нарушение мочеиспускания, нарушение дефекации

Ivanyuk I.S., Remneva O.V., P'yankova I.V., Gal'chenko A.I.

**ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BASED ON A QUESTIONNAIRE.**<sup>1</sup>Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, Russia, 656038;<sup>2</sup>Clinical Emergency Hospital No. 2, 51 Malakhov st., Barnaul, Russia, 656050

**The aim of the research.** To determine the prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction in women of Barnaul and their relationship with socio-demographic and clinical-anamnesic factors.

**Materials and methods.** The study included 400 women aged 18–45 years living in the city of Barnaul. The study was conducted using the questionnaires PFDI 20 (Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire) and FSFI 19 (Female sexual function index). A comparative analysis of socio-demographic and clinical data of patients with symptoms of dysfunction and normal pelvic floor function was carried out.

**Results.** Symptoms of pelvic floor dysfunction are registered in 82% of women. Symptoms of pelvic organ prolapse are noted by 61% of women, urinary disorders – 68%, colorectal-anal symptoms are found in 59,5% of women. Symptoms of sexual dysfunction are registered in 60% of women. A relationship was found between the presence of pelvic floor dysfunction symptoms and a history of vaginal delivery ( $p = 0,005$ ), a

*history of precipitous labor ( $p=0.02$ ), delivery of a large fetus ( $p=0.000$ ), perineal trauma during childbirth ( $p=0.000$ ), abortions ( $p=0.001$ ), adenomyosis ( $p=0.008$ ), the presence of POP in first-degree relatives ( $p=0.001$ ), chronic gastritis ( $p=0.002$ ), constipation ( $p=0.000$ ) and varicose veins of the lower extremities ( $p=0.05$ ). Sexual dysfunction is statistically significantly more often recorded in women with a BMI of more than 25 kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.02$ ).*

**Conclusions.** *Symptoms of pelvic floor dysfunction are highly prevalent among women of reproductive age. The relationship between the presence of pelvic floor dysfunction symptoms and socio-demographic and clinical-anamnestic factors women is determined.*

**Keywords:** *pelvic floor dysfunction, sexual dysfunction, pelvic organ prolapse, urinary dysfunction, defecation disorder*

Дисфункция тазового дна (ДТД) – это состояние, возникающее в результате нарушения сбалансированного взаимодействия мышц, связок и фасций. Наиболее частой причиной данного состояния является нарушение анатомической целостности поддерживающих структур тазового дна [1]. Клиническими проявлениями ДТД могут быть симптомы со стороны мочевого пузыря, аноректального комплекса и симптомы, связанные с пролапсом тазовых органов (ПТО) [2, 3]. Перерастяжение связок и нарушение тонуса мышц приводят к сексуальной дисфункции. Установлена связь нарушения сексуальной функции с бесплодием [4]. Такие симптомы, как urgentное и стрессовое недержание мочи, недержание газов и кала существенно ограничивают социальные функции, вынуждают женщину изменить привычный образ жизни, что негативно сказывается на качестве ее жизни [5, 6]. Женщины с дисфункцией мышц тазового дна и недержанием мочи подвержены депрессии, тревоге и стрессу [7]. На сегодняшний день нет однозначных данных о распространенности симптомов ДТД у женщин репродуктивного возраста. Исследователи Кемеровского государственного медицинского университета определили наличие симптомов ПТО у 46,6%, недержания мочи – у 49,7%, недержания кала – у 43,3% женщин [8]. М. Sawai и соавторы определили наличие как минимум одного симптома ДТД у 63,9% пациенток, самой высокой была распространенность аноректальных симптомов (45,9%) [9]. Н. Pierce и соавторы в систематическом обзоре описывают наибольшую распространенность симптомов нижних мочевыводящих путей [10]. Исследования, посвященные изучению распространенности симптомов ДТД, могут иметь ограничения, одним из которых является интимность характера проблемы. Женщина неохотно рассказывает о своих жалобах врачу или вовсе избегает подобных разговоров [11]. В некоторых случаях раннюю диагностику затрудняет бессимптомное начало заболевания, а также отсутствие у женщин информации о ДТД и вариантах ее клинических проявлений.

Применение специально разработанных опросников для определения нарушений на уровне тазового дна является эффективным методом диагностики ДТД [12]. Исследование частоты встречаемости и характера симптомов ДТД у женщин может внести существенный вклад в разработку диагностических и профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** определить распространенность симптомов ДТД у женщин г. Барнаула и их связь с социально-демографическими и клинико-анамнестическими факторами.

#### **Материалы и методы.**

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 11 от 24.12.2021).

Проведено анкетирование 400 женщин репродуктивного возраста, посещающих женские консультации г. Барнаула. Мы использовали два широко применяемых опросника для оценки симптомов нарушения на уровне тазового дна:

- PFDI20 (Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire), содержащий 6 вопросов, посвященных симптомам ПТО (Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory, POPDI), 8 вопросов – коло-ректально-анальным симптомам (Colorectal Anal Distress Inventory, CADi) и 6 вопросов – симптомам нарушения

мочеиспускания (Urinary Distress Inventory, UDI). Варианты ответов представлены балльной системой от 0 (полное отсутствие симптома) до 4 (симптом проявляется постоянно), отражающей наличие и степень выраженности симптома;

-FSFI19 (Female sexual function index), содержащий 19 вопросов, касающихся сексуальной функции по шести показателям: влечение, возбуждение, увлажнение, оргазм, удовлетворение, боль. Каждому варианту ответа соответствует определенное количество баллов. Пороговым значением общей суммы баллов является 26,55. Каждое значение ниже порогового расценивается как наличие у женщины сексуальной дисфункции.

С каждой женщиной проведена беседа, поясняющая правила заполнения опросных листов и важность указания достоверной информации.

Для оценки социально-демографических и клинико-анамнестических факторов были составлены анкеты, содержащие вопросы по следующим показателям: возраст, вес, рост, курение, тяжелый физический труд, данные акушерско-гинекологического анамнеза, перенесенные операции, соматические заболевания.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет, отсутствие беременности на момент проведения исследования, период после родов не менее 12 месяцев (при наличии родов в анамнезе).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Описательная статистика количественных данных представлена в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3), так как распределение отличалось от нормального. Для описания категориальных переменных использовали абсолютное количество и проценты (%). Для сравнения средних значений применяли U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Оценку отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводили с использованием таблиц сопряженности. Значение  $p < 0,05$  считалось значимым.

### Результаты и обсуждение.

Клинико-анамнестические и социально-демографические данные пациенток группы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациенток, принимавших участие в исследовании

Показатель	Группа исследования, n = 400
Возраст, Me (Q1–Q3)	36,5 (31,5–41)
ИМТ, Me (Q1–Q3)	22,71 (20,47–25,79)
Тяжелый физический труд, n (%)	92 (23)
Курение, n (%)	46 (11,5)
Менархе, Me (Q1–Q3)	13(13–14)
Миома, n (%)	100 (25)
Аденомиоз, n (%)	78 (19,5)
Вагинальные роды, n (%)	308 (77)
Двое родов и более, n (%)	196 (49)
Стремительные роды, n (%)	72 (18)
Аборты, n (%)	88 (22)
Самопроизвольный выкидыш, n (%)	38 (9,5)
Крупный плод, n (%)	87 (21,7)
Разрывы промежности в родах, n (%)	146 (36,5)
Эпизиотомия, n (%)	118 (29,5)
ПГ у родственников, n (%)	56 (14)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (3,2)
Хр. гастрит, n (%)	114 (28,5)

Запоры, n (%)	58 (14,5)
Хр. бронхит, n (%)	7 (1,75)
Хр. цистит, n (%)	48 (12)
Хр. пиелонефрит, n (%)	48 (12)
Гипертоническая болезнь, n (%)	28 (7)
ЖДА, n (%)	66 (16,5)
ВБВНК, n (%)	140 (35)

По результатам анализа анкет было установлено, что 82% опрошенных женщин отмечают жалобы, связанные с ДТД (табл. 2). У пациенток данной категории показатель среднего возраста статистически значимо выше в сравнении с группой женщин, не имеющих жалоб. Результаты оценки данных акушерско-гинекологического анамнеза показали более раннее наступление менархе у женщин с симптомами ДТД, наличие связи с вагинальными родами в анамнезе и их количеством, стремительными родами, родами крупным плодом, разрывами промежности в родах и эпизиотомией, наличием аборт в анамнезе, аденомиозом и отягощенным семейным анамнезом по ПТО. Из соматической патологии у данных пациенток статистически значимо чаще встречается гастрит, запоры, варикозная болезнь вен нижних конечностей (см. табл. 2).

Таблица 2

Социально-демографическая и клиническая характеристика женщин с наличием и отсутствием жалоб, связанных с ДТД

Показатель	Отсутствие жалоб, n = 72 (18%)	Наличие одной и более жалоб, n = 328(82%)	p	ОШ	95% ДИ
Возраст, Ме (Q1-Q3)	35 (30–40,5)	37(32–41)	<b>0,004</b>		
ИМТ, Ме (Q1-Q3)	22,94 (20,7–25,79)	22,64 (20,35–25,85)	0,33		
ИМТ более 25 кг/м <sup>2</sup>	20 (27,7)	112 (34,1)	0,33	1,34	0,76–2,36
Тяжелый физический труд, n (%)	16 (22,2)	76 (23,1)	1,0	1,05	0,57–1,94
Курение, n (%)	12 (16,7)	34 (20,3)	0,152	0,57	0,28–1,18
Менархе, Ме (Q1-Q3)	14 (13-14)	13 (12–14)	<b>0,000</b>		
Миома, n (%)	12 (16,7)	88 (26,8)	0,07	1,83	0,94–3,56
Аденомиоз, n (%)	6 (8,3)	72 (22)	<b>0,008</b>	3,09	1,28–7,42
Вагинальные роды, n (%)	46 (63,8)	262 (80)	<b>0,005</b>	2,24	1,29–3,89
Двое родов и более, n (%)	28 (38,8)	168 (51,2)	0,068	1,65	0,98–2,77
Стремительные роды, n (%)	4 (5,5)	68 (20,7)	<b>0,002</b>	4,44	1,56–12,61
Аборты, n (%)	6 (8,3)	82 (25)	<b>0,001</b>	3,66	1,53–8,77
Самопроизвольный выкидыш, n (%)	4 (5,5)	34 (20,3)	0,269	1,96	0,67–5,72
Крупный плод, n (%)	1(1,4)	86 (26,2)	<b>0,000</b>	25,23	3,45–184,39
Разрывы промежности в родах, n (%)	8 (11,1)	138 (42)	<b>0,000</b>	5,81	2,69–12,51
Эпизиотомия, n (%)	10 (13,8)	108 (32,9)	<b>0,001</b>	3,04	1,50–6,16
ПГ у родственников, n (%)	2 (2,8)	54 (16,5)	<b>0,001</b>	6,89	1,64–28,98
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (1,4)	12 (3,6)	0,47	2,69	0,34–21,07
Хр. гастрит, n (%)	10 (13,8)	104 (31,7)	<b>0,002</b>	2,87	1,41–5,83
Запоры, n (%)	1 (1,4)	58 (17,7)	<b>0,000</b>	15,25	2,07–112,02
Хр. бронхит, n (%)	1 (1,4)	6 (1,8)	1	1,32	0,15–11,16
Хр. цистит, n (%)	6 (8,3)	42 (12,8)	0,422	1,65	0,65–3,95
Хр. пиелонефрит, n (%)	8 (11,1)	40 (12,2)	1	1,11	0,49–2,48
Гипертоническая болезнь, n (%)	6 (8,3)	22 (6,7)	0,612	0,79	0,30–2,02
ЖДА, n (%)	10 (13,8)	56 (17)	0,601	1,27	0,61–2,64
ВБВНК, n (%)	18 (25)	122 (37,2)	<b>0,05</b>	1,77	1,0–3,16

Среди пациенток с наличием жалоб симптомы ДТД распределились следующим образом: симптомы ПТО регистрировались у 244 (61%) женщин, колоректально-анальные симптомы – у 238 (59,5%), жалобы, связанные с нарушением мочеиспускания, отмечались в 272 (68%) случаях. Данные по частоте встречаемости клинических проявлений ДТД, согласно опроснику PFDI 20, представлены в таблице 3. Среднее значение суммы баллов составило 25,65 (8,3–50,45). По результатам анализа данных пациенток с наличием жалоб, связанных с ПТО, определяется статистически значимая связь со следующими состояниями: вагинальные роды в анамнезе (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,00–2,56,  $p = 0,05$ ), стремительные роды (ОШ 3,16; 95% ДИ 1,69–5,89,  $p = 0,000$ ), роды крупным плодом (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,39–4,08,  $p = 0,001$ ), разрывы промежности в родах (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,58–3,84,  $p = 0,000$ ), ПГ у родственников первой линии (ОШ 2,64; 95% ДИ 1,34–5,17,  $p = 0,005$ ), хронический гастрит (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,10–2,78,  $p = 0,01$ ), запоры (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,42–5,45,  $p = 0,002$ ), хронический цистит (ОШ 3,62; 95% ДИ 1,65–7,97,  $p = 0,001$ ). Частота возникновения колоректально-анальных жалоб статистически значимо выше у женщин с наличием миомы матки (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,129–2,977,  $p = 0,01$ ), вагинальных родов в анамнезе и их количеством двое и более (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,63–4,23,  $p = 0,000$ ; ОШ 1,75; 95% ДИ 1,16–2,62,  $p = 0,008$ ), стремительных родов (ОШ 3,4 95% ДИ 1,82–6,35,  $p = 0,000$ ), родов крупным плодом (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,50–4,41,  $p = 0,000$ ), разрывов промежности в родах (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,91–4,71,  $p = 0,000$ ), эпизиотомии (ОШ 2,99; 95% ДИ 1,43–3,67,  $p = 0,001$ ), хронического гастрита (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,19–2,03,  $p = 0,007$ ), запоров (ОШ 7,26; 95% ДИ 3,04–17,35,  $p = 0,000$ ), варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,07–2,52,  $p = 0,02$ ). Курящие женщины реже отмечают наличие жалоб на нарушение дефекации (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,25–0,89,  $p = 0,02$ ). У пациенток, предъявляющих жалобы на нарушение мочеиспускания, определяется взаимосвязь с наличием следующих факторов: тяжелый физический труд (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,29–4,02,  $p = 0,003$ ), аденомиоз (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,6–5,96,  $p = 0,000$ ), вагинальные роды и их количество (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,51–3,95,  $p = 0,000$ ), стремительные роды (ОШ 4,61; 95% ДИ 2,14–9,95,  $p = 0,000$ ), аборты (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,2–3,73,  $p = 0,009$ ), роды крупным плодом (ОШ 5,31; 95% ДИ 2,57–10,99,  $p = 0,000$ ), разрывы промежности в родах (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,89–5,06,  $p = 0,000$ ), ПГ у родственников первой линии родства (ОШ 3,21; 95% ДИ 1,47–7,01,  $p = 0,002$ ), хронический гастрит (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,13–3,09,  $p = 0,01$ ), запоры (ОШ 7,67; 95% ДИ 2,71–21,7,  $p = 0,000$ ).

Таблица 3

Данные самооценки симптомов дисфункции тазового дна, опросник PFDI 20

Симптом	Наличие симптома, n (%)
Симптомы пролапса тазовых органов	
Давление в нижней части живота	190 (47,5)
Тяжесть в области малого таза	197 (49,2)
Выпячивание или ощущение инородного тела во влагалище	82 (20,5)
Необходимость вправления выпячивания во влагалище, чтобы опорожнить кишечник	40 (10)
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	142 (35,5)
Необходимость вправления выпячивания, чтобы опорожнить мочевой пузырь	22 (5,5)
Колоректально-анальные симптомы	
Необходимость сильного напряжения для опорожнения кишечника	186 (46,5)
Чувство неполного опорожнения кишечника	124 (31)
Недержание кала при правильно сформированном стуле	14 (3,5)
Недержание кала, если стул мягкий или жидкий	32 (8)
Недержание газов	102 (25,5)
Боль при дефекации	110 (27,5)
Чувство необходимости срочного опорожнения кишечника	106 (26,5)
После или во время дефекации появляется выпячивание из влагалища	42 (10,5)
Симптомы нарушения мочеиспускания	
Частое мочеиспускание (> 8 раз днем, >1 раза ночью)	162 (40,5)

Недержание мочи, связанное с чувством необходимости срочного мочеиспускания	88 (22)
Недержание мочи, связанное с кашлем, чиханием, смехом	188 (47)
Недержание мочи, не связанное с физическим напряжением	100 (25)
Затруднение мочеиспускания	72 (18)
Боль внизу живота, связанная с мочеиспусканием	92 (23)

По результатам подсчета общего балла опросника FSFI19 наличие сексуальной дисфункции регистрируется у 240 (60%) женщин. Среднее значение суммы баллов составило 24,9 (18,1–28,7). Анализ социально-демографических и клинических данных пациенток с наличием сексуальной дисфункции показал статистически значимо большее значение показателя ИМТ по сравнению с женщинами с нормальной сексуальной функцией. По остальным показателям не было выявлено значимых различий (табл. 4).

Таблица 4

Социально-демографическая и клиническая характеристика женщин с наличием и отсутствием сексуальной дисфункции

Показатель	Нормальная сексуальная функция, n = 160 (40%)	Наличие сексуальной дисфункции, n = 240 (60%)	p	ОШ	95% ДИ
Возраст, Ме (Q1-Q3)	36,45 (31,5–41)	36,45 (31,5–41)	0,859		
ИМТ, Ме (Q1-Q3)	22,3 (20,2–24,85)	22,97 (20,75–26,66)	<b>0,04</b>		
ИМТ более 25 кг/м <sup>2</sup>	42 (26,2)	90 (37,5)	<b>0,02</b>	1,68	1,08–2,61
Тяжелый физический труд, n (%)	31 (19,3)	61 (25,4)	0,183	1,41	0,87–2,31
Курение, n (%)	14 (8,7)	32 (13,3)	0,152	1,6	0,82–3,11
Менархе, Ме (Q1-Q3)	13 (13–14)	13 (13–14)	0,687		
Миома, n (%)	35 (21,9)	65 (27)	0,28	1,32	0,82–2,12
Аденомиоз, n (%)	30 (18,7)	48 (20)	0,79	1,08	0,65–1,8
Вагинальные роды, n (%)	129 (80,6)	179 (74,5)	0,18	0,7	0,43–1,14
Двое родов и более, n (%)	80 (50)	116 (48,3)	0,76	0,93	0,62–1,39
Стремительные роды, n (%)	29 (18,1)	43 (17,9)	1	0,98	0,58–1,65
Аборты, n (%)	29 (18,1)	59 (24,5)	0,14	1,47	0,89–2,42
Самопроизвольный выкидыш, n (%)	16 (10)	22 (9,2)	0,86	0,9	0,46–1,78
Крупный плод, n (%)	34 (21,2)	53 (22)	0,8	1,09	0,66–1,78
Разрывы промежности в родах, n (%)	61 (38,1)	85 (35,4)	0,59	0,89	0,58–1,34
Эпизиотомия, n (%)	52 (32,5)	66 (27,5)	0,31	0,78	0,51–1,21
ПГ у родственников, n (%)	25 (15,6)	31 (12,9)	0,46	0,8	0,45–1,41
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (3,1)	8 (3,3)	0,76	1,34	0,39–4,54
Хр. гастрит, n (%)	50 (31,2)	64 (26,6)	0,36	0,8	0,51–1,24
Запоры, n (%)	24 (15)	34 (14,1)	0,88	0,93	0,53–1,64
Хр. бронхит, n (%)	3 (1,9)	4 (1,7)	0,68	0,65	0,13–3,3
Хр. цистит, n (%)	19 (11,8)	29 (12)	1	1,02	0,55–1,88
Хр. пиелонефрит, n (%)	19 (11,8)	29 (12)	1	1,02	0,55–1,88
Гипертоническая болезнь, n (%)	10 (6,2)	18 (7,5)	0,69	1,21	0,54–2,7
ЖДА, n (%)	27 (16,8)	39 (16,25)	0,89	0,95	0,55–1,63
ВБВНК, n (%)	63 (39,3)	77 (32)	0,13	0,72	0,47–1,1

Анализ показателей сексуальной функции (рис. 1) показал, что большая часть женщин отмечает умеренную степень выраженности влечения, возбуждения, lubricации, оргазма и удовлетворения. Низкий уровень влечения наблюдается практически у половины пациенток, приближается к 1/3

количество женщин, редко испытывающих возбуждение и удовлетворение сексуальными отношениями. Каждая третья женщина отмечает высокую степень увлажнения половых органов и более чем в половине случаев достигает оргазма при половом контакте. Более половины пациенток испытывают умеренно- и слабовыраженный болевой синдром в процессе полового акта.

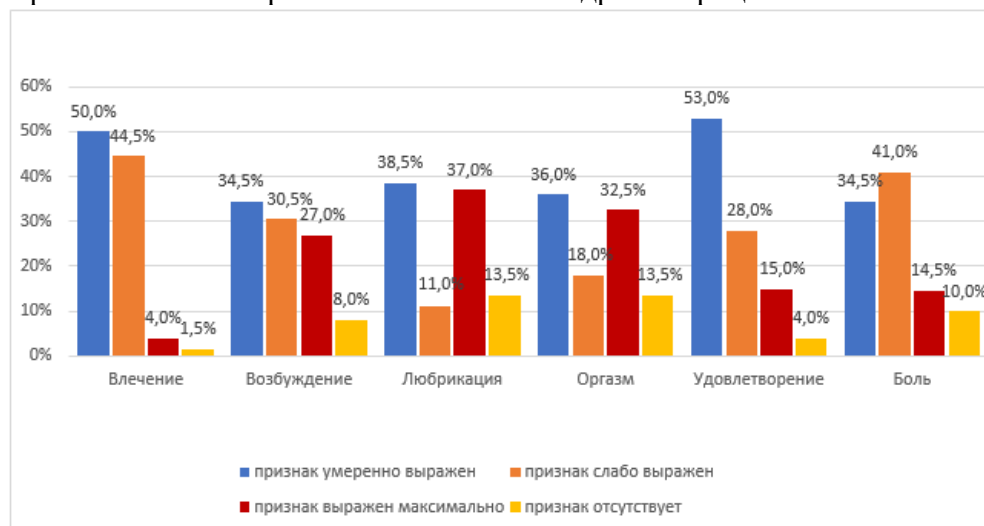


Рисунок 1. Уровень показателей сексуальной функции согласно опроснику FSFI19

Результаты анализа социально-демографических и клинических данных пациенток показали, что среди женщин с низким уровнем влечения ( $n = 178$ ) у 32,5% образ жизни связан с тяжелым физическим трудом (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,65–4,32,  $p = 0,000$ ), 82% имеют вагинальные роды в анамнезе (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,04–2,74,  $p = 0,04$ ), у 43,8% были разрывы промежности в родах (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,17–2,66,  $p = 0,007$ ), 22,5% имеют стремительные роды в анамнезе (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,02–2,87,  $p = 0,04$ ), ПГ у родственников встречается у 20% женщин (ОШ 2,56; 95% ДИ 1,42–4,60,  $p = 0,002$ ), 7,8% женщин, страдающих хроническим циститом, реже отмечают снижение влечения (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,24–0,91,  $p = 0,02$ ).

Среди пациенток с низким уровнем возбуждения ( $n = 122$ ) у 29,5% были аборт в анамнезе (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,11–2,97,  $p = 0,01$ ), 27,8% отмечают роды крупным плодом (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,02–2,76,  $p = 0,04$ ). Пациентки, страдающие хроническим гастритом (16,3%) и запорами (8,1%), реже сообщают о низком уровне возбуждения (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,22–0,65,  $p = 0,000$ ; ОШ 0,42, 95% ДИ 0,20–0,87,  $p = 0,02$ ).

Среди женщин с низкой степенью увлажнения половых органов ( $n = 44$ ) 50% отмечают наличие тяжелого физического труда (ОШ 4,08; 95% ДИ 2,14–7,79,  $p = 0,000$ ), у 36% были аборт в анамнезе (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,15–4,38,  $p = 0,02$ ), 9% страдают сахарным диабетом 2 типа (ОШ 4,35; 95% ДИ 1,25–15,09,  $p = 0,03$ ). Женщины, имеющие в анамнезе двое вагинальных родов и более (27%), реже отмечают низкий уровень увлажнения (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,17–0,70,  $p = 0,002$ ).

Женщины, занимающиеся тяжелым физическим трудом и страдающие хроническим бронхитом, чаще отмечают отсутствие или редкое достижение оргазма (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,51–4,53,  $p = 0,001$ ; ОШ 9,55; 95% ДИ 1,71–53,24,  $p = 0,01$ ).

Среди пациенток, неудовлетворенных сексуальными отношениями ( $n = 112$ ), 34,4% отмечают наличие тяжелого физического труда (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,75–4,65,  $p = 0,000$ ), 23% являются курящими (ОШ 5,0; 95% ДИ 2,63–9,49,  $p = 0,000$ ), аборт в анамнезе имеют 29,5% женщин (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,30–3,53,  $p = 0,003$ ), у 19,6% встречается ПГ у родственников первой линии (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,21–3,90,  $p = 0,01$ ). Пациентки, страдающие хроническим гастритом (9,8%) и хроническим циститом (3,2), реже отмечают низкий уровень удовлетворения сексуальными отношениями (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,11–0,41,  $p = 0,000$ ; ОШ 0,20; 95% ДИ 0,07–0,58,  $p = 0,001$ ).

Выраженный болевой синдром во время и после полового акта отмечают 58 женщин. Тяжелым физическим трудом занимаются 41,3% из них (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,58–5,11,  $p = 0,001$ ). Аденомиозом страдают 31% женщин (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,13–3,94,  $p = 0,02$ ), миомой матки 41,3% (ОШ 2,47; 95%



ДИ 1,38–4,41,  $p = 0,003$ ). Самопроизвольный выкидыш в анамнезе имеют 24,1% пациенток (ОШ 4,21; 95% ДИ 2,03–8,75,  $p = 0,000$ ), разрывы промежности в родах 51,7% (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,19–3,66,  $p = 0,01$ ), хроническим циститом страдают 20,6% (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,07–4,57,  $p = 0,04$ ). Женщины, имеющие в анамнезе двое и более вагинальных родов (31%), реже сообщают о болевом синдроме (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,22–0,75,  $p = 0,004$ ).

Симптомы дисфункции тазового дна имеют высокую частоту встречаемости среди женщин репродуктивного возраста города Барнаула. Нарушение сексуальной функции затрагивает 60% женщин, 82% имеют хотя бы одну жалобу, связанную с ПТО, нарушением дефекации и мочеиспускания, что согласуется с данными, полученными другими авторами [13]. Некоторые исследователи получили результаты, указывающие на более низкую частоту встречаемости симптомов ДТД по сравнению с данными, описанными нами [8, 9]. Различия в полученных результатах могут быть обусловлены несколькими факторами: деликатность проблемы и нежелание женщины обсуждать свое состояние, адаптация к имеющимся симптомам и восприятие их как нормы, дефицит времени у современной женщины и спешка в процессе заполнения опросников.

Сроки появления симптомов ДТД не определены, у некоторых женщин клинические проявления возникают сразу после воздействия повреждающего фактора, в некоторых случаях этот период может длиться несколько лет. В нашем исследовании у женщин с наличием симптомов ДТД среднее значение возраста было значимо выше, чем у женщин, не имеющих жалоб ( $p = 0,004$ ). Разница составила 2 года. Возможно, это связано с тем, что клинические проявления возникают с течением времени. Дискуссия о вагинальных родах как факторе риска ДТД ведется на протяжении многих лет. Показано, что травма промежности в родах является пусковым механизмом в развитии несостоятельности тазового дна, ПТО и симптомов, связанных с этими состояниями [14]. По результатам нашего исследования определяется статистически значимая связь вагинальных родов, их количества, родов крупным плодом, стремительных родов и разрывов промежности с наличием симптомов ДТД. Женщины с положительным семейным анамнезом по ПТО входят в группу риска по возникновению ДТД и опущению гениталий [15]. ПГ у родственников первой линии родства по результатам нашего исследования имеет связь с наличием у женщин жалоб, связанных с ДТД. Курящие женщины реже жалуются на нарушение дефекации ( $p = 0,02$ ), возможно, это связано со стимулирующим воздействием никотина на функцию кишечника [16]. Особенности образа жизни, запоры, варикозное расширение вен являются факторами риска возникновения ДТД [17]. В нашем исследовании определяется статистически значимая связь наличия тяжелого физического труда с симптомами нарушения мочеиспускания ( $p = 0,03$ ). По результатам проведенного анкетирования пациентки, в образе жизни которых присутствует тяжелая физическая нагрузка, отмечают низкий уровень сексуального влечения, возбуждения, редкое достижение оргазма и выраженный болевой синдром, связанный с половым актом ( $p < 0,05$ ). Женщины, страдающие варикозной болезнью вен нижних конечностей, чаще отмечают жалобы на нарушения дефекации ( $p = 0,02$ ). Хронические запоры увеличивают шансы возникновения жалоб, связанных с ПТО и колоректально-анальных жалоб ( $p < 0,05$ ). По результатам оценки данных опросника FSFI 19 не было выявлено связи запоров и жалоб на снижение сексуальной функции. Напротив, пациентки, страдающие хроническим гастритом и запорами, реже сообщают о низком уровне возбуждения и о неудовлетворенности сексуальными отношениями ( $p < 0,05$ ). Аденомиоз является одной из причин хронической тазовой боли и бесплодия [18]. Болевой синдром, связанный с хроническим циститом, снижает сексуальную функцию женщин [19, 20]. По результатам нашего исследования, треть женщин, отмечающих жалобы на выраженный болевой синдром во время полового акта, страдают аденомиозом ( $p = 0,02$ ), каждая пятая – хроническим циститом ( $p = 0,04$ ). Наличие вагинальных родов в анамнезе и их количество более двух повышает качество сексуальной функции по показателям «увлажнение» и «болевой синдром» ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Наличие одного или более симптомов дисфункции тазового дна отмечают 82% женщин репродуктивного возраста города Барнаула, принимавших участие в исследовании, симптомы

сексуальной дисфункции встречаются у 60% женщин.

2. Определяется взаимосвязь наличия симптомов дисфункции тазового дна с наличием вагинальных родов в анамнезе, стремительными родами в анамнезе, родами крупным плодом, травмой промежности в родах, абортами, аденомиозом, наличием ПТО у родственников первой линии родства, хроническим гастритом, запорами и варикозной болезнью вен нижних конечностей.
3. ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> увеличивает шансы возникновения сексуальной дисфункции.

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

Иванюк И.С. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Ремнёва О.В. – 30% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Пьянкова И.В. – 10% (сбор данных).

Гальченко А. И. – 10% (сбор данных).

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

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ***Соответствие научной специальности:***

14.01.01 (3.1.4) – Акушерство и гинекология.

#### ***Список литературы:***

1. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции. Дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией: пер. с англ. Москва: МЕДпресс-информ. 2020. 400 с.
2. Короткевич О.С., Эйzenах И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. 3 (4). 32–38. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38.
3. Peinado-Molina R.A., Hernández-Martínez A., Martínez-Vázquez S., et al. Pelvic floor dysfunction: prevalence and associated factors. BMC Public Health. 2023. 23 (1). 2005. doi: 10.1186/s12889-023-16901-3.
4. Kelley E.L., Kingsberg S.A. Sexuality and Infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2024. 51 (2). 311–322. doi: 10.1016/j.ogc.2024.02.005.
5. Sartore A., Scalia M.S., Mangino F.P., et al. Pelvic floor function after third and fourth degree perineal lacerations: a case-control study on quality of life. BMC Womens Health. 2024. 24(1). 12. doi: 10.1186/s12905-023-02739-9.
6. Fontenele M.Q.S., Moreira M.A., de Moura A.C.R., et al. Pelvic floor dysfunction distress is correlated with quality of life, but not with muscle function. Arch Gynecol Obstet. 2021. 303 (1). 143–149. doi: 10.1007/s00404-020-05770-5.
7. Reis A.M., Brito L.G.O., Lunardi A.L.B., et al. Depression, anxiety, and stress in women with urinary incontinence with or without myofascial dysfunction in the pelvic floor muscles: A cross-sectional study. Neurourol. Urodyn. 2021. 40 (1). 334–339. doi: 10.1002/nau.24563.
8. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2018. 9. 99–104. doi: 10.18565/aig.2018.9.99-105.
9. Sawai M., Yuno C., Shogenji M., et al. Prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction and related factors among Japanese female healthcare workers. Low Urin. Tract. Symptoms. 2022. 14 (5). 380–386. doi: 10.1111/luts.12455.
10. Pierce H., Perry L., Chiarelli P., et al. systematic review of prevalence and impact of symptoms of pelvic floor dysfunction in identified workforce groups. J. Adv. Nurs. 2016. 72 (8). 1718–1734. doi: 10.1111/jan.12909.

11. Dheresa M., Worku A., Oljira L. et al. Women's health seeking behavior for pelvic floor disorders and its associated factors in eastern Ethiopia. *Int Urogynecol J.* 2020. 31 (6). 1263–1271. doi: 10.1007/s00192-020-04309-1.
12. Goba G.K., Legesse A.Y., Zelelow Y.B., et al. Reliability and validity of the Tigrigna version of the Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7). *Int. Urogynecol. J.* 2019. 30 (1). 65–70. doi: 10.1007/s00192-018-3583-9.
13. Fisher-Yosef T., Lidsky Sachs D., Edel S.S., Pelvic Floor Dysfunction among Reproductive-Age Women in Israel: Prevalence and Attitudes-A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel).* 2024.12(3). 390. doi: 10.3390/healthcare12030390.
14. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., et al. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. Female. *Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* 2019. 25 (1). 3–7. doi: 10.1097/SPV.0000000000000644.
15. Allen-Brady K., Norton P.A., Hill A.J., et al., Cannon-Albright L.A. Risk of pelvic organ prolapse treatment based on extended family history. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2020. 223 (1). 105.e1–105.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.271.
16. Lehrer S., Rheinstein P.H. Constipation and Cigarette Smoking Are Independent Influences for Parkinson's Disease. *Cureus.* 2022. 14 (1). e21689. doi: 10.7759/cureus.21689.
17. Fitz F.F., Bortolini M.A.T., Pereira G.M.V., et al., PEOPLE: Lifestyle and comorbidities as risk factors for pelvic organ prolapse-a systematic review and meta-analysis PEOPLE: PELvic Organ Prolapse Lifestyle comorbidityEs. *Int. Urogynecol. J.* 2023. 34 (9). 2007–2032. doi: 10.1007/s00192-023-05569-3.
18. Gruber T.M, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells.* 2021. 10 (6). 1381. doi: 10.3390/cells10061381.
19. Sobti A., Shower S., Ballard P., et al., Bladder pain syndrome and sexual function: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol J.* 2023. 34 (10). 2359–2371. doi: 10.1007/s00192-023-05633-y.
20. Титяев И.И., Удалов К.В., Касьянов Д.С. Тихонов И.В., Абдуллаев Н.А., и соавт. Оценка лечения синдрома хронической тазовой боли с использованием оригинального Опросника. *Бюллетень медицинской науки.* 2023. 1 (29). 108-115. doi: 10.31684/25418475-2023-1-108.

## References:

1. Petros P. The female pelvic floor. Functions. Dysfunctions and their treatment in accordance with the integral theory: translated from English. Moscow: MEDpress-inform. 2020. 400 p. in Russian.
2. Korotkevich O.S., Ejzenah I.A., Mozes V.G., et al. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. *Fundamental and clinical medicine.* 2018. 3(4). 32-38. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38. in Russian.
3. Peinado-Molina R.A., Hernández-Martínez A., Martínez-Vázquez S., et al. Pelvic floor dysfunction: prevalence and associated factors. *BMC Public Health.* 2023. 23(1).2005. doi: 10.1186/s12889-023-16901-3.
4. Kelley E.L., Kingsberg S.A. Sexuality and Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2024 51(2). 311–322. doi: 10.1016/j.ogc.2024.02.005.
5. Sartore A., Scalia M.S., Mangino F.P., et al.. Pelvic floor function after third and fourth degree perineal lacerations: a case-control study on quality of life. *BMC Womens Health.* 2024. 24(1). 12. doi: 10.1186/s12905-023-02739-9.
6. Fontenele M.Q.S., Moreira M.A., de Moura A.C.R., et al. Pelvic floor dysfunction distress is correlated with quality of life, but not with muscle function. *Arch Gynecol Obstet.* 2021. 303(1). 143–149. doi: 10.1007/s00404-020-05770-5.
7. Reis A.M., Brito L.G.O., Lunardi A.L.B., et al. Depression, anxiety, and stress in women with urinary incontinence with or without myofascial dysfunction in the pelvic floor muscles: A cross-sectional study. *Neurourol. Urodyn.* 2021. 40(1). 334–339. doi: 10.1002/nau.24563.
8. Artymuk N.V., Hapacheva S.Yu. The prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology.* 2018. 9. 99–104. doi: 10.18565/aig.2018.9.99-105. in

Russian.

9. Sawai M., Yuno C., Shogenji M., et al. Prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction and related factors among Japanese female healthcare workers. *Low Urin. Tract. Symptoms*. 2022. 14(5). 380–386. doi: 10.1111/luts.12455.
10. Pierce H., Perry L., Chiarelli P., et al. systematic review of prevalence and impact of symptoms of pelvic floor dysfunction in identified workforce groups. *J. Adv. Nurs*. 2016. 72(8). 1718–1734. doi: 10.1111/jan.12909.
11. Dheresa M., Worku A., Oljira L., et al. Women's health seeking behavior for pelvic floor disorders and its associated factors in eastern Ethiopia. *Int Urogynecol J*. 2020. 31(6). 1263–1271. doi: 10.1007/s00192-020-04309-1.
12. Goba G.K., Legesse A.Y., Zelelow Y.B., et al. Reliability and validity of the Tigrigna version of the Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7). *Int. Urogynecol. J*. 2019. 30(1). 65–70. doi: 10.1007/s00192-018-3583-9.
13. Fisher-Yosef T., Lidsky Sachs D., Edel S.S., et al. Pelvic Floor Dysfunction among Reproductive-Age Women in Israel: Prevalence and Attitudes-A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)*. 2024.12(3). 390. doi: 10.3390/healthcare12030390.
14. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., et al. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female. Pelvic. Med. Reconstr. Surg*. 2019. 25(1). 3–7. doi: 10.1097/SPV.0000000000000644.
15. Allen-Brady K., Norton P.A., Hill A.J., et al. Risk of pelvic organ prolapse treatment based on extended family history. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2020. 223(1). 105.e1–105.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.271.
16. Lehrer S., Rheinstein P.H. Constipation and Cigarette Smoking Are Independent Influences for Parkinson's Disease. *Cureus*. 2022. 14(1). e21689. doi: 10.7759/cureus.21689.
17. Fitz F.F., Bortolini M.A.T., Pereira G.M.V., et al. PEOPLE: Lifestyle and comorbidities as risk factors for pelvic organ prolapse-a systematic review and meta-analysis PEOPLE: PELvic Organ Prolapse Lifestyle comorbidityEs. *Int. Urogynecol. J*. 2023. 34(9). 2007–2032. doi: 10.1007/s00192-023-05569-3.
18. Gruber T.M, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021. 10(6). 1381. doi: 10.3390/cells10061381.
19. Sobti A., Shower S., Ballard P., et al. Bladder pain syndrome and sexual function: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol J*. 2023. 34(10). 2359–2371. doi: 10.1007/s00192-023-05633-y.
20. Tityaev I. I., Udalov K. V., Kas'yanov D. S. et al. Assessment of treatment efficacy for chronic pelvic pain syndrome using an original questionnaire. *Bulleten medicinskoj nauki*. 2023. 1(29). 108–115. doi: 10.31684/25418475-2023-1-108. in Russian.

### **Информация об авторах:**

1. **Иванюк Ирина Сергеевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, врач ультразвуковой диагностики, врач акушер-гинеколог, e-mail: [Ivanukirina@yandex.ru](mailto:Ivanukirina@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0002-6895-7103, Author ID РИНЦ 1126353;
2. **Ремнёва Ольга Васильевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО, e-mail: [rolmed@yandex.ru](mailto:rolmed@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0002-5984-1109, Author ID РИНЦ 420366, ID Scopus 57189695392;
3. **Пьянкова Ирина Владимировна**, к.м.н., заведующая женской консультацией, e-mail: [pyankova.1970@bk.ru](mailto:pyankova.1970@bk.ru), Author ID РИНЦ 417484
4. **Гальченко Анжелика Ивановна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, e-mail: [calchenco-ang@mail.ru](mailto:calchenco-ang@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-3013-7764, Author ID РИНЦ 660228;

***Author information:***

1. **Ivanyuk I.S.**, Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of additional professional education, ultrasound doctor, obstetrician-gynecologist, e-mail: [Ivanukirina@yandex.ru](mailto:Ivanukirina@yandex.ru), ORCID ID: [https://orcid.org/ 0000-0002-6895-7103](https://orcid.org/0000-0002-6895-7103), Science Index 1126353;
2. **Remneva O.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of additional professional education. e-mail: [rolmed@yandex.ru](mailto:rolmed@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0002-5984-1109, Science Index 420366, ID Scopus 57189695392;
3. **P'yankova I.V.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Maternity Clinic, e-mail: [pyankova.1970@bk.ru](mailto:pyankova.1970@bk.ru), Science Index 417484.
4. **Gal'chenko A.I.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of additional professional education e-mail: [calchenco-ang@mail.ru](mailto:calchenco-ang@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-3013-7764, Science Index 660228;

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_58

УДК.:616-005.1-08: 616.151.5: 578.834.1

<sup>1,2</sup>Локтионов А.В., <sup>1</sup>Сергеева В.А., <sup>3</sup>Трубникова Е.В., <sup>3</sup>Белоус А.С., <sup>1</sup>Кузовлев А.Е.**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 COVID-19, ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3;<sup>2</sup>Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Россия, г. Курск, ул. Сумская, д.45а, 305007;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», 305000, Россия, г. Курск, ул. Радищева, д. 33

**Цель:** оценить состояние системы гемостаза и эффективность профилактической дозы антикоагулянтов у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, при госпитализации.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включались пациенты с диагнозом острая внебольничная пневмония, которые поступили в ОРИТ ОБУЗ «Курская городская больница № 6», специализированной на период пандемии на оказание помощи взрослому населению с коронавирусной инфекцией в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. В выборку вошли данные от 127 больных. Всем пациентам при поступлении проводилось КТ-исследование для подтверждения диагноза двухсторонней пневмонии и обследование методом ПЦР для подтверждения диагноза COVID-19. Исследование системы гемостаза крови проводилось также всем в течение первых 24 часов после госпитализации. Использовалась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т2" ("Гемакор", г. Москва).

**Результаты.** Нами выявлены статистически значимые различия между лабораторными показателями у выживших и умерших пациентов: уровень лейкоцитоза, уровень С-реактивного белка, лактата крови. Установлено, что в первой выборке данные показатели были значительно ниже, чем во второй. Проведенный корреляционный анализ показал, что умершие больные имели более выраженное состояние гиперкоагуляции свертывающей системы крови и больший риск развития тромбовоспалительного синдрома.

**Заключение.** Проведена оценка состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, непосредственно при госпитализации. Полученные результаты дают основание для вывода, что использование профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может быть малоэффективным и даже опасным из-за связи между нарушениями гемостаза и неблагоприятными исходами. Подбор дозы антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные или нефракционированные гепарины, должен основываться на четких целевых показателях, например, показателях тромбодинамики. Такой подход поможет в значительной степени оптимизировать эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 COVID-19, гемостаз, тромбодинамический тест, тромбовоспалительный синдром

<sup>1,2</sup>Loktionov A.V., <sup>1</sup>Sergeeva V.A., <sup>3</sup>Trubnikova E.V., <sup>3</sup>Belous A.S., <sup>1</sup>Kuzovlev A.E.

# THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM A SEVERE COURSE OF THE CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 COVID-19, DURING HOSPITALIZATION (RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL STUDY)

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Karl Marx St., Russia, Kursk, 305041*

<sup>2</sup>*Regional Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital», 45a Sumskaya St., Kursk, Russia, 305007*

<sup>3</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State University», 33 Radishcheva St., Kursk, Russia, 305000*

**Objective:** to assess the state of the hemostasis system and the effectiveness of a prophylactic dose of anticoagulants in patients suffering from severe COVID-19 coronavirus infection during hospitalization.

**Materials and methods.** The study included patients diagnosed with acute community-acquired pneumonia who were admitted to the intensive care unit of the Kursk City Hospital No. 6, specialized during the pandemic in providing assistance to the adult population with coronavirus infection in the period from December 2020 to December 2021. The sample included data from 127 patients. All patients underwent CT scanning upon admission to confirm the diagnosis of bilateral pneumonia and PCR testing to confirm the diagnosis of COVID-19. A study of the blood hemostasis system was also performed for everyone within the first 24 hours after hospitalization. The diagnostic laboratory system "T2 Thrombodynamics Registrar" ("Gemacor", Moscow) was used.

**Results.** We found statistically significant differences between laboratory parameters in surviving and deceased patients: leukocytosis level, C-reactive protein level, blood lactate. It was found that in the first sample, these parameters were significantly lower than in the second. The conducted correlation analysis showed that deceased patients had a more pronounced state of hypercoagulation of the blood coagulation system and a higher risk of developing thromboinflammatory syndrome.

**Conclusion.** The state of the hemostasis system was assessed in patients suffering from severe coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2, immediately upon hospitalization. The results suggest that the use of prophylactic anticoagulant therapy in patients with a new coronavirus infection may be ineffective and even dangerous due to the relationship between hemostasis disorders and adverse outcomes. Dosing of anticoagulants such as low molecular weight or unfractionated heparins should be based on clear targets, such as thrombodynamic parameters. This approach will significantly optimize the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with COVID-19.

**Keywords:** coronavirus infection SARS-CoV-2 COVID-19, hemostasis, thrombodynamic test, thromboinflammatory syndrome

Пандемия острой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила перед врачами и исследователями вопрос о проведении адекватной профилактики и терапии гемокоагуляционных нарушений, которым в патогенезе данного заболевания принадлежит ведущая роль [1, 2]. Известно, что у каждого второго пациента, госпитализированного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и получавшего фармакологическую профилактику, тем не менее развивались серьёзные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), среди которых 87% приходилось на долю тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Причиной этому может быть тромбовоспалительный синдром (ТВС), имеющий сложный и не до конца изученный механизм развития, что диктует необходимость разработки эффективных методов его терапии [4]. Терапия, в свою очередь, имеет первостепенное значение, так как летальность у пациентов с SARS-CoV, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, остается высокой и составляет, по разным данным, от 45 до 55% [5].

Ведущим звеном в патогенезе развития ТВС является продукция провоспалительных цитокинов. Один из конкретных эффектов ИЛ-6 [6] – активация свертывания крови, которая проявляется

усиленным синтезом фибриногена [7], ускоренной продукцией тромбоцитов [8] и индукцией экспрессии тканевого фактора (ТФ) [9] в эндотелиоцитах и макрофагах. Подобный эффект также наблюдается при связывании вируса SARS-CoV с рецептором ACE2 в эндотелиоцитах [10]. Это приводит к массивному высвобождению активатора плазминогена u-PA альвеолярными макрофагами, что сопровождается активацией локального фибринолиза в альвеолах с повышением уровня D-димера и фибриногена и подавлением системы протеина С. К прокоагулянтным факторам, показавшим свою роль в развитии ТВС при COVID-19, также относятся патоген-ассоциированные и ассоциированные с хозяином молекулярные паттерны PAMPs, DAMPs и система комплемента [13].

В результате ТВС развивающаяся коагулопатия имеет уникальные черты, которые отличают ее от гемокоагуляционных нарушений, возникающих при ряде других заболеваний [11]. Так, в отличие от сепсис-индуцированного ДВС-синдрома, при котором наблюдается коагулопатия потребления с увеличением протромбинового времени, снижением тромбоцитов, D-димера и антитромбина-III [12], для ТВС на фоне COVID-19 характерно повышение тромбоцитов и фибриногена при исходно нормальном протромбиновом времени, с чем связывают большую, в сравнении с сепсисом, частоту встречаемости ТЭО. При COVID-19 может наблюдаться гиперферритинемия [13], характерная для синдрома гемофагоцитоза/гемофаголитического лимфогистиоцитоза [14], для лечения которого показаны кортикостероиды и химиотерапия, эффективность которой в лечении COVID-19 пока не доказана. Коагулопатия при COVID-19 несет с собой клинико-лабораторные симптомы, которые идентичны с антифосфолипидным синдромом. Антифосфолипидный синдром характеризуется развитием артериальных и венозных тромбозов в присутствии антифосфолипидных антител, включая волчаночный антикоагулянт [17]. Он был обнаружен в крови 90% пациентов с COVID-19, что диктует необходимость дальнейшего изучения возможности применения терапевтических стратегий катастрофического антифосфолипидного синдрома (антитромбоцитарная терапия [16], внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен) в лечении ТВС при COVID-19. Так же, как при тромбоцитопенической микроангиопатии, в патогенезе которой ведущая роль принадлежит подавлению антителами энзима ADAMTS-13, в норме расщепляющего мультимеры фактора Виллибрандта (vWF), у пациентов с COVID-19 может наблюдаться поражение почек, тромбоцитопения [17], хотя у них реже наблюдаются артериальные тромбозы и микроангиопатическая гемолитическая анемия [18]. Данные о вовлечении системы комплемента в патогенез ТВС при COVID-19 заставляют задуматься о возможности применения у ряда пациентов таких терапевтических стратегий типичного гемолитико-уремического синдрома, как плазмаферез и антикомплементарная терапия [19].

Учитывая вышеизложенные факторы, указывающие на необходимость поиска конкретных паттернов ТВС у каждого пациента и выработку индивидуальной цель-ориентированной терапии, нами была поставлена задача изучить состояние свертывающей системы пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 в зависимости от исхода заболевания, используя тест тромбодинамики (ТТ), глобальный тест ранней диагностики нарушений свертывания крови, позволяющий оценить пространственную динамику роста фибринового сгустка и являющийся на сегодняшний день единственным диагностическим тестом, в котором применяются новые представления о пространственных аспектах свертывания с использованием физиологического активирующего стимула [20].

**Цель исследования:** оценить состояние системы гемостаза и эффективность профилактической дозы антикоагулянтов у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, при госпитализации.

**Материалы и методы.** Дизайн работы охватывает исследование 127 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 COVID-19, представлен на рисунке 1. В исследование включались пациенты с диагнозом острая внебольничная пневмония, которые поступили в ОРИТ ОБУЗ «Курской городской больницы № 6», специализированной на период пандемии на оказание помощи взрослому населению с новой коронавирусной инфекцией в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. Всем пациентам при поступлении проводилось КТ-исследование для подтверждения диагноза двухсторонней пневмонии и обследование методом ПЦР для подтверждения диагноза



## COVID-19.

## Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- первичная госпитализация в АРО;
- поражение легочной ткани любой степени по данным рентгенографии и КТ;
- потребность в назначении НМГ;

## Критерии исключения:

- злокачественные заболевания в активной фазе;
- есть противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии;
- невозможность оценить, получал ли пациент ранее антикоагулянты;
- отказ пациента от включения в исследование.
- отказ пациента от продолжения лечения.



Рисунок 1. Схема диагностики и лечения пациентов в ОПРТ ОБУЗ «Курская городской больницы № 6» с подтвержденным диагнозом COVID-19, вызванной SARS-CoV

Критериями соответствия приняты данные, подтвержденные при клиническом обследовании и на основе рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований (рис. 1). Подбор участников в группы осуществлялся на основании предварительного анализа сведений, полученных как при клиническом обследовании, так и на основе данных рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований.

В ходе исследования, 127 обследованных пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, были ретроспективно разделены на группу выживших (68 человек) и умерших (59 человек).

В работу вошли данные, полученные при следующих исследованиях:

1) общеклиническом, лабораторном (ОАК, биохимический анализ крови: СРБ, АлТ, АсТ, ЛДГ) и инструментальном (Р-графия ОГК, КТ ОГК, ЭХОГ) обследовании больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2;

2) оценка гемостезиологических параметров:

а) тест тромбодинамики – метод основан на регистрации фибринового сгустка, образующегося при активации свертывания локально на поверхности с иммобилизованным тканевым фактором. Учитывались основные показатели теста тромбодинамики: стационарная скорость роста сгустка и наличие/отсутствие спонтанных сгустков;

б) коагулограмма (Д-димер, ПТИ, АЧТВ).

В течение первых 24 часов после поступления пациентов в ОРИТ каждому проводилось взятие крови для исследования системы гемостаза. Для этого использовалась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т2" от компании "Гемакор", г. Москва. Особенность этой системы заключается в возможности регистрации в реальном времени роста фибринового сгустка в ответ на искусственно воссозданное повреждение сосудистого эндотелия. Активация свертывания происходит с помощью тканевого фактора на локализованной плоскости. Это позволяет воссоздать два пространственно разделенных процесса, которые происходят в организме. При повреждении эндотелия активируется свертывающая система, что приводит к образованию сгустка. Этот процесс фиксируется с помощью цифровой камеры, которая записывает рост сгустка под рассеянным светом. Записанные кадры предоставляют подробную информацию о динамике свертывания во времени и пространстве. На основании этих данных вычисляются различные численные параметры, характеризующие пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка, включая следующие параметры:

- средняя скорость роста сгустка ( $V$ ), измеряемая в течение 15–25 минут после начала роста;
- начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ ), измеряемая в течение 2–6 минут после начала роста;
- стационарная скорость роста сгустка ( $V_{st}$ ), измеряемая в течение 15–25 минут после начала роста;
- размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта с активатором ( $CS$ );
- плотность сгустка ( $D$ ), которая отражает интенсивность рассеивания света фибриновым сгустком и пропорциональна плотности фибриновой сети;
- лаг-тайм ( $Plag$ ), время задержки перед началом образования сгустка после контакта плазмы с активатором;
- время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей с активатором ( $T_{sp}$ ).

Пол, возрастные группы, наличие общих соматических заболеваний, а также поставленный диагноз COVID-19, вызванный SARS-CoV, были выбраны в качестве основных категориальных предикторных переменных, принимающих одно из заданных значений, используемых при определении откликов одной или более зависимых переменных (тип проводимой терапии, показатели рентгенологического исследования, показатели общеклинического и лабораторного исследования, гемостезиологические параметры и коагулограмма).

#### **Характеристика пациентов.**

Подбор выборки пациентов осуществлялся согласно критериям включения и исключения с выкопировкой данных из медицинских карт. Средний возраст пациентов с COVID-19 составил  $54 \pm 14$  лет и не имел существенных различий в сравниваемых группах. В группе выживших мужчины и женщины разделились поровну (52% и 48%, соответственно), в то время как в группе умерших большую часть (63%) составили женщины.

Пациенты, поступившие из приемного отделения (48%) и переведенные из инфекционных отделений стационара (52%), разделились примерно поровну. В группе выживших исследование ТТ проведено в среднем на  $9 \pm 6$  день с момента дебюта заболевания, в группе умерших – на  $10 \pm 7$  день ( $p > 0,05$ ). В группе выживших, которые поступили в ОРИТ из приемного отделения, было 2 пациента, переведенных из других ЛПУ, в группе умерших таких пациентов было 5 человек. При исключении данных пациентов средний срок заболевания на момент проведения первого исследования у пациентов, поступивших в ОРИТ из приемного отделения, составил  $5,5 \pm 1$  день в группе выживших и  $6 \pm 2$  дня в группе умерших ( $p > 0,05$ ). Выделение из числа обследованных пациентов, поступивших в ОРИТ из дома, имело особый интерес, так как только у этих пациентов не проводилось предшествовавшей забору проведению ТТ антикоагулянтной терапии гепарином. Из инфекционных отделений стационара выжившие пациенты поступали на  $9 \pm 5$  день, умершие – на  $10 \pm 4$  день, при этом все они получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксипарином в профилактической дозе. Эти пациенты не были исключены нами из исследования, так как нас интересовала, в том числе, адекватность проведения унифицированной профилактической

терапии гепаринами в плане предопределения летального исхода у пациентов, госпитализируемых в ОРИТ.

Пациенты получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксипарином в профилактической дозе. Респираторная терапия в первый день поступления в ОРИТ проводилась в виде инсуффляции увлажненного кислорода у 85,2% выживших пациентов и у 44% умерших пациентов. В группе умерших пациентов в 47,5% случаев имелась необходимость стартовать с неинвазивной вентиляции лёгких в режиме СРАР, что позволяет характеризовать данных пациентов как пациентов с более тяжелой степенью повреждения легких. Следует отметить, что по причине неисправности газового анализатора крови выполнить КЩС и провести расчет P/F удалось не у всех пациентов (65%), поэтому сравнение данного показателя не проводилось. Антицитокиновая терапия проведена у 32 (47%) выживших и 35 (59,3%) умерших пациентов. В группе выживших продолжительность пребывания в ОРИТ составила  $12,09 \pm 6,46$  дней, в то время как летальный исход в группе умерших наступил на  $10,78 \pm 5,13$  день с момента госпитализации в ОРИТ. Статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,26$ ).

Таблица 1

Данные анамнеза обследованных пациентов и респираторной поддержки при сегрегации по исходу заболевания

	1 группа, n = 68		2 группа, n = 59		$\chi^2$ , p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
<b>Анамнестические данные:</b> койко-день	$12,09 \pm 6,46$		$10,78 \pm 5,13$		0,26
<b>Антицитокиновая терапия:</b>					
проводилась	32	47%	35	59,30%	1,45,
не проводилась	36	53%	24	40,70%	0,23
респираторная поддержка:					
кислородная маска	58	85,20%	26	44%	21,0, 0,001*
неинвазивная вентиляция легких	9	13,20%	28	47,50%	
инвазивная вентиляция легких	1	1,60%	5	8,50%	

\* $\chi^2$  – значение хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность

Формирование групп проводили сплошным методом. Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Biostat Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США). Оценку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для описания данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические U критерий Манна — Уитни (при сравнении исследуемой и контрольной группы), для сравнения качественных признаков проводили расчет значения хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Различия определяли значимыми при  $p < 0,05$ ; незначимыми — при  $p > 0,15$ ; в промежуточных случаях ( $0,05 < p \leq 0,15$ ) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции. Корреляции между признаками рассчитывали с помощью использования коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Частота встречаемости коморбидной патологии была высокой и составила более 80% в совокупности в обеих группах, при этом частота встречаемости гипертонической болезни, сахарного диабета и ожирения составила 50%, 17%, 50% и 89%, 29%, 60% ( $p < 0,008$ ,  $p = 0,36$ ,  $p = 0,45$ ) соответственно для группы выживших и умерших, что подчеркивает значимость коморбидной патологии, и прежде всего гипертонической болезни, в предопределении летального исхода заболевания при SARS CoV COVID-19.

Из числа обследованных пациентов 26 человек (39%) были переведены в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) из инфекционных отделений, где принимали антикоагулянтную терапию новыми прямыми антикоагулянтами (НМГ). Только у 2 пациентов из этой группы применялась

терапевтическая доза антикоагулянта (эноксипарин по 1 мг/кг дважды в сутки), а остальные пациенты получали НМГ в профилактической дозе.

Среди 16 пациентов, которые принимали только профилактическую дозу НМГ в инфекционном отделении, у 13 (81%), по результатам теста тромбинового времени (ТД), была выявлена необходимость усилить антикоагуляцию. Им назначалась НФГ в режиме постоянного внутривенного введения, начальная доза составляла 18 ЕД/кг/час, с последующей коррекцией через 24 часа на основе показателей ТД.

Среди пациентов с острым респираторным инфекционным заболеванием (ОРИТ), которым на момент взятия крови назначалась терапевтическая доза новых прямых антикоагулянтов (НМГ) (41 человек), 15 пациентов (36%) были переведены на внутривенное введение непрямых факторов Хауга (НФГ) из-за продолжающегося гиперкоагуляционного состояния и/или спонтанного тромбообразования.

Пациентам было внутривенно введено НФГ, и через 24 часа были проанализированы результаты теста тромбинового времени (ТД). На основе результатов ТД было принято решение об изменении дозы НФГ. У 7 пациентов доза была увеличена, у 4 пациентов – снижена, а у 7 пациентов была назначена антитромбоцитарная терапия.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению и регулярной коррекции дозы НФГ в зависимости от реакции каждого конкретного пациента. Помимо ТД, также проводился контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у всех пациентов, получающих НФГ. Однако наблюдалось, что динамика показателей АЧТВ у одного и того же пациента различалась и не соответствовала значениям ТД. Это подтверждает слабую диагностическую значимость АЧТВ при новой коронавирусной инфекции.

Таблица 2

Целевые и обнаруженные у пациентов показатели ТТ и частота встречаемости отклонений при поступлении в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Норма	Выжившие	Умершие	p
Скорость роста сгустка, V (мкм/мин)	20–29	21,27 ± 18,12	21,74 ± 20,85	0,89
V < 7 мкм/мин	-	8 (26,2%)	3 (9,6%)	
V 7–11 мкм/мин	-	6 (23%)	2 (5,5%)	
V 13–19 мкм/мин	-	2 (7,7%)	5 (13,5%)	
V > 29 мкм/мин	-	7 (33,3%)	15 (48,3%)	
Начальная скорость роста сгустка, Vi (мкм/мин)	38–56	41,88 ± 21,63	41,22 ± 22,03	0,87
Стационарная скорость роста сгустка, Vst (мкм/мин)	20–29	17,8 ± 17,1	20,1 ± 16,0	0,22
Лег-тайм Tlag, время задержки начала образования сгустка, мин	0,6–1,5	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,9
Размер сгустка, CS (мкм)	800–1200	697,74 ± 469	611,52 ± 469	0,3
n (%) пациентов с CS < 800 мкм	-	18 (72 %)	13 (40%)	
n (%) пациентов с CS > 1200 мкм	-	4 (16 %)	7 (22%)	
Время появления спонтанных сгустков, Tsp (мин) <30 мин, n (%) пациентов	30 (в норме отсутствуют)	4 (14,7%)	11 (33%)	0,57
Оптическая плотность, D (y.e.)	15 000–32 000	26811 ± 9614	27590 ± 9755	0,67
< 15 000 y.e.	-	0%	0%	
>32 000 y.e.	-	6 (22%)	12 (35,5%)	

В таблице 2 представлены средние значения показателей тромбинового времени (ТТ), которые позволяют оценить направленность изменений в системе гемостаза – в сторону гипокоагуляции или гиперкоагуляции, а также приведена частота отклонений от нормальных значений у выживших и умерших пациентов. Статистически значимых различий по всем анализируемым параметрам ТТ не получено, однако по многим параметрам наблюдалась тенденция к их наличию ( $p < 0,1$ ).

Параметр ТТ V, отражающий скорость роста сгустка, является важным показателем фазы распространения свертывания. Он является чувствительным к различным факторам и состояниям внутреннего пути свертывания. ТТ V зависит от концентрации факторов свертывания, таких как факторы VII, IX, XI и X, а также тромбина. Эти факторы играют важную роль в инициации и прогрессии процесса свертывания крови. Кроме того, концентрация микровезикул также может влиять на значение ТТ V. Микровезикулы являются важными носителями прокоагулянтных факторов и могут способствовать активации свертывания и образованию сгустков. Среди всех стандартно используемых лабораторных показателей обладает самой высокой чувствительностью к лечебным дозам НФГ и может быть рекомендован в качестве эффективного инструмента контроля антикоагулянтной терапии НФГ. В группах выживших и умерших среднее значение V практически не отличалось и составило  $21,27 \pm 18,12$  мкм/мин и  $21,74 \pm 20,85$  мкм/мин соответственно. Целевой диапазон скорости роста сгустка V для профилактических доз НФГ составляет 13–19 мкм/м, а для лечебных – 7–11 мкм/мин. Как следует из таб. 1, среди выживших пациентов на момент поступления в ОРИТ 49,2% находились в диапазоне гипокоагуляции или терапевтической дозы антикоагулянтной терапии, в то время как среди умерших пациентов такой диапазон наблюдался в 3 раза реже – у 15,1%. Гипокоагуляция, оцениваемая по скорости роста сгустка ( $V < 7$  мкм/мин), также чаще наблюдалась у выживших пациентов (26,2%) в отличие от умерших (9,6%). Третья часть выживших пациентов (33,3%) и почти половина умерших (48,3%) на момент поступления в ОРИТ находились в диапазоне гиперкоагуляции. Следует отметить, что 26 пациентов из числа включенных в исследование были переведены в ОРИТ из инфекционного отделения стационара, где им проводилась антикоагулянтная терапия в профилактическом режиме. Однако рекомендуемый диапазон V (13–19 мкм/мин.) не наблюдался ни у кого, лечебный диапазон (7–11 мкм/мин.) был достигнут у 16%, а у 32% пациентов наблюдалась гиперкоагуляция ( $V > 29$  мкм/мин). Это свидетельствует о неадекватном режиме антикоагулянтной терапии, что могло быть одним из факторов, обусловившим утяжеление состояния пациентов, потребовавшего перевода в ОРИТ.

Параметр ТТ начальной скорости роста сгустка, Vi у всех пациентов при поступлении составил  $41,57 \pm 21,73$  мкм/мин., также в группе выживших и умерших он значительно не отличался и составил  $41,88 \pm 21,63$  мкм/мин. и  $41,22 \pm 22,03$  мкм/мин.

Параметр ТТ CS (размера сгустка) характеризует работу плазменного звена системы свертывания. Его увеличение более 1200 мкм, свидетельствующее о гиперкоагуляционных изменениях, наблюдалось у 16% выживших и 22% умерших, а в совокупной группе обследованных – у 27% пациентов, переведенных из инфекционного отделения. Среднее значение CS в группах, выживших и умерших значительно не отличалось и составило соответственно  $697,74 \pm 47$  мкм и  $611,52 \pm 47$  мкм. Уменьшение размера сгустка ( $CS < 800$  мкм) чаще наблюдалось у выживших пациентов (72%) по сравнению с умершими (40%).

Уменьшение оптической плотности сгустка менее 15 000 у.е. может указывать на гипокоагуляционные расстройства различной природы, гипофибриногеномию, а также отражает эффект антикоагулянтной терапии. У обследованных нами пациентов таких не было ни в одной группе.

Появление спонтанных сгустков (Tsp) ранее, чем через 30 минут, может свидетельствовать о собственном прокоагулянтном потенциале плазмы, а также о наличии активированных факторов свертывания, тканевого фактора и повышенной концентрации микровезикул. Среднее значение данного показателя в группе выживших было несколько ниже и составило  $2,51 \pm 6,38$ , а в группе умерших данный показатель составил  $3,17 \pm 6,73$ . Данное состояние наблюдалось у 33% умерших пациентов и только у 14,8% выживших, что дает возможность размышлять о необходимости выполнения у некоторых пациентов целенаправленной антитромбоцитарной терапии.

Таблица 3

Внутрипарная зависимость показателей ТТ у выживших больных при первом исследовании

Показатель	Tlag, min	Vi, mkm/min	Vs, mkm/min	V, mkm/min	D, y.e.	Tsp, min	CS, mkm
Tlag, min	1						
Vi, mkm/min		1					
Vs, mkm/min	0,242	0,544	1				
V, mkm/min		0,938	0,555	1			
D, y.e.	0,465	0,289	0,339	0,326	1		
Tsp, min		0,469		0,538		1	
CS, mkm		0,529	0,987	0,483	0,269		1

В таблице 3 представлены статистически значимые результаты корреляционного анализа ( $>0,05$ ) показателей ТТ у выживших больных: наблюдения указывают на значимую корреляцию между различными показателями скорости роста сгустка (V), такими как средняя скорость роста (V), начальная скорость роста (Vi) и стационарная скорость роста (Vst). Значение корреляции между V и Vi составило 0,938, а между V и Vst – 0,555. Эти результаты отличаются у умерших больных, где показатели корреляции с Vi составляют 0,927, а с Vst – 0,355 (согласно таблице 4).

Таблица 4

Внутрипарная зависимость показателей ТТ у умерших больных при первом исследовании

Показатель	Tlag, min	Vi, mkm/min	Vs, mkm/min	V, mkm/min	D, y.e.	Tsp, min	CS, mkm
Tlag, min	1						
Vi, mkm/min		1					
Vs, mkm/min		0,4	1				
V, mkm/min		0,927	0,355	1			
D, y.e.					1		
Tsp, min		0,36	-0,461	0,431		1	
CS, mkm		0,37	0,986	0,283		-0,483	1

Кроме того, показатель плотности сгустка (D) (оптический показатель, отражающий интенсивность рассеивания света фибриновым сгустком и пропорциональный плотности фибриновой сети) статистически значимо коррелирует со всеми показателями времени свертывания крови (ТТ) у выживших пациентов, в отличие от группы умерших пациентов, где данный показатель статистически значимо не отличался. На основании чего можно сделать вывод, что умершие больные имели более выраженное состояние гиперкоагуляции свертывающей системы крови и больший, следовательно, риск развития тромбовоспалительного синдрома.

Таблица 5

Лабораторные показатели обследованных пациентов при сегрегации по исходу заболевания

Показатель	1 группа, n = 68	2 группа, n = 59	$\chi^2$ *, p
Лейкоциты ( $\times 10^9$ в 1 л)	$10,7 \pm 5,6$	$12,6 \pm 6,6$	$p \leq 0,05^*$
С-реактивный белок (мг/л)	$119,1 \pm 78,3$	$172,4 \pm 73,7$	$p \leq 0,03^*$
Лактат	$3,2 \pm 1,2$	$5,3 \pm 3,5$	$p \leq 0,05^*$
АЧТВ	$47 \pm 27$	$38 \pm 22$	$p \leq 0,186$

При лабораторном исследовании (таблица 5) у умерших пациентов по сравнению с выжившими выявлен более высокий уровень лейкоцитоза ( $\times 10^9$  в 1 л) –  $12,6 \pm 6,6$  и  $10,7 \pm 5,6$  ( $p = 0,05^*$ ), С-реактивного белка (мг/л) –  $172,4 \pm 73,7$  и  $119,1 \pm 78,3$  ( $p = 0,03^*$ ), лактата крови (ммоль/л) –  $5,3 \pm 3,5$  и  $3,2 \pm 1,2$  ( $p = 0,05^*$ ) соответственно для группы умерших и выживших. Все различия между

данными показателями были статистически значимы. Показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) был ниже в группе умерших ( $38 \pm 22$  сек) по сравнению с выжившими ( $47 \pm 27$  сек) пациентами, хотя различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,186$ ).

### Обсуждение.

Исследование посвящено изучению гемостатических расстройств у больных с COVID-19 в зависимости от течения и исхода заболевания, а также от лабораторных показателей воспаления и нарушений метаболизма. Важно, что пациенты обследованы до назначения антикоагулянтной и противовоспалительной терапии. Несмотря на это, результаты подтверждают, что COVID-19 сопровождается коагулопатией, выраженность которой коррелирует с признаками системного воспаления и органной дисфункции. Для выявления гемостатических нарушений наряду с традиционными показателями использовали тест тромбодинамики [21], чувствительный как к гипер-, так и к гипокоагуляции [22], включая антикоагулянтную терапию [23, 24].

Основываясь на параметрах тромбодинамики V и достигнутой терапевтической гипокоагуляции на момент перевода в отделение реанимации, можно предположить, что это является определяющим фактором для более благоприятного прогноза выживания. Это связано с тем, что контролируемая гипокоагуляция может помочь предотвратить чрезмерное свертывание крови, что, в свою очередь, может быть особенно важно в некоторых состояниях, например, после хирургического вмешательства. А параметр тромбодинамики D (оптическая плотность сгустка) характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Этот параметр может также быть полезным для оценки эффективности лечения и состояния свертывающей системы. Среднее значение данного показателя в нашем исследовании в группе выживших и умерших составило  $26\ 811 \pm 9\ 614$  у.е. и  $27\ 590 \pm 9\ 755$  у.е. Повышение его более 1500 у.е., характеризующее гиперкоагуляционное состояние свертывающей системы крови, чаще наблюдалось у умерших (35,2%) по сравнению с выжившими (22%), а среди всех (выживших и умерших), переведенных из инфекционного отделения, значительно чаще – в 41,6%, что также может свидетельствовать о недостигнутом эффекте назначенной профилактической антикоагулянтной терапии.

У некоторых больных наблюдалась парадоксальная гипокоагуляция, которая в отличие от лабораторных признаков гиперкоагуляции имела хронометрический характер. При этом замедление свертывания отчетливо связано с высоким уровнем в крови СРБ. Поскольку СРБ обладает антикоагулянтной активностью, связывая прокоагулянтные фосфолипиды [25, 26], он может замедлять свертывание *in vitro*. Так же действуют антифосфолипидные антитела (АФА), образующиеся при COVID-19 [27], которые вызывают гипокоагуляцию [28], хотя *in vivo* провоцируют тромбоз, активируя эндотелиоциты и моноциты [29]. Возможно, при выраженном воспалении замедление свертывания отражает высокий уровень СРБ и/или АФА [27], которые маскируют истинную гиперкоагуляцию. Это означает, что хронометрическая гипокоагуляция при COVID-19 не должна препятствовать применению антикоагулянтов.

Результаты проведенного исследования по оценке состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 COVID-19, показали необходимость индивидуального подбора дозы антикоагулянтов, основанного на гемостезиологических параметрах и показателях и коагулограммы.

**Заключение.** Нами проведена оценка состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, непосредственно при госпитализации. Полученные результаты дают основание для вывода, что использование профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может быть малоэффективным и даже опасным из-за связи между нарушениями гемостаза и неблагоприятными исходами. Подбор дозы антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные или нефракционированные гепарины, должен основываться на четких целевых показателях, например,

показателях тромбодинамики. Такой подход поможет в значительной степени оптимизировать эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

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

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

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

Локтионов А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи – 40%.

Сергеева В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 20%.

Трубникова Е.В. – научное редактирование, техническое редактирование – 15%.

Белоус А.С. – научное редактирование, техническое редактирование – 15%.

Кузовлев А.Е. – научное редактирование, техническое редактирование – 10%.

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

Статья соответствует научной специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

**Список литературы:**

1. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. – Text (visual): unmediated. Vascular Medicine. 2020. 25. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
2. Бреусов А.В., Рындина В.В., Пашина И.В., Ляликов А.В. Результаты проведения углубленной диспансеризации населения курской области за 2022 год. Социальные аспекты здоровья населения. 2023. 69 (3). 27. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-3-6.
3. Анаев Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская. Практическая пульмонология. – 2020. 1. 3–13.
4. Xiaobo Y., Yuan Y., Jiqian X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet. Respiratory medicine. 2020. 8 (5). 475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. NatMicrobiol. 2020. 5. 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед–АО, 1999; 224.
7. Middleton E., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. 2020; 136 (10): 1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008.
8. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A., et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. Br J Haematol. 2020. 190 (5). 276–279. doi: 10.1111/bjh.16950.
9. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. Physiol Rev. 2018. 98(3). 1627–1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017.
10. Mastellos C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next- generation complement therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2019. 18. 707–29. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6.
11. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., et al. The immunology of macrophage activation syndrome. Front Immunol. 2019. 10. 119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
12. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. 2019. 10. 55. doi:10.3389/fimmu.2019.00055.
13. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. 2019. J Clin Invest. 2020. 130 (5). 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244.
14. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker



- abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. 58 (7). 1021–1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
15. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020. 18. 2064–2065. doi: 10.1111/jth.14867.
  16. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед–АО, 2019. 224 с.
  17. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BrJHaematol*. 2020. 190 (5). e276–e279. doi:10.1111/bjh.16950.
  18. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. 2020. 2 (5). doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
  19. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews. Immunology*. 2020. 20 (6) 343–344. doi:10.1038/s41577-020-0320-7.
  20. Рымарова Л.В., Родина Е.И. Влияние постковидных осложнений на нервную систему. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2021. Т. 4. С. 155–160.
  21. Tuktamyshev R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology*. 2015. 20 (10). 584–586. doi:10.1179/1607845415Y.0000000022.
  22. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A. et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One*. 2019. 14 (5). 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0216724.
  23. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018. 180. 282–291. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055.
  24. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V. et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018. 13 (6). 1–18. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
  25. Devreese K.M.J., Verfaillie C.J., De Bisschop F., et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med*. 2015. 53 (5) e141-5. doi:10.1515/cclm-2014-0906.
  26. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2020. 11. 584241. doi:10.3389/fimmu.2020.584241.
  27. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. 382 (17). e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.
  28. Dalal K.S., Bridgeman M.B. Cardiovascular drugs. *Nursing (Lond)*. 2017. 47 (11) 63. doi:10.1097/01.nurse.0000524762.35753.23.
  29. Близиюков О.П., Козмин Л.Д., Мартынов А.И., и др. С-реактивный белок удлиняет время свертывания крови. *Научно-практическая ревматология*. 2003;16-20 [Bliznyukov O.P., Kozmin L.D., Martynov A.I. et al. C-reactive protein lengthens blood clotting time. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003. 16–20 (in Russian)].

## References:

1. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. – Text (visual): unmediated. *Vascular Medicine*. 2020. 25. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
2. Breusov AV, Ryndina VV, Pashina IV, et al. Results of the in-depth medical examination of the population of the Kursk region for 2022. *Social aspects of population health*. 2023. Vol. 69. No. 3.
3. Anaev, E. Kh. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy / E. Kh. Anaev, N. P. Knyazheskaya. *Practical pulmonology*. – 2020; 1. 3 – 13.
4. Xiaobo Y., Yuan Y., Jiqian X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. 8(5). 475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *NatMicrobiol.* 2020. 5. 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
6. Barkagan Z.S., Momot A.P. Basics of diagnostics of hemostasis disorders. - M.: Nyudiamed-AO, 1999; 224.
7. Middleton E., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020;136(10):1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008.
8. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A., et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol.* 2020. 190(5). 276–279. doi: 10.1111/bjh.16950
9. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1627-1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017
10. Mastellos C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next- generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019. 18. 707-29. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6.
11. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019. 10. 119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
12. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. 2019. 10. 55. doi:10.3389/fimmu.2019.00055.
13. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. 2019. *J Clin Invest.* 2020. 130(5). 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244
14. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2020. 58(7). 1021–1028. doi:10.1515/cclm-2020- 0369.
15. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020. 18. 2064–2065. doi: 10.1111/jth.14867
16. Barkagan Z.S., Momot A.P. Basics of diagnostics of hemostasis disorders. - M.: Nyudiamed-AO, 2019. - 224 p.
17. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BrJHaematol.* 2020. 190(5). e276–e279. doi:10.1111/bjh.16950
18. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol.* 2020. 2(5). doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8
19. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews. Immunology.* 2020. 20(6) 343–344. doi.:10.1038/s41577-020-0320-7
20. Rymarova LV, Rodina EI. Impact of post-COVID complications on the nervous system Integrative trends in medicine and education. 2021. Vol. 4. P. 155-160.
21. Tuktamyshov R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology.* 2015. 20(10). 584-586. doi:10.1179/1607845415Y.00000000022
22. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A. et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One.* 2019. 14(5). 1-19. doi:10.1371/journal.pone.0216724
23. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018. 180. 282-291. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055
24. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V. et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One.* 2018. 13(6). 1-18. doi:10.1371/journal.pone.0199900
25. Devreese K.M.J., Verfaillie C.J., De Bisschop F., et al. Interference of C-reactive protein with clotting

times. Clin Chem Lab Med. 2015. 53(5) e141-5. doi:10.1515/cclm-2014-0906

26. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. Front Immunol. 2020. 11. 584241. doi:10.3389/fimmu.2020.584241
27. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. 382(17). e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
28. Dalal K.S., Bridgeman M.B. Cardiovascular drugs. Nursing (Lond). 2017. 47(11) 63. doi:10.1097/01.nurse.0000524762.35753.23
29. Bliznyukov O.P., Kozmin L.D., Martynov A.I. et al. C-reactive protein lengthens blood clotting time. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2003. 16-20 (in Russian)

#### **Информация об авторах:**

1. **Локтионов Алексей Валерьевич**, очный аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, e-mail: [Ofig27@rambler.ru](mailto:Ofig27@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7128-7991>.
2. **Сергеева Вера Алексеевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, e-mail: [verasergeeval973@icloud.com](mailto:verasergeeval973@icloud.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-2859>.
3. **Трубникова Елена Владимировна**, д-р биол. наук, доцент, главный научный сотрудник НИЛ «Генетика», e-mail: [tr\\_e@list.ru](mailto:tr_e@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5025-9406>.
4. **Белоус Александр Сергеевич**, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ «Генетика», e-mail: [a.s.belous@mail.ru](mailto:a.s.belous@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-0934>.
5. **Кузовлев Артем Евгеньевич**, студент 6 курса лечебного факультета Курского государственного медицинского университета, e-mail: [kuzovlev.artem@bk.ru](mailto:kuzovlev.artem@bk.ru), ORCID ID: 009-004-3215-1388.

#### **Author information:**

1. **Loktionov A.V.**, full-time postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care INO, e-mail: [Ofig27@rambler.ru](mailto:Ofig27@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7128-7991>.
2. **Sergeeva V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care INO, e-mail: [verasergeeval973@icloud.com](mailto:verasergeeval973@icloud.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-2859>.
3. **Trubnikova E.V.**, Doctor of Biological Sciences Associate Professor, Chief Researcher of the Research Institute of Genetics, e-mail: [tr\\_e@list.ru](mailto:tr_e@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5025-9406>.
4. **Belous A.S.**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Institute of Genetics, e-mail: [a.s.belous@mail.ru](mailto:a.s.belous@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-0934>.
5. **Kuzovlev A.E.**, 6th year student of the Faculty of Medicine of Kursk State Medical University, e-mail: [kuzovlev.artem@bk.ru](mailto:kuzovlev.artem@bk.ru), ORCID ID 009-004-3215-1388.

#### **Информация.**

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_72

УДК: 616.831-005.4:616-092

Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В.

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

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

**Цель:** определить уровень трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов ( $\beta$ -NGF) в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом (атеротромботический подтип) в острейший период и в динамике.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 человек (50% мужчин и 50% женщин), которые были разделены на три группы по 20 человек. I группа – здоровые лица; II группа – пациенты с гипертоническим кризом без признаков поражения органов мишеней (неосложнённый гипертонический криз); III – пациенты с верифицированным диагнозом атеротромботического ишемического инсульта, развившегося на фоне гипертонического криза. Пациенты I, II и III групп сопоставимы по полу, возрасту, II и III – также по коморбидному фону. Средний возраст пациентов составил 56,3 (48,8; 63,3) лет.

**Результаты.** По итогам проведённой работы было установлено, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом также, как и у пациентов с III, в первые сутки регистрируется повышение концентрации BDNF и  $\beta$ -NGF в сыворотке крови. Показатели TGF- $\beta$ 1 изменились только у пациентов с III. В группе больных с III увеличение показателей BDNF,  $\beta$ -NGF, TGF- $\beta$ 1 наблюдалось с первых суток от начала заболевания и сохранялось на протяжении всего периода исследования. Выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией BDNF и показателями систолического и диастолического артериального давления АД, а также между концентрацией  $\beta$ -NGF и количеством баллов по шкале NIHSS, уровнем САД и ДАД.

**Заключение.** Зарегистрированное повышение концентрации BDNF,  $\beta$ -NGF у пациентов с гипертоническим кризом может свидетельствовать об активации микроглии вследствие поражения головного мозга как органа мишени, даже при отсутствии неврологической симптоматики.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, микроглия, хемокины, нейтрофорины, BDNF,  $\beta$ -NGF, TGF- $\beta$ 1

Ma-Van-de A.Yu., Fefelova E.V.

## DYNAMICS OF CONCENTRATION OF NEUROINFLAMMATORY MOLECULES IN ISCHEMIC STROKE

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

**The aim of the research.** To determine the level of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor ( $\beta$ -NGF) in the blood serum of patients with ischemic stroke (atherothrombotic subtype) in the acute period and over time.

**Materials and methods.** The study involved 60 people (50% men and 50% women), who were divided into three groups of 20 people. Group I – healthy individuals; Group II – patients with hypertensive crisis without signs of target organ damage (uncomplicated hypertensive crisis); III – patients with a verified diagnosis of atherothrombotic ischemic stroke that developed against the background of a hypertensive crisis. Patients of groups I, II and III were comparable by gender, age, II and III also by comorbid background. The average age of patients was 56,3 (48,8; 63,3) years.

**Results.** Based on the results of the study, it was found that in individuals with uncomplicated hypertensive crisis, as well as in patients with ischemic stroke, an increase in the concentration of BDNF and  $\beta$ -NGF in the blood serum was recorded on the first day. TGF- $\beta$ 1 indicators changed only in patients with ischemic stroke. In the group of patients with ischemic stroke, an increase in BDNF,  $\beta$ -NGF, TGF- $\beta$ 1 indicators was

*observed from the first day from the onset of the disease and persisted throughout the study period. Positive correlations were found between the concentration of BDNF and systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as between the concentration of  $\beta$ -NGF and the number of points on the NIHSS scale, SBP and DBP levels.*

**Conclusion.** *The registered increase in the concentration of BDNF,  $\beta$ -NGF in patients with hypertensive crisis may indicate the activation of microglia due to damage to the brain as a target organ, even in the absence of neurological symptoms.*

**Keywords:** *ischemic stroke, microglia, chemokines, neutrophorins, BDNF,  $\beta$ -NGF, TGF- $\beta$ 1*

**Введение.** На современном этапе развития здравоохранения острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из ведущих медико-социальных проблем. Несмотря на активно проводимые мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику ОНМК, показатели заболеваемости и смертности сохраняются на достаточно высоком уровне. Среди перенесших ОНМК достаточно большое число пациентов остаётся нетрудоспособными и нуждается в постоянном уходе. Отдельной проблемой является развитие сосудистых мозговых катастроф у лиц молодого возраста, что, в свою очередь, определяет ОНМК как одну из экономических проблем государства. Реабилитация пациентов длительная, технически сложная и требует привлечения достаточного большого объёма финансовых и человеческих ресурсов.

Одним из вариантов ОНМК является ишемический инсульт. Ишемический инсульт (ИИ) является клиническим синдромом, в основе которого лежит фокальное нарушение кровоснабжения ткани головного мозга, сопровождающееся очаговой неврологической симптоматикой, продолжающееся более 24 часов или проводящее к смерти пациента. В основе острого снижения мозговой перфузии в большинстве случаев лежат эмболии различного генеза [1].

Гипоксия в очаге ишемии и в зоне пенумбры приводит к реактивной активации микроглиального воспаления. В нормальных условиях функция микроглии заключается в поддержании гомеостаза головного мозга [2]. В момент острой церебральной ишемии роль микроглии может быть двойственной. На основании дуализма функций микроглию разделяют на два фенотипа – провоспалительный (M1) и противовоспалительный (M2) [3]. Механизмы взаимодействия двух фенотипов, процессы, протекающие в этот момент, и их влияние на исходы больных с ИИ на сегодняшний день изучены недостаточно. Более тонкое понимание роли микроглии в патогенезе ИИ может быть использовано для разработки принципиально новых подходов в лечении пациентов с острой церебральной катастрофой.

**Цель исследования:** определить уровень трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов ( $\beta$ -NGF) в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом (атеротромботический подтип) в острейший период и в динамике.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 60 человек (50% мужчин и 50% женщин). Все лица, которые приняли участие в исследовании, были ознакомлены с его целями и задачами, подписали информированное добровольное согласие (ИДС) на участие (ИДС одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России № 128 от 14.11.2023). Средний возраст пациентов составил 56,3 (48,8; 63,3) лет. Исследуемые были разделены на группы по 20 человек.

- I группа. Здоровые участники, у которых на момент забора материала не выявлено острых и хронических заболеваний – 20 человек (10 мужчин, 10 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 112 (108; 123) мм рт. ст.; ДАД – 70,5 (64,0; 74,0) мм рт. ст.
- II группа. Исследуемые, у которых на момент забора материала зафиксирован неосложнённый гипертонический криз (ГК) – повышение АД, без признаков острых изменений в органах мишенях (недостижение целевых цифр АД) – 20 человек (11 мужчин, 9 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 180 (170; 193) мм рт. ст.; ДАД – 100 (97,5; 100,0) мм рт. ст.
- III группа. Пациенты с установленным диагнозом ИИ (атеротромботический подтип) на фоне

гипертонического криза – 20 человек (9 мужчин, 11 женщин). Параметры артериального давления составляли: САД – 160 (146; 170) мм рт. ст.; ДАД – 97,5 (80,0; 100,0) мм рт. ст. [4,5].

**Критерии исключения** из исследования: кардиоэмболический, лакунарный, неуточнённый и другой установленной этиологии ИИ по патогенетической классификации – TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), **критерии не включения:** злокачественные новообразования в анамнезе, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, воспалительные заболевания инфекционной и аутоиммунной природы, беременность.

У пациентов с ИИ забор крови произведён трёхкратно: в первые 24 часа от возникновения первых симптомов заболевания, на 4-5 и 9-10 сутки. В момент поступления все пациенты были осмотрены неврологом, проведена оценка неврологического статуса по общепринятой методике, а также оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [6]. Всем больным с ИИ при поступлении проведена нейровизуализация.

Дифференцированная терапия ИИ, а именно системный тромболизис, пациентам не был проведён по причине наличия противопоказаний. В большинстве случаев противопоказаниями к проведению являлись: выход за пределы терапевтического окна (более 4,5 часов от появления первых симптомов заболевания) – 17 (85%) случаев и малый неврологический дефицит (4 и менее баллов по шкале NIHSS) – 3 (15%) случая.

Для определения концентрации TGF- $\beta$ , BDNF,  $\beta$ -NGF в сыворотке крови исследуемых, был использован набор для мультиплексного анализа Human Neuroinflammation Panel 1 (Biolegend, США). Обработка полученных данных проводилась при помощи набора статистического программного обеспечения «Jamovi 2.3». Статистически значимым считались результаты при значениях  $p < 0,05$ . Проведён непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, попарные сравнения Двасс–Стил–Кричлоу–Флигнер (DSCF). и тест корреляции рангов Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены медианой и межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентили).

**Результаты и обсуждение.** При анализе группы пациентов с ИИ установлено, что преобладали пациенты, у которых развился среднетяжёлый инсульт – 6,00 (4,75; 8,25) баллов по шкале тяжести инсультов NIHSS. В исследуемой группе чаще всего встречались расстройства двигательной сферы – парезы или параличи 95% (19/20), нарушение координации движений 50% (10/20); расстройства речи – моторная афазия 15% (3/20), дизартрия 55% (11/20); когнитивные нарушения 20% (4/20); расстройства чувствительности 20% (4/20).

Группы пациентов с ИИ и ГК без признаков поражения органов мишеней сопоставимы по коморбидному фону. У всех пациентов обеих групп установлен диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) – 100%. Стаж болезни в среднем составил 11,0 (6,0; 15,0) лет. Помимо этого, у 52,5% больных выставлен диагноз ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА стадии по классификации Стражеско–Василенко у 62,5% пациентов; хроническая болезнь почек 1-2 стадии (ХБП) – 25%; сахарный диабет 2 типа (СД) – 15%; ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе – 12,5%.

Необходимо отметить, что среди пациентов II группы (ГК) систематически получали лекарственную терапию по ранее установленным заболеваниям 16 человек (80%), 4 человека (20%) терапии не придерживались. В III группе (ИИ) 12 (60%) пациентов принимали лекарственные препараты, 8 (40%) пациентов не были привержены к лечению. При статистическом сравнении групп пациентов с ГК и ИИ по полу, возрасту, коморбидному фону значимых различий выявлено не было ( $p = 0,999$ ).

Первой задачей нашего исследования было сравнение концентрации TGF- $\beta$ , BDNF,  $\beta$ -NGF в сыворотке крови у здоровых лиц, пациентов с ГК и пациентов, у которых ГК осложнился ИИ в первый день заболевания. Концентрация TGF- $\beta$  у пациентов в III группе превышает показатели I группы в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ). При сравнении I и II, II и III групп статистически значимых результатов не выявлено ( $p = 0,396$ ;  $p = 0,053$ ). В свою очередь, при определении содержания BDNF было установлено, что у пациентов II группы этот показатель в 4,1 раза выше, чем у I группы ( $p < 0,001$ ), в III группе так же определено повышение в 3,4 раза в сравнении с I группой ( $p < 0,001$ ). При сравнении

групп пациентов с ГК и ИИ статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,927$ ). Концентрация  $\beta$ -NGF во II и III группах, превышала показатели I группы в 3,4 и 3,8 раз соответственно ( $p < 0,001$ ). Сравнение II и III групп статистически значимых различий не продемонстрировало ( $p = 0,959$ ). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели TGF- $\beta$ , BDNF,  $\beta$ -NGF в исследуемых группах (25-й; 75-й перцентили).

Показатель	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	I группа n = 20	II группа n = 20	III группа n = 20	Краскела–Уоллиса	DSCF
<b>TGF-<math>\beta</math></b> пг\мл	21,4 (20,5; 28,2)	18,8 (11,5; 31,2)	40,2 (28,2; 51,3)	H = 23,6 df = 4 <b>p &lt; 0,001</b>	$W_{1-2} = 2,493$ $p_{1-2} = 0,396$ $W_{1-3} = -5,321$ <b><math>p_{1-3} = 0,002</math></b> $W_{2-3} = 3,825$ $p_{2-3} < 0,053$
<b>BDNF</b> пг\мл	3 903 (3215; 4388)	15 837 (12569; 17063)	13 322 (11316; 19696)	H = 59,5 df = 4 <b>p &lt; 0,001</b>	$W_{1-2} = -8,402$ <b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math></b> $W_{1-3} = -7,870$ <b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $W_{2-3} = -1,148$ $p_{2-3} = 0,927$
<b><math>\beta</math>-NGF</b> пг\мл	4,04 (2,36; 5,37)	13,8 (6,28; 17,8)	15,4 (6,53; 27,5)	H = 49,8 df = 4 <b>p &lt; 0,001</b>	$W_{1-2} = -7,169$ <b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math></b> $W_{1-3} = -7,169$ <b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $W_{2-3} = 0,976$ $p_{2-3} = 0,959$

Примечание –  $p_1$ -уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля;  $p_2$ -уровень статической значимости различий по сравнению со II группой пациентов;  $p_3$ -уровень статистической значимости различий по сравнению с III группой пациентов.

Второй задачей исследования являлось сравнение концентрации молекул нейровоспаления у лиц с ИИ в динамике. Материал у пациентов был забран на 1-е, 4-5 и 9-10 сутки от возникновения первых симптомов заболевания. При проведении статистического анализа, было установлено, что у пациентов, перенесших ИИ, уровни TGF- $\beta$ , BDNF,  $\beta$ -NGF NGF за 10 дней наблюдения оставались стабильно повышенными и существенно не изменялись ( $p > 0,005$ ). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели TGF- $\beta$ , BDNF, NGF в динамике: на 1 день, 4-5 сутки и 9-10 сутки (25-й; 75-й перцентили)

Показатель	1 забор n = 20	2 забор n = 20	3 забор n = 20	Тестовая статистика	
				Краскела–Уоллиса	DSCF
<b>TGF-<math>\beta</math></b> пг\мл	40,2 (28,2; 51,3)	27,8 (16,1; 52,8)	41,8 (31,0; 61,5)	H = 3,829 df = 2 $p = 0,147$	$W_{1-2} = -1,874$ $p_{1-2} = 0,381$ $W_{1-3} = 0,842$ $p_{1-3} = 0,823$ $W_{2-3} = 2,678$ $p_{2-3} = 0,141$
<b>BDNF</b> пг\мл	13 322 (11 316; 19 696)	13 207 (11 461; 14 697)	13 322 (10 125; 14 616)	H = 0,642 df = 2 $p = 0,726$	$W_{1-2} = -0,650$ $p_{1-2} = 0,890$ $W_{1-3} = -1,224$ $p_{1-3} = 0,662$ $W_{2-3} = -0,191$ $p_{2-3} = 0,990$

NGF пг\мл	15,4 (6,53; 27,5)	13 (9,97; 29,6)	16,9 (6,87; 27,7)	H = 0,123 df = 2 p = 0,940	W <sub>1-2</sub> = -0,249 p <sub>1-2</sub> = 0,983 W <sub>1-2</sub> = 0,440 p <sub>1-2</sub> = 0,948 W <sub>2-3</sub> = 0,344 p <sub>2-3</sub> = 0,968
--------------	----------------------	--------------------	----------------------	----------------------------------	---

Примечание – p<sub>1</sub>-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями в первый день; p<sub>2</sub>-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями на 4-5 сутки; p<sub>3</sub>-уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями на 9-10 сутки.

Проведён корреляционный анализ между показателями концентраций TGF- $\beta$ , BDNF,  $\beta$ -NGF в сыворотке крови и шкалой NIHSS, показателями САД и ДАД. Выявлены положительные корреляционные связи с высокой степенью достоверности между концентрацией BDNF и показателями систолического (0,654) и диастолического (0,475) АД, а также между концентрацией  $\beta$ -NGF, количеством баллов по шкале NIHSS (0,476) и уровнем САД (0,409) и ДАД (0,357) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациентов с гипертоническим кризом определяется повышение концентрации BDNF,  $\beta$ -NGF в сыворотке крови по сравнению со здоровой группой контроля. Показатели TGF- $\beta$  были повышены только у пациентов с ИИ.

BDNF,  $\beta$ -NGF входят в группу молекул под названием нейтрофорины. Функция нейтрофоринов является активация роста нервной ткани и её нейропластичности. Регуляция активности BDNF,  $\beta$ -NGF в ЦНС осуществляется при взаимодействии с рецепторами фермента киназы (Trk). По литературным данным известно, что активность  $\beta$ -NGF реализуется при помощи рецепторов TrkA, а BDNF – при помощи TrkB. Рецепторы индуцируют запуск определённых сигнальных путей, таких как митоген-активируемый киназный (MAPK/ERK) и фосатидилинозитол-3 киназный (PI3K/Akt). Функция первого пути заключается в регуляции дифференцировки нейронов, второго – в их выживаемости [7, 8].

TGF- $\beta$ 1 является сигнальным белком, который отвечает за рост клеток, их дифференцировку и апоптоз. В частности, в нервной системе он регулирует процессы синапсообразования, нейропластичности, активность нейроваскулярной единицы. Экспрессия в головном мозге обусловлена, в основном, активностью астроцитов [9].

Активация сигнальных путей с участием TGF- $\beta$ 1 – это сложный многоступенчатый процесс, включающий механизмы обратной связи. Принято выделять два сигнальных пути, связанных с TGF- $\beta$ 1: канонический, реализуемый через систему рецепторов TGF- $\beta$  типа I (TGF- $\beta$ RI) и TGF- $\beta$  типа II (TGF- $\beta$ RII) и неканонический, который так же, как BDNF и  $\beta$ -NGF связан с MAPK/ERK и PI3K/Akt путями [10].

В исследовании Diniz с соавторами (2019 г.) было установлено, что TGF- $\beta$ 1 может как индуцировать, так и ингибировать процессы синапсообразования, тем самым оказывая модулирующее влияние на функцию нейропластичности, связанную с когнитивными функциями [11].

Проводятся работы, посвящённые изучению эффектов TGF- $\beta$ 1, воздействующих на нейроваскулярную единицу. В модели ИИ на мышах показано, что TGF- $\beta$ 1 обладает мощным протективным эффектом, в то же время снижение его концентрации приводит к запуску приваскулярного отёка и клеточной дисфункции [12]. Изучается роль TGF- $\beta$ 1 в развитии болезни мелких сосудов мозга (BMCM/CSVD) и когнитивной дисфункции при болезни Альцгеймера, шизофрении, депрессии [13, 14, 15, 16].

Полученные нами результаты демонстрируют, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом регистрируется повышение концентрации BDNF и  $\beta$ -NGF в сыворотке крови. Мы предполагаем, что данные процессы связаны с нарушением механизмов адекватной микроциркуляции в нейроваскулярной единице, что, в свою очередь, приводит к активации микроглиального матрикса. Несмотря на наличие общего сигнального пути у молекул BDNF,  $\beta$ -NGF и TGF- $\beta$ 1, увеличение содержания TGF- $\beta$ 1 было выявлено только у пациентов с развившимся ИИ на фоне повышения АД. Вероятно, это явление непосредственно связано с формированием очага ишемии в мозговой ткани.



Необходимо отметить, что у пациентов с ИИ за 10 дней наблюдения показатели BDNF,  $\beta$ -NGF, TGF- $\beta$ 1 оставались стабильно повышенными в сравнении с группой контроля.

**Заключение.** В проведённом нами исследовании было выявлено, что у лиц с неосложнённым гипертоническим кризом так же, как и у пациентов с ИИ, в первые сутки регистрируется статистически значимое повышение концентрации BDNF и  $\beta$ -NGF в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ). Изменение показателей TGF- $\beta$ 1 было зарегистрировано только у пациентов с ИИ ( $p = 0,002$ ). У группы больных с ИИ отмечено увеличение исследуемых показателей с первых суток от начала заболевания, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

Установлены положительные корреляционные связи с высокой степенью достоверности между концентрацией BDNF и показателями систолического (0,654) и диастолического (0,475) АД, а также между концентрацией  $\beta$ -NGF, количеством баллов по шкале NIHSS (0,476) и уровнем САД (0,409) и ДАД (0,357) ( $p < 0,001$ ).

Учитывая актуальность проблемы мозговых инсультов и полученные нами результаты, планируется продолжение работы с возможным формированием иных групп сравнения, а также изучение других показателей нейровоспаления, которые могут иметь общие звенья в патогенезе ИИ.

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

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

Фефелова Е.В. – 40% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соответствие статьи научной специальности:**

3.3.3 – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Неврология. Национальное руководство. акад. РАН Е.И. Гусев, акад. РАН А.Н. Коновалов, проф. А.Б. Гехт. г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2019 г. 880 с.
2. Xin W.Q., Wei W., Pan Y.L., et al. Modulating poststroke inflammatory mechanisms: Novel aspects of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microglia. World Journal of Stem Cells. 2021. 13 (8). 1030–1048.
3. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2023. 17. 1275935.
4. Всероссийское общество неврологов. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. 2024 год.
5. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2024 год.
6. Powers W.J., Rabinstein A. A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49 (3). 46–99.
7. Gibon J., Barker P. A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. The Neuroscientist. 2017. 23 (6). 587–604.
8. Liu D., Flory J., Lin A. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Annals of Oncology. 2020. 31 (9). 1207–1215.
9. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- $\beta$  Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. International Journal of Molecular Sciences. 2019. 20 (20). 5002.
10. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- $\beta$ 1 and cognitive function in the brain. Brain Research Bulletin. 2023. 205. 110820.

11. Diniz L.P., Matias I., Araujo A.P.B., et al.  $\alpha$ -synuclein oligomers enhance astrocyte-induced synapse formation through TGF- $\beta$ 1 signaling in a Parkinson's disease model. *Journal of Neurochemistry*. 2019. 150 (2). 138–157.
12. Nguyen Q.L., Okuno N., Hamashima T., et al. Vascular PDGFR- $\alpha$  protects against BBB dysfunction after stroke in mice. *Angiogenesis*. 2021. 24 (1). 35–46.
13. Chen J.H., Ke K.F., Lu J.H., et al. Protection of TGF- $\beta$ 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One*. 2015. 10 (2). 0116549.
14. Elahi F.M., Wang M.M., Meschia J.F. Cerebral Small Vessel Disease-Related Dementia: More Questions Than Answers. *Stroke*. 2023. 54 (3). 648–660.
15. Mitra S., Werner C., Dietz D.M. Neuroadaptations and TGF- $\beta$  signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2022. 27 (1). 296–306.
16. Torrisi S.A., Geraci F., Tropea M.R., et al. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A $\beta$ 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. 10. 693.

### References:

1. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. *Neurology. National leadership. Volume 1.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 880p.
2. Xin W.Q., Wei W., Pan Y.L., et al. Modulating poststroke inflammatory mechanisms: Novel aspects of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microglia. *World Journal of Stem Cells*. 2021. 13 (8). 1030–1048.
3. Stanley E.R., Biundo F., Gökhan Ş., Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2023. 17. 1275935.
4. All-Russian Society of Neurologists. Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical guidelines 2024.
5. Russian Cardiological Society. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024.12.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3). 46–99.
7. Gibon J., Barker P.A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. *The Neuroscientist*. 2017. 23 (6). 587–604.
8. Liu D., Flory J., Lin A. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Annals of Oncology*. 2020. 31 (9). 1207–1215.
9. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- $\beta$  Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20 (20). 5002.
10. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- $\beta$ 1 and cognitive function in the brain. *Brain Research Bulletin*. 2023. 205. 110820.
11. Diniz L.P., Matias I., Araujo A.P.B., et al.  $\alpha$ -synuclein oligomers enhance astrocyte-induced synapse formation through TGF- $\beta$ 1 signaling in a Parkinson's disease model. *Journal of Neurochemistry*. 2019. 150 (2). 138–157.
12. Nguyen Q.L., Okuno N., Hamashima T., et al. Vascular PDGFR- $\alpha$  protects against BBB dysfunction after stroke in mice. *Angiogenesis*. 2021. 24 (1). 35–46.
13. Chen J.H., Ke K.F., Lu J.H., et al. Protection of TGF- $\beta$ 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One*. 2015. 10 (2). 0116549.
14. Elahi F.M., Wang M.M., Meschia J.F. Cerebral Small Vessel Disease-Related Dementia: More Questions Than Answers. *Stroke*. 2023. 54 (3). 648–660.
15. Mitra S., Werner C., Dietz D. M. Neuroadaptations and TGF- $\beta$  signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2022. 27 (1). 296–306.
16. Torrisi S.A., Geraci F., Tropea M.R., et al. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A $\beta$ 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming

Growth Factor- $\beta$ 1. Frontiers in Pharmacology. 2019. 10. 693.

***Информация об авторах:***

1. **Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич**, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru), РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии, e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru), РИНЦ - AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.

***Author information:***

1. **Ma-Van-de A.Y.**, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, e-mail: [alekseymavande@yandex.ru](mailto:alekseymavande@yandex.ru), РИНЦ – AuthorID: 1154310, ORCID ID: 0000-0002-9005-3581.
2. **Fefelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, e-mail: [fefelova.elena@mail.ru](mailto:fefelova.elena@mail.ru), РИНЦ - AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_80

УДК: 616.36-002-036.1

Моторина Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П., Иванов Д.П.

# ЗНАЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

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

ГУЗ «Краевая клиническая больница», 672038, Россия, г. Чита, ул. Коханского, д. 7

**Цель исследования:** проанализировать связь между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Было проведено одномоментное ретроспективное наблюдательное исследование среди 222 пациентов с диагностированной ИБС, пациенты были разделены на 2 группы: 126 пациентов с ИБС и СД 2 типа и 96 пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена. Статистическая обработка выполнена с помощью «IBM SPSS Statistics Version 25.0», использованы непараметрические методы статистики.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что поражение правой коронарной артерии (ПКА) у пациентов основной группы ассоциировалось с развитием атриовентрикулярной (АВ) блокады ( $p = 0,021$ ) и блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) ( $p = 0,019$ ).

**Заключение.** Проведенный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа поражение коронарных артерий является важным звеном в патогенетической цепи возникновения нарушений ритма и проводимости сердца. Полученные результаты акцентируют внимание на необходимости применения комплексных методов оценки риска развития аритмий у пациентов с различными клиническими вариантами ИБС, особенно при наличии сопутствующего СД 2 типа.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, поражение коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости сердца

Motorina T.S., Serebryakova O.V., Fedorova A.P., Ivanov D.P.,

## THE IMPORTANCE OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE CORONARY ARTERIES IN THE DEVELOPMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;  
Regional Clinical Hospital, 7 Kokhansky st., Chita, Russia, 672038

**Aim.** To analyze the relationship between coronary artery damage and the development of changes in cardiac rhythm and conductivity in patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods.** A cross-sectional retrospective observational study was conducted among 222 patients with diagnosed coronary artery disease, the patients were divided into 2 groups: 126 patients with coronary artery disease and type 2 diabetes and 96 patients with coronary artery disease without carbohydrate metabolism disorders. Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics Version 25.0, nonparametric statistical methods were used.

**Results.** In patients of the main group, there was a more frequent association of right coronary artery lesions with the presence of atrioventricular block ( $p = 0,021$ ) and right bundle branch block ( $p = 0,019$ ).

**Conclusion.** The analysis demonstrated that in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes, coronary artery disease is an important link in the pathogenetic chain of cardiac arrhythmias and conduction disorders. The results obtained emphasize the need to use comprehensive methods to assess the risk of arrhythmias in patients with various clinical variants of coronary heart disease, especially in the

*presence of concomitant metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus.*

**Keywords:** *ischemic heart disease, atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, cardiac conduction disorders.*

Ишемия миокарда, возникающая вследствие атеросклероза коронарных артерий, играет ключевую роль в развитии различных нарушений сердечного ритма. Актуальность исследования взаимосвязи между поражением определённых коронарных артерий и развитием аритмий обусловлена широкой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) в современном обществе [1]. Согласно обширным эпидемиологическим исследованиям, ИБС занимает одно из ведущих мест среди сердечно-сосудистых заболеваний и является одной из главных причин сердечно-сосудистой смертности [2]. Особую группу риска составляют пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа, поскольку это заболевание существенно увеличивает вероятность как атеросклероза коронарных артерий, так и развития аритмий [3]. Взаимосвязь между диабетом и преждевременным развитием ИБС тщательно исследована, тем не менее значительно меньше известно о потенциальном влиянии диабета на проводящую систему сердца [4, 5, 6, 7, 8, 9].

На современном этапе развития кардиологии, несмотря на достигнутые успехи, рекомендации зачастую не учитывают всё разнообразие патофизиологических механизмов, связывающих ИБС с различными нарушениями сердечного ритма, особенно у пациентов, страдающих СД 2 типа. Это подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение факторов, способствующих развитию аритмий в условиях ишемического поражения миокарда и метаболических расстройств. Кроме того, глубокое понимание данной взаимосвязи важно для создания эффективных терапевтических подходов, способных существенно улучшить качество жизни и прогноз у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

**Цель исследования:** проанализировать связь между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с хронической ИБС и СД 2 типа.

**Материал и методы.** Проведено оригинальное одномоментное ретроспективное обсервационное исследование, охватившее 222 пациента с установленным диагнозом ИБС, которые были госпитализированы для планового выполнения коронарной ангиографии (КАГ) в кардиологические и кардиохирургические отделения Государственного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Чита). В рамках исследования пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 126 пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, вторая группа состояла из 96 пациентов с ИБС, не имеющих нарушений углеводного обмена. Обе группы были сопоставимы по таким демографическим характеристикам, как пол и возраст, а также по принимаемой лекарственной терапии.

Диагноз ИБС был установлен на основе анализа клинических, анамнестических данных, результатов функциональных тестов, подтверждающих ишемию миокарда и КАГ. Селективная КАГ выполнялась на ангиографическом аппарате “General Electric INNOVA 3100IQ” (GE, США) с использованием методики, предложенной М. Judkins для определения локализации коронарного атеросклероза [10].

Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно принятым диагностическим критериям.

Для оценки нарушений ритма и проводимости пациентам проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ) на аппарате «Кардитехника – 4000» (Инкарт, СПб.) с одноименным программным обеспечением.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Для анализа использовались непараметрические методы статистики. Сравнение качественных признаков осуществлялось с помощью критерия  $\chi^2$  и двустороннего критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . В случае выявления статистически значимых различий рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Описание количественных признаков представлено в виде медианы (Me) с интервалами квартилей

Q25, Q75. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-критерий Манна–Уитни.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», протокол № 98 от 11 ноября 2019 года.

**Результаты и обсуждение.** Подробная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Проведенный анализ данных продемонстрировал, что пациенты в группе с СД 2 типа, в соответствии с данными анамнеза, имели более короткий стаж ИБС ( $p = 0,021$ ).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель		ИБС+СД 2 тип (n = 126)	ИБС (n = 96)	p
Пол	женский, n, %	64 (50,8%)	47 (48,9%)	0,786
	мужской, n, %	62 (49,2%)	49 (51,1%)	
Возраст		65 [60; 68]	63 [57; 68]	0,108
Стаж ИБС, года		5 [2; 5]	5,5 [4; 5,7]	<b>0,021</b>
Стаж СД, года		5 [3; 11]	-	-
ФВ ЛЖ, %		62 [55; 67]	62 [55; 70]	0,626
Инфаркт миокарда в анамнезе, n, %		62 (49,2%)	44 (45,8%)	0,685
ЧКВ в анамнезе, n, %		55 (43,6%)	33 (34,4%)	0,169
АКШ в анамнезе, n, %		11 (8,7%)	10 (10,4%)	0,818

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; n – количество человек; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Стаж ИБС более 10 лет в основной группе определялся у 3,1% (4 человек), тогда как в группе сравнения – у 11,4% (11 человек) ( $p = 0,015$ ). В тоже время в обеих группах чаще встречались пациенты, у которых продолжительность заболевания ИБС составляла от 1 до 5 лет. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ стажа ИБС

Стаж ИБС	ИБС+СД 2 тип (n=126)	ИБС (n=96)	p
До 1 года	19 (15,1%)	11 (11,4%)	0,435
От 1 года до 5 лет	92 (73,1%)	63 (65,8%)	0,114
От 5 лет до 10 лет	11 (8,7%)	11 (11,4%)	0,501
Более 10 лет	4 (3,1%)	11 (11,4%)	0,015

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; n – количество человек; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Результаты анализа суточного ХМЭКГ показали, что большинство типов аритмий и блокад сердца, за исключением единичных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) ( $p = 0,0001$ ), имеют сходную частоту возникновения у пациентов с ИБС, независимо от наличия СД 2 типа (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости сердца

Показатель	ИБС+СД 2 тип (n = 126)	ИБС (n = 96)	p
Синусовый ритм, n, %	114 (90%)	89 (93%)	0,556
НЖЭ, n, %	58 (46%)	68 (71%)	0,000

Единичные НЖЭ, n, %	58 (46%)	67 (70%)	0,000
Парные НЖЭ, n, %	30 (24%)	27 (28%)	0,466
Групповые НЖЭ, n, %	16 (13%)	18 (19%)	0,215
Все формы ФП, n, %	17 (13%)	17 (18%)	0,387
Пароксизмальная форма ФП, n, %	5 (4%)	10 (10%)	0,058
Персистирующая форма ФП, n, %	0 (0%)	0 (0%)	1
Постоянная форма ФП, n, %	12 (9%)	7 (7%)	0,556
ЖЭ, n, %	72 (57%)	59 (61%)	0,517
Единичные ЖЭ, n, %	63 (50%)	55 (57%)	0,5
Парные ЖЭ, n, %	22 (17%)	13 (13%)	0,427
Групповые ЖЭ, n, %	6 (5%)	5 (5%)	1
Полиморфные ЖЭ, n, %	32 (25%)	25 (26%)	0,913
ЖТ, n, %	4 (3%)	5 (5%)	0,634
АВ блокада, n, %	14 (11%)	11 (11%)	0,935
АВ блокада 1 степени, n, %	11 (9%)	8 (8%)	0,917
АВ блокада 2 степени Мобиц 1, n, %	2 (2%)	1 (1%)	0,924
АВ блокада 2 степени Мобиц 2, n, %	1 (1%)	1 (1%)	1
АВ блокада 3 степени, n, %	2 (2%)	1 (1%)	0,67
БПНПГ, n, %	7 (5%)	9 (9%)	0,276
Полная БПНПГ, n, %	2 (2%)	5 (5%)	0,244
Неполная БПНПГ, n, %	5 (4%)	4 (4%)	1
БЛНПГ, n, %	6 (5%)	3 (3%)	0,54
Полная БЛНПГ, n, %	4 (3%)	1 (1%)	0,392
Неполная БЛНПГ, n, %	2 (2%)	2 (2%)	1

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; n – количество человек; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой сравнения; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ВТК – ветвь тупого края; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АВ блокада – атриовентрикулярная блокада; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.

В тоже время в научной литературе описано, что наличие СД 2 типа увеличивает риски развития нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с ИБС через множественные патофизиологические механизмы [11, 12, 13, 14].

Следующим этапом нашего исследования был анализ связи поражения коронарных артерий с развитием нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа. Изучение особенностей поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС и СД 2 типа предоставляет важные данные для понимания механизмов развития аритмий, кроме того, у больных диабетом имеющиеся метаболические нарушения дополнительно способствуют фиброзу и гипертрофии миокарда, что приводит к изменениям в проводящей системе сердца [8, 9, 10].

В ходе анализа полученных данных было установлено, что у пациентов основной группы поражение ПКА ассоциировалось с наличием у больных атриовентрикулярной (АВ) блокады различной степени ( $p = 0,021$ , ОШ 4,167, 95% ДИ 1,129-14,127) и блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) ( $p=0,019$ , ОШ 9,522, 95% ДИ 1,110-81,654) (таблица 4). В большинстве случаев ПКА обеспечивает кровоснабжение правого предсердия и правого желудочка, а также играет ключевую роль в перфузии АВ узла и нижележащих отделов проводящей системы сердца [9]. В ряде исследований было выявлено, у пациентов с ИБС на фоне СД 2 типа сочетание метаболических, гемодинамических и анатомических факторов способствует повышенному риску поражения ПКА [15, 16]. Учитывая, что кровоснабжение АВ узла и пучка Гиса осуществляется за счет ветвей коронарных артерий, отходящих от дистальной части ПКА, можно сделать вывод о том, что развитие АВ блокады и БПНПГ связано с

особенностями кровоснабжения этих анатомических структур.

Таблица 4

Анализ атеросклеротического поражения коронарных артерий и ассоциированных с ним нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа

Коронарные артерии	Аритмия	ИБС+СД 2 тип (n = 126)	Р	ИБС (n = 96)	Р
Поражение ПКА, n человек, %	НЖЭ	24 (19%)	0,982	27 (28%)	0,354
	ФП	4 (3%)	0,11	8 (8%)	0,689
	ЖЭ	30 (24%)	0,917	26 (27%)	0,734
	АВБ	10 (8%)	0,021	3 (3%)	0,343
	БПНПГ	6 (4%)	0,019	4 (4%)	1
	БЛНПГ	2 (2%)	1	1 (1%)	1
Поражение ствола ЛКА, n человек, %	НЖЭ	11 (9%)	0,321	5 (5%)	1
	ФП	2 (2%)	1	2 (2%)	0,604
	ЖЭ	12 (10%)	0,623	5 (5%)	0,703
	АВБ	2 (2%)	1	1 (1%)	0,586
	БПНПГ	2 (2%)	0,284	3 (3%)	0,051
	БЛНПГ	1 (1%)	1	1 (1%)	0,205
Поражение ПНА, n человек, %	НЖЭ	33 (26%)	0,708	31 (32%)	0,303
	ФП	9 (7%)	0,448	8 (8%)	0,717
	ЖЭ	41 (32%)	0,717	27 (28%)	0,429
	АВБ	11 (9%)	0,066	5 (5%)	0,805
	БПНПГ	2 (2%)	0,24	2 (2%)	0,16
	БЛНПГ	1 (1%)	0,088	0 (0%)	0,242
Поражение ДВ1, n человек, %	НЖЭ	8 (6%)	0,752	7 (7%)	0,883
	ФП	3 (3%)	0,402	3 (3%)	0,405
	ЖЭ	10 (8%)	0,255	7 (7%)	0,875
	АВБ	3 (3%)	0,189	1 (1%)	1
	БПНПГ	2 (2%)	0,571	1 (1%)	0,274
	БЛНПГ	1 (1%)	0,514	0 (0%)	1
Поражение ОВ, n человек, %	НЖЭ	20 (15%)	0,503	18 (19%)	0,881
	ФП	7 (5%)	0,592	6 (6%)	0,368
	ЖЭ	25 (20%)	0,527	14 (15%)	0,514
	АВБ	7 (5%)	0,383	3 (3%)	1
	БПНПГ	4 (4%)	0,408	3 (3%)	0,692
	БЛНПГ	1 (1%)	0,565	0 (0%)	0,565
Поражение ВТК 1, n человек, %	НЖЭ	20 (16%)	0,067	9 (9%)	0,891
	ФП	1 (1%)	0,08	1 (1%)	0,453
	ЖЭ	18 (14%)	0,726	10 (10%)	0,218
	АВБ	4 (4%)	0,759	2 (2%)	0,641
	БПНПГ	4 (4%)	0,076	0 (0%)	0,605
	БЛНПГ	1 (4%)	1	0 (0%)	1

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; n – количество человек; р – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой сравнения; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая ветвь; ДВ 1 – диагональная ветвь 1; ОВ – огибающая ветвь; ВТК 1 – ветвь тупого края 1; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АВБ – атриовентрикулярная блокада; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование поражений ПНА не выявило существенных различий по частоте встречаемости



нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов обеих исследуемых групп, но нам хотелось бы отметить, что у пациентов с ИБС и СД 2 типа при поражении данной артерии отмечается тенденция к развитию АВ блокады ( $p = 0,066$ ). При оценке взаимосвязи между атеросклеротическим поражением ВТК1 выявлено, что у пациентов основной группы имеется тенденция к развитию НЖЭ ( $p = 0,067$ ).

**Заключение.** Согласно результатам нашего исследования, у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа наблюдается более высокая частота ассоциаций поражения ПКА с наличием таких нарушений ритма и проводимости сердца, как АВ блокада и БПНПГ. Эти наблюдения подчеркивают необходимость применения интегративного подхода к оценке вероятности развития аритмии, что особенно актуально в условиях сопутствующей патологии, как в случае комбинации ИБС и СД 2 типа. Таким образом, изучение взаимосвязи между метаболическими и кардиологическими нарушениями становится ключевым аспектом для оптимизации диагностических и терапевтических мероприятий.

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

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Фёдорова А.П. – 20 % (сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Иванов Д.П. – 10 % (сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование).

#### ***Соответствие статьи научной специальности:***

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.18 – Внутреннее болезни.

#### **Список литературы:**

1. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2024.
2. Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., и др. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца: Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. 2020. 24 с. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf) (дата обращения: 24.05.2024).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1S. С. 1-148. DOI: 10.14341/DM12802.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10-е издание, 2024. URL: <https://diabetesatlas.org/>
5. Shi W., Zhang W., Zhang D., et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. Heart Rhythm. 2021; 18 (7): 1090-1096. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.007.
6. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. Сахарный диабет. 2011; 14 (1): 53–60. DOI: 10.14341/2072-0351-6250.
7. Alexander B., Tse G., Martinez-Selles M., et al. Atrial conduction disorders. current cardiology reviews. 2021; 17 (1): 68-73. PMID: 33438553; PMCID: PMC8142376. DOI: 10.2174/1573403X17666210112161524.
8. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M., et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes.

- The new england journal of medicine. 2015; 373 (18):1720-32. PMID: 26510021. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347.
9. Xu W., Li X., Liu T., et al. Control for multiple risk factors and incident heart failure and mortality in patients with diabetes mellitus: Insights from the Kailuan cohort study. *Current Problems in Cardiology*. 2024; 49 (9):102737. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944222. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102737.
  10. Коронарная ангиография и стентирование: руководство. Под редакцией Чернявского А.М. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 328 с.
  11. Rawshani A., McGuire D.K., Omerovic E., et al. Cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2023. Jan 21; 13 (1): 1192. PMID: 36681691. DOI: 10.1038/s41598-023-27941-5.
  12. Ушанова Ф.О., Измайлова М.Я., Надыбина М.Н. Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS. Эндокринология*. 2024. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-serdechnogo-ritma-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-tipa>.
  13. Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет и нарушения ритма сердца. *Лечащий Врач*. 2024; 3 (27): 7–15. DOI:10.51793/OS.2024.27.3.001.
  14. Kralev S., Schneider K., Lang S., et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6 (9): 24964. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21957469. PMCID: PMC3177852. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964.
  15. Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П., и др. Ассоциации полиморфизма гена параоксаназы 1 с поражением коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник терапевта*. 2024. № 2 (63). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/associacii-polimorfizma-gena-paraoksanazy-1-s-porazheniem-koronarnogo-rusla-u-bolnyh-hronicheskoy-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnym-diabetom-2-go-tipa>. DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2024-2-1.
  16. Нургалиева Г.К., Уразалина С.Ж., Жайсанбай А.И., Досмаилова Л.К. Состояние коронарного русла у пациентов ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета. *Вестник КазНМУ*. 2020; 2: 108–14.

## References:

1. Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines "Stable ischemic heart disease". 2024.
2. Boytsov S.A., Barbarash O.L., Vaisman D.Sh., et al. Clinical, morphological and statistical classification of ischemic heart disease: Consensus of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Pathologists and Medical Statisticians. 2020. 24 p. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf) (date of access: 05/24/2024).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021. Vol. 24, No. 1S. P. 1-148. DOI: 10.14341/DM12802.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th edition, 2024. URL: <https://diabetesatlas.org/>
5. Shi W., Zhang W., Zhang D., et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2021; 18 (7): 1090-1096. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.007.
6. Alexandrov A.A., Yadrikhinskaya M.N., Kukharensko S.S. Atrial fibrillation: the new face of diabetes mellitus in the XXI century. *Diabetes mellitus*. 2011; 14 (1):53-60. DOI:10.14341/2072-0351-6250.
7. Alexander B., Tse G., Martinez-Selles M., et al. Atrial conduction disorders. *current cardiology reviews*. 2021; 17 (1): 68-73. PMID: 33438553; PMCID: PMC8142376. DOI: 10.2174/1573403X17666210112161524.
8. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M., et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *The new england journal of medicine*. 2015; 373 (18): 1720-32. PMID: 26510021. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347.5. Coronary angiography and stenting: a guide. Edited by Chernyavsky A.M. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 328 p.

9. Xu W., Li X., Liu T., et al. Control for multiple risk factors and incident heart failure and mortality in patients with diabetes mellitus: Insights from the Kailuan cohort study. *Current Problems in Cardiology*. 2024; 49 (9): 102737. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944222. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102737.
10. Coronary angiography and stenting: a guide. Edited by Chernyavsky A.M. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 328 p.
11. Rawshani A., McGuire D.K., Omerovic E., et al. Cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2023. Jan 21; 13 (1): 1192. PMID: 36681691. DOI: 10.1038/s41598-023-27941-5.
12. Ushanova F.O., Izmailova M.Ya., Nadybina M.N. Cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology*. 2024. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-serdechnogo-ritma-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-tipa>.
13. Morgunov L.Y. Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias. *The Attending Physician*. 2024; 3 (27): 7-15. DOI:10.51793/OS.2024.27.3.001.
14. Kraleev S., Schneider K., Lang S., et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6 (9): 24964. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21957469. PMCID: PMC3177852. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964.
15. Rinchinova T.S., Serebryakova O.V., Fedorova A.P., et al. Associations of paraoxanase 1 gene polymorphism with coronary artery disease in patients with chronic coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the therapist*. 2024. № 2 (63). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/associacii-polimorfizma-gena-paraoksanazy-1-s-porazheniem-koronarnogo-rusla-u-bolnyh-hronicheskoy-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnym-diabetom-2-go-tipa>. DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2024-2-1.
16. Nurgalieva G.K., Urazalina S.Zh., Zhaisanbai A.I., Dosmailova L.K. The state of the coronary bed in patients with coronary heart disease against the background of diabetes mellitus. *Bulletin of KazNMU*. 2020; 2: 108–14.

#### **Информация об авторах:**

1. **Моторина Татьяна Сергеевна**, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: [tatyana11929@mail.ru](mailto:tatyana11929@mail.ru), SPIN-код: 4931-6653, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0761-2672>.
2. **Серебрякова Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: [serebryakova\\_ol@mail.ru](mailto:serebryakova_ol@mail.ru), SPIN-код: 8219-7708, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4418-2531>.
3. **Фёдорова Алена Петровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: [al.fedorova@gmail.com](mailto:al.fedorova@gmail.com), SPIN-код: 8581-2060, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-5510>.
4. **Иванов Дмитрий Петрович**, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, e-mail: [dpivanov@me.com](mailto:dpivanov@me.com), SPIN-код: 9719-0820, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4526-9778>.

#### **Author information:**

1. **Motorina T.S.**, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: [tatyana11929@mail.ru](mailto:tatyana11929@mail.ru), SPIN-код: 4931-6653, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0761-2672>.
2. **Serebryakova O.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Continuing Professional Education and Development of Regional Healthcare, Head of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: [serebryakova\\_ol@mail.ru](mailto:serebryakova_ol@mail.ru), SPIN-код: 8219-7708, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4418-2531>.
3. **Fedorova A.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: [al.fedorova@gmail.com](mailto:al.fedorova@gmail.com), SPIN-код: 8581-2060, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-5510>.

4. **Ivanov D.P.**, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, e-mail: [dpivanov@me.com](mailto:dpivanov@me.com), SPIN-код:9719-0820, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4526-9778>.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_89

УДК: 616-092.9; 617.3

Овчинников Е.Н., Стогов М.В., Дюрягина О.В., Киреева Е.А., Тушина Н.В.

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ  
ОСТЕОГЕНЕЗА ПОСТОЯННЫМ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ****ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии  
имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения РФ, 640021, Россия, Курган,  
ул. М. Ульяновой, 6**

**Цель исследования:** изучить динамику изменения продуктов эндогенной интоксикации в сыворотке крови кроликов при удлинении голени по Илизарову в условиях воздействия на зону регенерата постоянного электрического тока.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 49 кроликах-самцах, которым проводили удлинение большеберцовой кости по Илизарову. В обеих опытных группах процедуру электровоздействия на кость осуществляли шесть раз, повторяя ее через 48 часов. Сила тока составляла 150 мкА. Время воздействия – 60 секунд. В первой группе анод (+) прибора присоединяли к спицам-электродам дистальнее зоны остеотомии, катод (-) – проксимальнее остеотомии. Во второй группе анод (+) присоединяли к спицам-электродам проксимальнее остеотомии, катод (-) – дистальнее зоны остеотомии. Внутри групп животные были разделены на подгруппы в зависимости от времени начала электровоздействия: сразу после операции (подгруппа 1.1, n = 11; подгруппа 2.1, n = 9) и с 10 суток после операции (подгруппа 1.2, n = 10; подгруппа 2.2, n = 8). В контрольной группе (n = 11) электровоздействие не проводили. Эндогенную интоксикацию оценивали по уровню олигопептидов и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в сыворотке крови.

**Результаты.** Достоверный рост ВНСММ в ходе эксперимента обнаружен только у кроликов контрольной группы. Процент катаболического пула среди ВНСММ в ходе эксперимента был значимо повышен у животных группы 1.1 на 5-е сутки distraction, для группы 1.2 – с 15-х по 20-е сутки distraction; в группе 2.1 – на 10-е сутки distraction; в группе 2.2 – в конце фиксации. Во всех группах с электровоздействием, в отличие от контроля, отмечалось снижение уровня олигопептидов в период фиксации и до 30 суток после снятия аппарата.

**Заключение.** Воздействие на distractionный регенерат постоянного электрического тока не вызывало существенного роста продуктов эндогенной интоксикации в крови лабораторных животных при изученных режимах применения.

**Ключевые слова:** остеогенез, метод Илизарова, стимуляция, электрический ток, эндогенная интоксикация

Ovchinnikov E.N., Stogov M.V., Dyuryagina O.V., Kireeva E.A., Tushina N.V.

**DYNAMICS OF THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION DURING STIMULATION OF  
OSTEOGENESIS BY DIRECT ELECTRIC CURRENT****National Ilizarov Medical Research Centre of Traumatology and Orthopaedics, 6, M. Ulyanova st., Kurgan,  
Russia, 640014**

**The aim of the study.** To study the dynamics of changes in endogenous intoxication products in the blood serum of rabbits during leg bone lengthening according to Ilizarov under the influence of direct electric current on the regenerate zone.

**Materials and methods.** The study was performed on 49 male rabbits, which underwent leg bone lengthening according to Ilizarov. In both experimental groups, the procedure of electrical action on the bone was performed six times, repeating it after 48 hours. The current strength was 150  $\mu$ A. The exposure time was 60 seconds. In the first group, the anode (+) of the device was connected to the spokes-electrodes distal to the osteotomy zone, the cathode (-) – proximal to the osteotomy. In the second group, the anode (+) was attached to the spokes-electrodes proximal to the osteotomy, the cathode (-) – distal to the osteotomy zone. Within the

groups, the animals were divided into subgroups depending on the time of the onset of electrical exposure: immediately after surgery (subgroup 1.1,  $n = 11$ ; subgroup 2.1,  $n = 9$ ) and from 10 days after surgery (subgroup 1.2,  $n = 10$ ; subgroup 2.2,  $n = 8$ ). In the control group ( $n = 11$ ), no electrical exposure was performed. Endogenous intoxication was assessed by the level of oligopeptides and substances of low and medium molecular weight (SLMM) in the blood serum.

**Results.** A significant increase in SLMM during the experiment was found only in the rabbits of the control group. The percentage of the catabolic pool among SLMM during the experiment was significantly increased in the animals of group 1.1 on the 5th day of distraction, for group 1.2 – from the 15th to the 20th day of distraction; in group 2.1 – on the 10th day of distraction; in group 2.2 – at the end of fixation. In all groups with electrical exposure, in contrast to the control, a decrease in the level of oligopeptides was noted during the period of fixation and up to 30 days after the removal of the device.

**Conclusion.** The effect of direct electric current on the distraction regenerate did not cause a significant increase in the products of endogenous intoxication in the blood of laboratory animals under the studied application modes.

**Keywords:** osteogenesis, Ilizarov method, stimulation, electric current, endogenous intoxication

### Актуальность.

Применение различных физических факторов, направленных на стимуляцию репаративных процессов в тканях и органах опорно-двигательного аппарата, – достаточно актуальное направление регенеративной медицины, травматологии и ортопедии [1–3]. В этом плане среди технологий стимуляции остеорепарации достаточное распространение получает разработка способов воздействия на поврежденные сегменты скелета электромагнитных полей и электрического тока [4–6]. При этом исследователи в таких работах, как правило, делают акцент на изучение особенностей и механизмов репарации поврежденной костной ткани и параоссальных органов [7, 8], а также на исследование оптимальных режимов (длительность и частота применения, параметры тока и др.) воздействия электрических токов [9]. Системные реакции организма на локальное электровоздействие, в том числе изменения уровня эндогенной интоксикации, остаются практически не изучены, хотя этот аспект важен как с позиций понимания механизмов остеорепарации в условиях воздействия, так и оценки безопасности его применения в клинической практике [10, 11].

**Цель** настоящего исследования – изучить динамику изменения продуктов эндогенной интоксикации в сыворотке крови кроликов при удлинении костей голени по Илизарову в условиях воздействия на зону регенерата постоянного электрического тока.

### Материалы и методы.

Исследование выполнено на 49 лабораторных кроликах породы «Советская Шиншилла», самцы, возраст – 12 месяцев, средний вес составлял  $3,85 \pm 0,18$  кг. Животным производили чрескостный остеосинтез по Илизарову правой большеберцовой кости, выполняли поперечную остеотомию кости на уровне диафиза. На пятые сутки после операции начинали удлинение большеберцовой кости, осуществляя постепенное движение (дистракцию) костных отломков в противоположных направлениях. Дистракцию отломков осуществляли путем подкручивания гаек между подсистемами аппарата, расположенными выше и ниже зоны остеотомии, с тенденцией на увеличение расстояния между ними. Манипуляции проводили вручную по 0,116 мм (не знаю, можно или нет округлить до 0,117, изначальная цифра – 0,116667) четыре раза в сутки. Среднесуточная величина удлинения составляла 0,46 мм (не знаю, можно или нет округлить до 0,47, изначальная цифра – 0,466667) приёма. Дистракцию отломков продолжали до достижения величины диастаза между отломками, равной 10% от изначальной длины большеберцовой кости, в среднем 26 суток. После завершения этапа удлинения манипуляции с конструкцией аппарата прекращали, начинали период покоя (фиксации) для созревания костного регенерата, который длился 40 суток. По истечении данного срока аппарат Илизарова демонтировали. Безаппаратный период составлял 30 суток.

Для стимуляции остеорепарации нами использована экспериментальная модель, описанная в работе [12]. В обеих опытных группах процедуру электровоздействия на кость осуществляли шесть раз,

повторяя ее через 48 часов. Сила тока составляла 150 мкА. Время воздействия – 60 секунд.

В первой группе анод (+) прибора присоединяли к спицам-электродам дистальное зоны остеотомии (дистальный отломок кости), катод (-) – проксимальное остеотомии (проксимальный отломок). Во второй группе анод (+) присоединяли к спицам-электродам проксимальное остеотомии (проксимальный отломок), катод (-) – дистальное зоны остеотомии (дистальный отломок кости). Внутри групп, с целью выбора режима стимуляции, животные были разделены на подгруппы в зависимости от времени начала электровоздействия: в острый период сразу после операции (подгруппа 1.1, n = 11; подгруппа 2.1, n = 9) и в отсроченный – с 10 суток после операции (соответствует 5-м суткам distraction) (подгруппа 1.2, n = 10; подгруппа 2.2, n = 8). В контрольной группе (n = 11) электровоздействие не проводили.

Эндогенная интоксикация оценена нами по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и суммарного содержания олигопептидов (ОП) в сыворотке крови экспериментальных животных. Среди веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) рассчитывали процент катаболического пула, равный сумме продуктов распада, регистрируемых в диапазоне длин волн от 238 до 258 нм. Содержание олигопептидов и ВНСММ определяли по методу Малаховой [13].

Дополнительно выполняли биохимическое исследование сыворотки крови, включавшее определение концентрации общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). Биохимические исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Италия) с использованием набора реагентов Вектор-Бест (Россия). Забор крови проводили за день до операции и на сроках эксперимента.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах, и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (протокол № 1 (71) от 28.04.2022).

Результаты в таблицах 1–3 представлены в виде медианы, 1–3 квартиля (Me, Q1; Q3). Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Процедуру статистической оценки значимости отличий показателей на сроках эксперимента с дооперационными значениями внутри каждой группы проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Достоверность различий между двумя подгруппами на сроках эксперимента оценивали с помощью T-критерия Манна–Уитни. Процедуру множественного сравнения между подгруппами 1.1, 1.2, 2.1 и 2.2 выполняли с помощью H-теста Крускала–Уоллиса. Минимальный уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение.

Нами обнаружено статистически значимое увеличение общего содержания ВНСММ в сыворотке крови кроликов контрольной группы в период с 10-х по 20-е сутки distraction (табл. 1). Достоверного роста ВНСММ у групп животных с электровоздействием не наблюдалось, а у животных подгрупп 1.1 и 1.2, наоборот, отмечалось достоверное снижение уровня ВНСММ через 30 суток после снятия аппарата. Статистически значимых межгрупповых отличий не обнаружено.

Таблица 1.

Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (единицы оптической плотности) в сыворотке крови кроликов на сроках эксперимента, Медиана, 1; 3 квартили (Me, Q1; Q3)

Срок	Контроль	1.1	1.2	1.3	1.4
0	6,7 (6,2; 8,0)	6,8 (6,1; 7,9)	6,4 (5,4; 7,0)	6,5 (5,5; 7,9)	6,4 (5,7; 7,1)
НД	7,4 (6,1; 8,4)	7,5 (6,2; 7,9)	7,6 (6,3; 9,0)	7,7 (5,7; 9,6)	6,8 (6,1; 8,4)
5Д	6,4 (5,0; 8,6)	7,3 (6,7; 9,2)	7,7 (6,0; 10,5)	6,5 (5,8; 7,1)	6,1 (5,6; 7,2)
10Д	10,4 (8,7; 15,2)*	7,5 (6,6; 9,1)	7,4 (6,1; 7,9)	7,5 (7,0; 7,9)	5,7 (5,4; 7,5)
15Д	12,0 (11,3; 13,4)*	8,4 (7,0; 9,9)	7,0 (6,3; 8,0)	6,7 (6,0; 7,6)	6,3 (5,0; 7,6)
20Д	12,3 (10,3; 14,8)*	7,9 (6,3; 8,4)	7,4 (6,4; 8,8)	7,2 (6,7; 8,1)	7,2 (6,0; 7,7)
КД	8,0 (7,7; 11,3)	7,7 (7,5; 9,0)	7,3 (6,6; 8,5)	7,2 (6,6; 8,5)	6,4 (5,7; 6,7)
15Ф	8,6 (5,7; 10,6)	7,3 (6,4; 8,9)	7,6 (6,6; 9,9)	7,3 (6,9; 7,9)	5,9 (5,7; 6,4)



КФ	7,4 (5,8; 9,2)	7,6 (6,0; 8,1)	7,1 (5,7; 7,7)	6,3 (5,5; 7,1)	6,4 (6,2; 6,9)
БА30	7,3 (6,8; 8,8)	5,4 (4,9; 6,0)*	4,4 (4,3; 4,6)*	7,4 (6,6; 8,7)	6,8 (6,4; 7,3)

Примечания – \* – достоверные отличия относительно дооперационного уровня при  $p < 0,05$ . Сроки эксперимента: 0 – до операции; НД – начало distraction; 5Д, 10Д, 15Д, 20Д – 5, 10, 15, 20-е сутки distraction соответственно; КД – конец distraction; 15Ф – 15-е сутки фиксации; КФ – конец фиксации; БА30 – 30-е сутки после снятия аппарата.

Для дополнительной оценки причин изменения уровня ВНСММ нами рассчитан пул (в процентах) продуктов катаболизма среди ВНСММ (табл. 2). Обнаружено, что рост ВНСММ у животных группы контроля не был связан с увеличением среди них доли продуктов катаболического распада. Процент катаболического пула достоверно на этапах эксперимента у этих животных не изменялся относительно дооперационных значений. Тогда как у животных опытных групп (с электровоздействием), несмотря на стабильные значения уровня ВНСММ в ходе эксперимента, отмечалось статистически значимое повышение процента продуктов катаболического распада среди ВНСММ. Так, в подгруппе 1.1 такой рост отмечен на 5-е сутки distraction, для подгруппы 1.2 – с 15-х по 20-е сутки distraction; в подгруппе 2.1 – на 10-е сутки distraction; в подгруппе 2.2 – в конце фиксации.

Таблица 2.

Процент продуктов катаболизма среди веществ низкой и средней молекулярной массы сыворотки крови кроликов на сроках эксперимента, Медиана, 1; 3 квартили (Me, Q1; Q3)

Срок	Контроль	1.1	1.2	1.3	1.4
0	36 (33; 41)	37 (34; 39)	38 (32; 41)	37 (35; 41)	39 (33; 42)
НД	35 (34; 39)	38 (35; 40)	41 (40; 43)	42 (40; 48)	40 (39; 43)
5Д	39 (35; 47)	44 (42; 44)*	41 (40; 42)	42 (38; 45)	39 (36; 43)
10Д	37 (36; 45)	40 (37; 45)	42 (40; 43)	42 (41; 43)*	40 (33; 45)
15Д	34 (32; 44)	41 (37; 44)	46 (42; 47)*	40 (36; 42)	39 (37; 43)
20Д	42 (36; 42)	38 (36; 41)	47 (42; 47)*	40 (33; 43)	40 (38; 47)
КД	35 (33; 43)	38 (35; 42)	40 (37; 41)	38 (37; 42)	40 (38; 43)
15Ф	40 (39; 42)	39 (37; 40)	42 (39; 44)	41 (35; 43)	36 (32; 43)
КФ	45 (37; 46)	40 (37; 44)	38 (32; 42)	35 (31; 38)	46 (45; 52)*
БА30	34 (34; 36)	40 (39; 46)	33 (32; 34)	38 (34; 39)	44 (41; 48)

Примечания – \* – достоверные отличия относительно дооперационного уровня при  $p < 0,05$ . Сроки эксперимента: 0 – до операции; НД – начало distraction; 5Д, 10Д, 15Д, 20Д – 5, 10, 15, 20-е сутки distraction соответственно; КД – конец distraction; 15Ф – 15-е сутки фиксации; КФ – конец фиксации; БА30 – 30-е сутки после снятия аппарата.

Таблица 3.

Концентрация олигопептидов (мкмоль/л) в сыворотке крови кроликов на сроках эксперимента, Медиана, 1; 3 квартили (Me, Q1; Q3)

Срок	Контроль	1.1	1.2	1.3	1.4
0	245 (237; 258)	228 (192; 272)	258 (245; 305)	232 (148; 316)	231 (218; 250)
НД	254 (235; 281)	220 (181; 277)	330 (193; 342)	165 (164; 242)	259 (238; 275)
5Д	264 (232; 271)	185 (170; 320)	195 (172; 300)	<b>125 (112; 131)*</b>	237 (210; 246)
10Д	204 (195; 205)*	294 (166; 304)	245 (208; 291)	<b>136 (127; 147)*</b>	212 (205; 247)
15Д	197 (193; 227)*	287 (248; 302)	228 (226; 328)	152 (136; 194)	234 (210; 241)
20Д	231 (218; 255)	248 (183; 334)	295 (173; 310)	152 (139; 156)	243 (214; 251)
КД	239 (235; 270)	290 (203; 413)	276 (268; 302)	167 (134; 193)	221 (215; 228)
15Ф	226 (205; 247)	148 (140; 167)*К	238 (208; 243)*	169 (137; 218)	225 (210; 245)
КФ	<b>255 (243; 269)</b>	121 (115; 129)*	140 (129; 172)*	135 (128; 138)*	191 (187; 211)*



БА30	231 (217; 256)	104 (90; 121)*	141 (128; 154)*	180 (147; 202)	190 (189; 191)*
------	----------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------

Примечания – \* – достоверные отличия относительно дооперационного уровня при  $p < 0,05$ ; К – достоверные отличия от контрольной группы при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверные отличия между опытными подгруппами при  $p < 0,05$ . Сроки эксперимента: 0 – до операции; НД – начало distraction; 5Д, 10Д, 15Д, 20Д – 5, 10, 15, 20-е сутки distraction соответственно; КД – конец distraction; 15Ф – 15-е сутки фиксации; КФ – конец фиксации; БА30 – 30-е сутки после снятия аппарата.

Среди продуктов эндогенной интоксикации наибольшей токсичностью могут обладать олигопептиды (продукты деградации белка). В этом плане мы не наблюдали статистически значимого роста данных метаболитов у животных всех экспериментальных групп на сроках наблюдения (табл. 3). Отмечалось достоверно снижение уровня ОП относительно дооперационных значений на разных сроках: в группе контроля – 10–15 сутки distraction; подгруппа 1.1 и 1.2 – весь период фиксации и безаппаратный период; подгруппа 2.1 – 5–10-е сутки distraction и конец фиксации; подгруппа 2.2 – конец фиксации и безаппаратный период. При этом для групп с электровоздействием, в отличие от группы контроля, снижение уровня ОП было наиболее выражено в период окончания фиксации и до 30 суток после снятия аппарата (безаппаратный период). Достоверное снижение уровня ОП отмечено в подгруппе 2.1 на 5–10 сутках distraction.

Анализ динамики продуктов эндогенной интоксикации свидетельствует в пользу того, что электровоздействие не приводило к существенному повышению уровня метаболитов эндогенного распада относительно группы животных без электровоздействия (контроль). Однако стоит отметить смещение ВНСММ в сторону повышения пула продуктов катаболизма у животных подгрупп 1.1 и 1.2 после окончания воздействия.

Достаточно интересным выглядит и эффект снижения уровня ОП в сыворотке крови животных всех опытных групп относительно животных группы контроля. Общность такого изменения можно связать с электровоздействием. При этом для животных опытных групп такой эффект был отсрочен и наблюдался со второй половины фиксации (в среднем через месяц после окончания воздействия). В подгруппе 2.1 наряду с отсроченным эффектом отмечен и ранний эффект – снижение ОП, которое развивалось в ходе сеансов электростимуляции.

Таким образом, можно говорить, что применение электровоздействия на модели distractionного остеогенеза в целом приводило к несущественному увеличению суммарных продуктов катаболического распада вне зависимости от расположения полюсов электродов и сроков начала воздействия. Такое накопление вызвано увеличением доли низкомолекулярных продуктов распада, т. к. уровень ОП в опытных группах не рос, а даже снижался. Отмечаемый рост концентрации низкомолекулярных продуктов в ходе или в ранние сроки после воздействия скорее всего был связан с электрохимическими реакциями в тканях удлиняемого сегмента в ответ на электровоздействие, приводившее к нарушению ионного транспорта и вызывавшее нарушение аэробных процессов окисления (первичные реакции в ответ на воздействие постоянным током [14]).

В отличие от низкомолекулярных продуктов, снижение ОП в отсроченном периоде (более месяца после окончания сеансов электровоздействия) было, вероятно, связано со вторичными эффектами электровоздействия [14], вызванными системными перестройками нейрогуморальной регуляторной системы (во фракцию олигопептидов входят все регуляторные пептиды), а также системы детоксикации и сосудистого протеолиза (за счет входящих во фракцию олигопептидов нерегуляторные пептиды – продукты частичного протеолиза тканевых белков и белков сыворотки).

Отдельно стоит выделить изменения у животных подгруппы 2.1. в ходе электровоздействия. Так, если в других подгруппах, как описано выше, в ходе воздействия отмечался только рост катаболических продуктов (вызванных, вероятно, активацией анаэробных путей обмена, сопровождающиеся накоплением недоокисленных низкомолекулярных продуктов), то в подгруппе 2.1 такой рост происходил на фоне более существенного снижения уровня ОП. Это говорит о том, что модель раннего начала стимуляции при размещении анода в проксимальном отломке имеет определенные преимущества в части более низкой вероятности интоксикации.

Тем не менее, в целом, наблюдаемые изменения уровня продуктов катаболизма у животных всех опытных групп нельзя отнести к изменениям, связанным со значительной интоксикацией, поэтому изученные режимы электровоздействия могут являться приемлемыми в части безопасности. В этом плане дополнительно нами выполнена индивидуальная оценка отклонений лабораторных биохимических показателей у каждого животного, определяемых как нежелательные явления (оценка выполнена согласно СТСАЕ v. 5.0) (табл. 4).

Таблица 4.

Число нежелательных явлений (НЯ), связанных с отклонениями лабораторных показателей, у кроликов экспериментальных подгрупп (НЯ/общее число животных)

НЯ	Контроль	1.1	1.2	1.3	1.4
Рост АлТ/АсТ, степень 1	1/11	1/10	2/10	1/9	1/8
Рост АлТ/АсТ, степень 2	1/11	-	-	-	-
Рост креатинина, степень 1	-	-	-	1/9	-
Рост креатинина, степень 2	-	1/10	-	-	1/8
Итого	2/11	2/10	2/10	2/9	2/8
%НЯ	18,2%	20,0%	20,0%	22,2%	25,0%

Обнаружено два типа нежелательных явлений (НЯ), связанных с отклонениями лабораторных показателей: 1) рост активности трансаминаз сыворотки крови (АЛТ, АСТ) степени 1 и 2; 2) рост уровня креатинина сыворотки крови степени 1 и 2. В каждой из экспериментальных подгрупп суммарно, в разных вариациях, зафиксировано по два нежелательных явления. Учитывая объемы выборок, различия между подгруппами признаны не достоверными. Это наблюдение подтверждает безопасность воздействия электрическим током в выбранных режимах.

Несомненно, выполненное исследование имеет ограничения в части объемов экспериментальных наблюдений, однако оно может быть полезно для последующих исследований, т. к. число работ по изучению природы и параметров эндогенной интоксикации при применении методов стимуляции и технологий лечения пациентов ортопедотравматологического профиля ограничено [15].

#### **Заключение.**

Таким образом, по данным биохимического исследования сыворотки крови можно говорить об отсутствии существенного прироста продуктов эндогенной интоксикации у животных при воздействии на регенерат постоянным электрическим током при всех изученных режимах применения. В этом плане безопасность электровоздействия можно оценить как приемлемую.

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

Овчинников Е.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

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

Дюрягина О.В. – 20% (выполнение экспериментальной части, сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Киреева Е.А. – 20% (выполнение лабораторной части, сбор данных, техническое редактирование).

Тушина Н.В. – 20% (выполнение лабораторной части, сбор данных).

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

Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

3.3.3 – Патологическая физиология

**Список литературы:**

1. Aifantis I.D., Ampadiotaki M.M., Pallis D., et al. Biophysical Enhancement in Fracture Healing: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023. 15 (4). e37704. doi: 10.7759/cureus.37704.
2. Ding N., Zhou F., Li G., et al. Quantum dots for bone tissue engineering. *Mater Today Bio*. 2024. 28. 101167. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101167.
3. Ibrahim A., Gupton M., Schroeder F. Regenerative Medicine in Orthopedic Surgery: Expanding Our Toolbox. *Cureus*. 2024. 16 (9). e68487. doi: 10.7759/cureus.68487.
4. Овчинников Е.Н., Стогов М.В. Стимуляция остеогенеза постоянным электрическим током (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2019. 3. 185–191. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-185-191.
5. Flatscher J., Pavez Loriè E., Mittermayr R., et al. Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF)-Physiological Response and Its Potential in Trauma Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (14). 11239. doi: 10.3390/ijms241411239.
6. Luo S., Zhang C., Xiong W., et al. Advances in electroactive biomaterials: Through the lens of electrical stimulation promoting bone regeneration strategy. *J Orthop Translat*. 2024. 47. 191–206. doi: 10.1016/j.jot.2024.06.009.
7. Klinder A., Möws F., Ziebart J., et al. Effects of electrical stimulation with alternating fields on the osseointegration of titanium implants in the rabbit tibia – a pilot study. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024. 12. 1395715. doi: 10.3389/fbioe.2024.1395715.
8. Wang A., Ma X., Bian J., et al. Signalling pathways underlying pulsed electromagnetic fields in bone repair. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024. 12. 1333566. doi: 10.3389/fbioe.2024.1333566.
9. Pettersen E., Anderson J., Ortiz-Catalan M. Electrical stimulation to promote osseointegration of bone anchoring implants: a topical review. *J Neuroeng Rehabil*. 2022. 19 (1). 31. doi: 10.1186/s12984-022-01005-7.
10. Dechent D., Emonds T., Stunder D., et al. Direct current electrical injuries: A systematic review of case reports and case series. *Burns*. 2020. 46 (2). 267–278. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.020.
11. Ganse B. Methods to accelerate fracture healing – a narrative review from a clinical perspective. *Front Immunol*. 2024. 15. 1384783. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384783.
12. Овчинников Е.Н., Филимонова Г.Н., Дюрягина О.В., Тушина Н.В., Киреева Е.А. Влияние различных режимов электровоздействия на скелетные мышцы удлиняемого сегмента при distraction голени по Илизарову. *Казанский медицинский журнал*. 2024. 1. 73–83. doi: 10.17816/KMJ465709.
13. Справочник по лабораторным методам исследования. под ред. Л.А. Даниловой. СПб. Питер. 2003. 736 с.
14. Хрулев А.Е., Григорьева В.Н., Хрулев С.Е. Механизмы поражения и морфологические изменения нервной системы при электрической травме. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. 2. 374–377.
15. Рябых С.О., Силантьева Т.А., Дюрягина О.В., и соавт. Разработка пористых титановых имплантатов для межтелового спондилодеза. *Гений ортопедии*. 2021. 6. 773–781. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-6-773-781.

**References:**

1. Aifantis I.D., Ampadiotaki M.M., Pallis D., et al. Biophysical Enhancement in Fracture Healing: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023. 15(4). e37704. doi: 10.7759/cureus.37704
2. Ding N., Zhou F., Li G., et al. Quantum dots for bone tissue engineering. *Mater Today Bio*. 2024. 28. 101167. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101167
3. Ibrahim A., Gupton M., Schroeder F. Regenerative Medicine in Orthopedic Surgery: Expanding Our Toolbox. *Cureus*. 2024. 16(9). e68487. doi: 10.7759/cureus.68487
4. Ovchinnikov E.N., Stogov M.V. Stimulation of osteogenesis by direct electric current (review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019. 3. 185-191. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-185-191. in

Russian.

5. Flatscher J., Pavez Loriè E., Mittermayr R., et al. Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF)-Physiological Response and Its Potential in Trauma Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(14). 11239. doi: 10.3390/ijms241411239
6. Luo S., Zhang C., Xiong W., et al. Advances in electroactive biomaterials: Through the lens of electrical stimulation promoting bone regeneration strategy. *J Orthop Translat.* 2024. 47. 191-206. doi: 10.1016/j.jot.2024.06.009
7. Klinder A., Möws F., Ziebart J., et al. Effects of electrical stimulation with alternating fields on the osseointegration of titanium implants in the rabbit tibia - a pilot study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024. 12. 1395715. doi: 10.3389/fbioe.2024.1395715
8. Wang A., Ma X., Bian J., et al. Signalling pathways underlying pulsed electromagnetic fields in bone repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024. 12. 1333566. doi: 10.3389/fbioe.2024.1333566
9. Pettersen E., Anderson J., Ortiz-Catalan M. Electrical stimulation to promote osseointegration of bone anchoring implants: a topical review. *J Neuroeng Rehabil.* 2022. 19(1). 31. doi: 10.1186/s12984-022-01005-7
10. Dechent D., Emonds T., Stunder D., et al. Direct current electrical injuries: A systematic review of case reports and case series. *Burns.* 2020. 46(2). 267-278. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.020
11. Ganse B. Methods to accelerate fracture healing - a narrative review from a clinical perspective. *Front Immunol.* 2024. 15. 1384783. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384783
12. Ovchinnikov E.N., Filimonova G.N., Dyuryagina O.V., Tushina N.V., Kireeva E.A. The effect of various modes of electrical influence on the skeletal muscles of the lengthened -segment during distraction of the lower leg according to Ilizarov. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2024. 1. 73-83. doi: 10.17816/KMJ465709. in Russian.
13. Danilova L.A. editors. Handbook of laboratory research methods. Saint Petersburg. Piter. 2003. in Russian.
14. Khrulev A.E., Grigor'eva V.N., Khrulev S.E. Mechanisms of the damage and morphological changes in nervous system in case of electrical trauma. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2010. 2. 374-377. in Russian.
15. Ryabykh S.O., Silant'eva T.A., Dyuryagina O.V., et al. Development of porous titanium implants for interbody fusion. *Genij Ortopedii.* 2021. 6. 773-781. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-6-773-781. in Russian.

### **Информация об авторах:**

1. **Овчинников Евгений Николаевич**, канд. биол. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова», e-mail.: [omu00@list.ru](mailto:omu00@list.ru), ORCID ID: 0000-0002-5595-1706, Researcher ID: L-5439-2015, Author ID РИНЦ: 149879, Author ID Scopus: 57194208169;
2. **Стогов Максим Валерьевич**, д-р. биол. наук, доцент, руководитель отдела доклинических и лабораторных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова», e-mail.: [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru), ORCID ID: 0000-0001-8516-8571, Researcher ID: N-5847-2018, Author ID РИНЦ: 130371, Author ID Scopus: 26024482600;
3. **Дюрягина Ольга Владимировна**, канд. ветеринар. наук, заведующая экспериментальной лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова», e-mail.: [diuriagina@mail.ru](mailto:diuriagina@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-9974-2204, Researcher ID: ABG-5719-2021, Author ID РИНЦ: 163524, Author ID Scopus: 65105040400;
4. **Киреева Елена Анатольевна**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»,

e-mail: [ea\\_tkachuk@mail.ru](mailto:ea_tkachuk@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1006-5217, Researcher ID: G-9986-2018, Author ID РИНЦ: 162361, Author ID Scopus: 56716612200;

5. **Тушина Наталья Владимировна**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова», e-mail: [ntushina76@mail.ru](mailto:ntushina76@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1322-608X, Researcher ID: AAF-1375-2020, Author ID РИНЦ: 162360, Author ID Scopus: 44062153800.

#### **Author information:**

1. **Ovchinnikov E.N.**, Candidate of Biological Sciences, Deputy director for scientific work of the National Ilizarov Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopaedics, e-mail.: [omu00@list.ru](mailto:omu00@list.ru), ORCID ID: 0000-0002-5595-1706, Researcher ID: L-5439-2015, Author ID РИНЦ: 149879, Author ID Scopus: 57194208169;
2. **Stogov M.V.**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Preclinical and Laboratory Research Department of the National Ilizarov Medical Scientific Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail.: [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru), ORCID ID: 0000-0001-8516-8571, Researcher ID: N-5847-2018, Author ID РИНЦ: 130371, Author ID Scopus: 26024482600;
3. **Diuriagina O.V.**, Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Experimental Laboratory of the National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail.: [diuriagina@mail.ru](mailto:diuriagina@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-9974-2204, Researcher ID: ABG-5719-2021, Author ID РИНЦ: 163524, Author ID Scopus: 65105040400;
4. **Kireeva E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Preclinical and Laboratory Research, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: [ea\\_tkachuk@mail.ru](mailto:ea_tkachuk@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1006-5217, Researcher ID: G-9986-2018, Author ID РИНЦ: 162361, Author ID Scopus: 56716612200;
5. **Tushina N.V.**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Preclinical and Laboratory Research, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, e-mail: [ntushina76@mail.ru](mailto:ntushina76@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1322-608X, Researcher ID: AAF-1375-2020, Author ID РИНЦ: 162360, Author ID Scopus: 44062153800.

#### **Информация.**

Дата опубликования – 30.04.2025

Смоляков Ю.Н.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ (ПТСР)****ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

**Актуальность.** Экспериментальное изучение ПТСР на животных помогает глубже понять биологические и поведенческие механизмы, лежащие в его основе.

**Цель:** исследовать реакции системы гемодинамического гомеостаза на действие психоэмоционального стрессора.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использованы 24 белые крысы-самцы линии Wistar до и после стрессорной стимуляции в соответствии с «Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте», «Директивой 86/609/ЕЕС о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях». Исследование одобрено комитетом по Этике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 8 от 22.10.2018. В качестве стрессорного фактора использовали модель психической травмы у крыс, вызванной переживанием гибели одного из членов группы в результате действий хищника. Состояние кровотока изучали с помощью датчика динамического рассеяния света mDLS с использованием оригинального алгоритмического подхода. В качестве реагентов для системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Статистический анализ выполнен с помощью специализированного языка R версии 4.1.3.

**Результаты.** Под действием стрессора отмечается снижение общей интенсивности сдвиговых процессов микроциркуляции, отраженное в суммарном индексе (НИ). Наблюдается значительный рост магнитуды низкоскоростного пула сдвиговых скоростей (НИ1). Изменения скоростного баланса интегрированы в соотношении НИ1/НИ3, которое значительно возрастает у молодых животных. В старшей возрастной группе происходит обратный процесс снижения индекса баланса. Для этой группы можно предположить меньшую реактивность систем гомеостатической регуляции за счет истощения и формирования стадии аллостатической нагрузки. У возрастных животных наблюдается значительная дисперсия показателей, что также может отражать неустойчивость регулирующих механизмов гомеостаза. При исследовании гемодинамики возрастные различия проявились почти двукратным снижением АЧТВ, что указывает на повышенный уровень тромбообразования в рамках первичной реакции гемодинамики на стрессор значительной интенсивности.

**Заключение.** Совместное исследование гемодинамики и гемостаза у лабораторных животных помогает понять реакции регулирующих систем и их возрастную динамику. Универсальность механизмов гомеостатического регулирования сердечно-сосудистой системы позволяет проводить экстраполяцию данных на человека.

**Ключевые слова:** посттравматическое стрессовое расстройство, ПТСР, гемодинамика, гемостаз, гемодинамический гомеостаз

Smolyakov Y.N.

**EXPERIMENTAL MODEL OF HEMODYNAMIC HOMEOSTASIS IN POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)***Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000*

**Background.** *Experimental study of PTSD in animals helps to better understand the biological and behavioral mechanisms underlying it.*

**The aim of the research.** *To study the reactions of the hemodynamic homeostasis system to the action of a psychoemotional stressor.*

**Materials and methods.** *The study object was 24 male Wistar rats before and after stress stimulation in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used in Experimental Research and Directive 86/609/EEC for the Protection of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 8 dated October 22, 2018. A model of mental trauma in rats caused by the experience of the death of one of the group members as a result of the actions of a predator was used as a stress factor. The state of blood flow was studied using an mDLS dynamic light scattering sensor using an original algorithmic approach. Diagnostic kits from Tekhnologiya-Standart (Russia) were selected as reagents for the hemostasis system. Statistical analysis was performed using the specialized R language version 4.1.3.*

**Results.** *Under the influence of the stressor, a decrease in the overall intensity of microcirculation shear processes is noted, reflected in the total index (HI). A significant increase in the magnitude of the low-speed pool of shear velocities (HII) is observed. Changes in the speed balance are integrated in the HII/HI3 ratio, which significantly increases in young animals. In the older age group, the reverse process of decreasing the balance index occurs. For this group, one can assume a lower reactivity of the homeostatic regulation systems due to exhaustion and the formation of the allostatic load stage. In older animals, a significant dispersion of indicators is observed, which may also reflect the instability of the regulatory mechanisms of homeostasis. In the study of hemodynamics, age-related differences were manifested by an almost twofold decrease in APTT, which indicates an increased level of thrombus formation in the framework of the primary hemodynamic response to a stressor of significant intensity.*

**Conclusion.** *Joint study of hemodynamics and hemostasis in laboratory animals helps to understand the reactions of regulatory systems and their age dynamics. The universality of the mechanisms of homeostatic regulation of the cardiovascular system allows extrapolation of data to humans.*

**Keywords:** *post-traumatic stress disorder, PTSD, hemodynamics, hemostasis, hemodynamic homeostasis*

**Актуальность.**

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) входит в число основных психологических патологий, и его распространенность увеличивается из-за различных факторов, включая военные конфликты, террористические акты и экстремальные ситуации. Среди групп риска распространенность ПТСР может достигать от 3% до 11%. ПТСР представляет собой сложный комплекс расстройств, возникающих в результате переживания травматических событий, и может привести к серьезным патологическим последствиям. Несмотря на целую серию диагностических инструментов: структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), шкалу CAPS-DX, опросник переживаний террористической угрозы (ОПТУ), недостаточное понимание механизмов развития данного патологического состояния делает востребованным поиск новых клинических и экспериментальных методик его объективной оценки. Наибольшей реактивностью при ПТСР проявляется система кровообращения [1, 2].

Модели на животных широко используются для изучения ПТСР из-за этических ограничений использования высокоинтенсивных стрессоров в исследованиях на людях. Экспериментальное изучение ПТСР на животных помогает глубже понять биологические и поведенческие механизмы,

лежащие в его основе. Они включают изменения в соматических и поведенческих реакциях, которые с большой степенью аналогии совпадают с реакциями в организме человека, что позволяет транслировать результаты с учетом возрастных и физиологических особенностей [3].

**Цель:** исследовать реакции системы гемодинамического гомеостаза на действие психоэмоционального стрессора, моделирующего ситуацию острого посттравматического стрессового расстройства.

#### **Материалы и методы.**

В качестве объекта исследования использованы 24 белые крысы-самцы линии Wistar как наиболее устойчивые к стрессорным повреждениям сердечно-сосудистой системы [4]. Животные подвергались сравнительной оценке в двух возрастных группах до и после стимуляции, получивших условные обозначения МОЛОДЫЕ (10 особей, 3–5-месячные) и СТАРЫЕ (14 особей, 19–2-месячные). Данные группы эмпирически соответствуют возрасту человека 14 и 50 лет соответственно [5]. Эксперименты осуществлялись в соответствии с «Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте» [6], «Директивой 86/609/ЕЕС о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» [7]. Экспериментальный контакт с животными осуществлялся сотрудниками лаборатории кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ. Исследование одобрено комитетом по Этике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО АГМУ), протокол № 8 от 22.10.2018.

Состояние кровотока изучалось с помощью датчика динамического рассеяния света mDLS с использованием оригинального алгоритмического подхода [8]. С этой целью была разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови [9]. Гемодинамический индекс HI (Hemodynamic Index) определяется как интенсивность колебаний отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной скоростью сдвига. Низкочастотный индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаимодействием, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 занимает промежуточное положение. Относительные индексы RHI1, RHI2, RHI3 обозначают нормированный (относительный) вклад каждой компоненты в общие динамические процессы. Для оценки тенденций перераспределения кровотока между быстрыми и медленными процессами введено соотношение HI1/HI3. Для анализа первичных данных спекл-интерферометрии использовалось авторское программное обеспечение на языке Python [10].

В качестве стрессорного фактора использовали модель психической травмы у крыс, вызванной переживанием гибели одного из членов группы в результате действий хищника – тигрового питона. Данная модель витальной травмы разработана в лаборатории психофизиологии эмоций «Института экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург, Россия) [11]. Острое психотравмирующее воздействие реализовывалось на модели ПТСР в виде неизбежного стресса воспроизводили у крыс, помещая их в клетку с голодным хищником. В течение первых 5 минут для ознакомления животных с ситуацией хищник был отделен прозрачной перегородкой. Затем препятствие убиралось, и питон нападал на одну из крыс в присутствии остальных. Стрессорное воздействие составляло 30 мин. За это время питон душил и заглатывал 1–2 крысы.

Массив необработанных спекловых данных гемодинамики (по методике Ю.Н. Смолякова [10]) и коагулограммы крыс получены лабораторией кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ в рамках коллаборации и использованы по взаимному согласию [12, 13]. Сразу после стрессорного воздействия у предварительно наркотизированных крыс (внутрибрюшинно тиопенталом натрия, 40–50 мг/кг массы) брали кровь из печеночного синуса в количестве 5 мл. Все пробы крови стабилизировали 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Получение образцов плазмы крови и исследование гемостаза осуществляли согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [14]. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) с использованием коагулометра «Минилаб» (Россия).



Статистический анализ выполнен с помощью специализированного языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 4.1.3. Групповые данные представлены в формате Медиана (Me), 25% перцентиль (P25), 75% перцентиль (P75) в формате Me [P25-P75]. Для сравнения групп использовались критерий Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых выборок. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась на уровне значимости 0,05.

### Результаты и их обсуждение.

Результаты сравнительного анализа до/после нанесения психоэмоционального стрессора сведены в таблицу 1.

Таблица 1

Гемодинамические показатели до/после действия психоэмоционального стрессора (ПЭС)

Показатель	МОЛОДЫЕ			СТАРЫЕ		
	ДО (n = 10)	ПОСЛЕ (n = 9)	p	ДО (n = 14)	ПОСЛЕ (n = 12)	p
HI, ПЕ	1450 [1330–1530]	843 [805–1020]	0,004	1510 [1290–1710]	1550 [1350–1730]	0,79
HI1, ПЕ	178 [144–184]	187 [178–225]	0,056	337 [296–438]	262 [213–287]	0,077
HI2, ПЕ	580 [523–628]	310 [307–403]	0,000	656 [567–822]	690 [601–851]	0,85
HI3, ПЕ	686 [648–730]	362 [317–387]	< 0,0001	477 [413–492]	561 [464–648]	0,012
HI1/HI3	0,236 [0,203–0,269]	0,566 [0,533–0,588]	< 0,0001	0,787 [0,748–0,892]	0,419 [0,364–0,636]	0,009
RHI1	0,114 [0,102–0,127]	0,222 [0,217–0,222]	< 0,0001	0,243 [0,232–0,255]	0,168 [0,149–0,19]	0,001
RHI2	0,405 [0,395–0,41]	0,385 [0,373–0,396]	0,051	0,449 [0,433–0,479]	0,445 [0,421–0,504]	0,91
RHI3	0,482 [0,473–0,495]	0,405 [0,381–0,407]	0,000	0,315 [0,28–0,32]	0,374 [0,321–0,414]	0,021

Примечание – ПЕ – перфузионная единица (1 ПЕ активность броуновских колебаний частиц в неподвижном растворе 0,9% NaCl). Представление данных Me [Q1–Q3]. Сравнение групп по критерию Вилкоксона для зависимых выборок. Приведены парные значения только тех показателей, которые продемонстрировали значимые сдвиги.

В первую очередь под действием стрессора отмечается снижение общей интенсивности сдвиговых процессов микроциркуляции, отраженного в суммарном индексе (HI). При этом наблюдается значительный рост магнитуды низкоскоростного пула сдвиговых скоростей (HI1), который становится очевидным при переходе из абсолютной шкалы измерений к относительной (RHI). Промежуточный индекс (HI2) в абсолютном выражении также снижается, но при переходе к отношениям эти различия сглаживаются, поскольку их расчет убирает влияние абсолютных различий (HI). Противоположным изменениям с высокой разницей магнитуд подвергается «высокоскоростной» индекс HI3. Все описанные изменения скоростного баланса интегрированы в соотношении HI1/HI3, которое значительно возрастает. Подобная реакция гемодинамического гомеостаза на ментальный стрессор описана у человека [15].

Эксперименты на старых животных свидетельствуют о менее выраженной динамике исследуемых показателей микроциркуляции. Общий индекс кровотока (HI) под действием стрессора не изменился. В абсолютных индексах проявилось лишь значимое повышение высокоскоростной компоненты (HI3), что в свою очередь привело к снижению балансирующего соотношения HI1/HI3 и долевого части низкочастотных колебаний (RHI1). Различия в осцилляторных показателях в этой серии экспериментов отсутствуют. Таким образом, у старых крыс при сравнении с группой молодых демонстрируется менее выраженная и противоположной направленности реакция микроциркуляторного кровотока. Для этой группы можно предположить меньшую реактивность систем гомеостатической регуляции за счет истощения и формирования стадии аллостатической нагрузки [16].

Различия баланса потоков (HI1/HI3) в микроциркуляторных реакциях в двух возрастных группах наглядно демонстрирует рисунок 1.

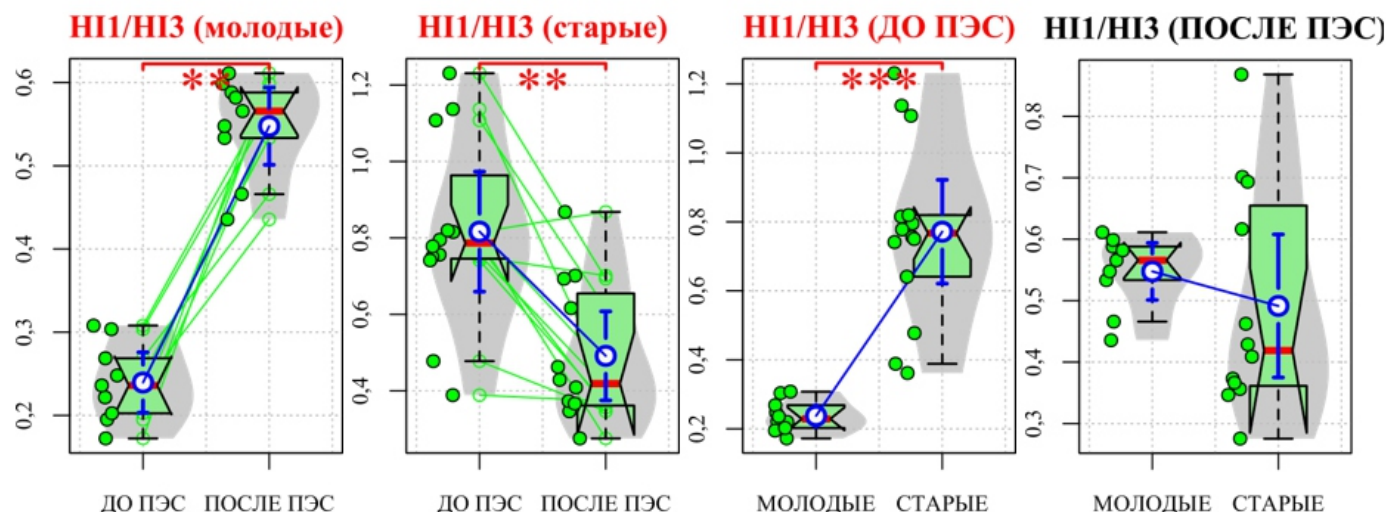


Рисунок 1 – Отличия гемодинамического баланса (H1/H3) в возрастных группах животных до и после воздействия психоэмоционального стрессора (ПЭС) (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Кроме отмеченных сдвигов в показателях микроциркуляции очевидно просматривается значительная их дисперсия в группе СТАРЫХ животных, по сравнению с МОЛОДЫМИ, что косвенно может отражать неустойчивость регулирующих механизмов гемодинамического гомеостаза.

Показатели коагуляционного гемостаза, оцененные по состоянию внутреннего и внешнего путей активации во всех стадиях преклинического исследования сведены в таблицу 2.

Таблица 2

Показатели коагулограммы крыс

Стрессор	Показатель	МОЛОДЫЕ	СТАРЫЕ	$p_1$	$p_2$	$p_3$
ИНТАКТ-НЫЕ	АЧТВ, сек	20,3 [19,2–21]	20,6 [18,1–23]	0,64	–	–
	ПТВ, сек	15,0 [14,2–15,3]	14,9 [13,8–15,3]	0,87	–	–
	Фибриноген, г/л	1,12 [0,992–1,27]	1,79 [1,59–1,89]	< 0,0001	–	–
ПЭС	АЧТВ, сек	21,5 [19–25,7]	17,1 [14,7–20,5]	0,004	0,13	0,024
	ПТВ, сек	20,0 [18,5–23,2]	25,4 [22,6–27,2]	0,001	< 0,0001	< 0,0001
	Фибриноген, г/л	1,58 [1,41–2,14]	1,87 [1,74–1,98]	0,15	< 0,0001	< 0,0001

Примечание – Представление данных Me [Q1–Q3]. Сравнение групп по критерию Манна–Уитни для независимых выборок:  $p_1$  – МОЛОДЫЕ и СТАРЫЕ;  $p_2$  – МОЛОДЫЕ в сравнении с интактными;  $p_3$  – СТАРЫЕ в сравнении с интактными. Поправка на множественное сравнение: "Хоммель (1988)". ПЭС – психоэмоциональный стрессор.

Вследствие отсутствия единой упорядоченной классификации референсных показателей коагулограммы у мелких лабораторных животных сравнение проводилось с интактными животными отдельно в возрастных группах. Данные литературы упорядочивают информацию лишь по крупным животным (коровы, лошади, кошки, собаки) в целях обеспечения ветеринарной деятельности [17].

Рассмотрение межгрупповых различий у интактных животных в возрастной плоскости обнаруживает повышенную концентрацию фибриногена у старых животных, которая может быть вызвана воспалительными процессами или повреждениями тканей, поскольку фибриноген является белком острой фазы воспаления как у человека, так и у животных [18]. Показатели активации внутреннего (АЧТВ) и внешнего (ПТВ) путей свертывания не отличаются. В экспериментальной группе (ПЭС) повышение фибриногена не отмечается статистической значимостью и может быть вызвано высокой внутригрупповой дисперсией (неустойчивостью ответа).

Экспериментальная (ПЭС) группа показывает значительное снижение АЧТВ у возрастных животных, что указывает на повышенный уровень активации внутреннего пути свертывания в рамках первичной реакции на стрессор. Активность внешнего пути (ПТВ) свертывания, напротив, снижена в эксперименте, при этом группа старых животных показывает более глубокое снижение. Стрессорный

эффект психоэмоциональной нагрузки выражается достоверным ( $p < 0,0001$ ) повышением протромбинового времени и концентрации фибриногена в обеих возрастных группах. Механизм этих сдвигов определяется выбросом катехоламинов, которые стимулируют высвобождение тканевого фактора из эндотелия, активацию VII фактора, повышение уровня фибриногена [19].

В целом реакция системы гемостаза показывает преобладание медленных сдвиговых процессов (Н1) над быстрыми (Н3) и активацию коагуляционных механизмов в ответ на исследованную острую психоэмоциональную стимуляцию и значительные различия в возрастных группах.

#### **Заключение.**

Оценки гемодинамики демонстрируют резкое изменение гемодинамического баланса Н1/Н3 межсроевых сдвигов в ответ на действие психоэмоционального стрессора. Реакция проявляется с противоположным направлением в разных возрастных группах, демонстрируя различную пластичность механизмов гомеостатического регулирования и ее заметную возрастную зависимость.

Постстрессорные изменения в коагуляционных свойствах крови в большей части обусловлены влиянием межсроевых гемодинамических сдвигов и режимов пристеночной активации эндотелия с последующим выбросом активирующих факторов. Они проявляются преимущественной активацией факторов внешнего и общего пути свертывания. В группе возрастных животных они расширяются, включая факторы внутреннего пути, и демонстрируют более глубокие сдвиги механизмов внешнего пути.

Совместное исследование гемодинамики и гемостаза у лабораторных животных демонстрируют реакции регулирующих систем и их возрастную динамику. Универсальность механизмов гомеостатического регулирования сердечно-сосудистой системы позволяет проводить экстраполяцию данных на человека.

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

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3 – Патологическая физиология.

#### **Список литературы:**

1. Казенная Е.В. Современные зарубежные исследования посттравматического стрессового расстройства и его лечения эффективными психотерапевтическими методами у взрослых. Современная зарубежная психология. 2020. 9(4). 110-119. DOI 10.17759/jmfp.2020090410.
2. Храмов Е.В., Деулин Д.В., Котенев И.О., Пахалкова А.А. Соматические проявления при посттравматическом стрессовом расстройстве. Современная зарубежная психология. 2023. 12(3). 64-73. DOI 10.17759/jmfp.2023120306.
3. Торопова К.А., Ивашкина О.И., Анохин К.В. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71 (6). 735–759. DOI 10.31857/S0044467721060113.
4. Деркачев И.А. Формирование кардиопротекторного эффекта хронической непрерывной гипоксии у крыс при индуцированном метаболическом синдроме. Acta Biomedica Scientifica. 2022. 7 (5–1). 188-194. DOI 10.29413/ABS.2022-7.5-1.20.
5. Ghasemi A., Jeddi S., Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. EXCLI journal. 2021. 20. 1431. DOI 10.17179/excli2021-4072.
6. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe Press, 1986.
7. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Alternatives to Laboratory Animals. 2002. 30 (2). 217–219. DOI 10.1177/0261119290203002s36.
8. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Давыдов С.О., Парте Д.С. Состояние микроциркуляторной гемодинамики при операции трансплантации коленного и тазобедренного суставов.

- Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. 66 (3). 52–58. DOI 10.25557/0031-2991.2022.03.52-58.
9. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov Y.K. et al. The state of microcirculatory hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. 171 (4). 453–457. DOI 10.1007/s10517-021-05248-7.
  10. Смоляков Ю.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU2024661270 Российская Федерация. Программа формирования показателей микроциркуляции крови из данных, полученных методом лазерной спекл-интерферометрии. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2024. (5). 2024661270.
  11. Бакунина Н.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г. и соавт. Анализ нейропротекторных эффектов полипrenoлов в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. 12 (2). 65–70.
  12. Шахматов И.И., Момот А.П., Алексеева О.В. и соавт. Система гемостаза как универсальный механизм формирования ответной реакции организма на различные виды стрессорных воздействий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2025. 34–43. DOI 10.25555/THR.2025.1.1128.
  13. Манаева И.Н., Бондарчук Ю.А., Шахматов И.И. и соавт. Состояние систем микроциркуляции, гемостаза и уровня некоторых возраст-зависимых белков у крыс разного возраста. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2021. 18 (3). 197–208. DOI 10.22138/2500-0918-2021-18-3-197-208.
  14. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. М.: Нью-диамед, 2008.
  15. Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Калашникова С.А. Адаптационные реакции гемодинамических систем на искусственно модулированный стресс у здоровых субъектов. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019. 27 (4). 443–450. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274443-450.
  16. Volarić N., Sojat D., Volaric M. et al. The gender and age perspectives of allostatic load. *Frontiers in Medicine*. 2024. 11. 1502940. doi: 10.3389/fmed.2024.1502940.
  17. Nash K.J., Day S.K., Goodwin W.A. Reference interval for the C-ACT activated clotting time test in healthy dogs using a water bath and manual assessment of clot formation. *New Zealand Veterinary Journal*. 2023. 71 (4). 194–199. doi: 10.1080/00480169.2023.2201222.
  18. Donkin R., Fung Y.L., Singh I. Fibrinogen, coagulation, and ageing. *Biochemistry and cell biology of ageing: part III biomedical science*. 2023. 313–342. doi: 10.1007/978-3-031-21410-3\_12.
  19. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. *Annals of Medicine and Surgery*. 2025. 10.1097. doi: 10.1097/MS9.0000000000003012.

## References.

1. Kazennaya E.V. Modern foreign studies of post-traumatic stress disorder and its treatment with effective psychotherapeutic methods in adults. *Modern Foreign Psychology*. 2020. 9(4). 110–119. DOI 10.17759/jmfp.2020090410.
2. Khramov E.V., Deulin D.V., Kotenev I.O., Pakhalkova A.A. Somatic manifestations in post-traumatic stress disorder. *Modern Foreign Psychology*. 2023. 12(3). 64–73. DOI 10.17759/jmfp.2023120306.
3. Toropova K.A., Ivashkina O.I., Anokhin K.V. Posttraumatic stress disorder: theoretical framework and animal models. *Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021. 71(6). 735–759. DOI 10.31857/S0044467721060113.
4. Derkachev I.A. Development of cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia in rats with induced metabolic syndrome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022. 7(5-1). 188–194. DOI 10.29413/ABS.2022-7.5-1.20.
5. Ghasemi A., Jeddi S., Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI journal*. 2021. 20. 1431. DOI 10.17179/excli2021-4072.

6. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe Press, 1986.
7. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Alternatives to Laboratory Animals. 2002. 30(2). 217-219. DOI 10.1177/026119290203002s36.
8. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Davydov S.O., Parts D.S. The state of microcirculatory hemodynamics patients with moderate and severe COVID-19. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. 171(4). 453-457. DOI 10.1007/s10517-021-05248-7.
9. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov Y.K. et al. The state of microcirculatory hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. 171(4). 453-457. DOI 10.1007/s10517-021-05248-7.
10. Smolyakov Y.N. Certificate of state registration of computer program RU2024661270 Russian Federation. Program for the formation of blood microcirculation indicators from data obtained by laser speckle interferometry. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent). 2024. (5). 2024661270.
11. Bakunina N.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G. et al. Analysis of neuroprotective effects of polyphenols in a rat model of post-traumatic stress disorder. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2014. 12(2). 65-70.
12. Shakhmatov I.I., Momot A.P., Alekseeva O.V. et al. The hemostasis system as a universal mechanism for forming the body's response to various types of stress. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2025. 34-43. DOI 10.25555/THR.2025.1.1128.
13. Manaeva I.N., Bondarchuk Y.A., Shakhmatov I.I. et al. The state of the microcirculation systems, hemostasis and the level of some age-dependent proteins in rats of different ages. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2021. 18(3). 197-208. DOI 10.22138/2500-0918-2021-18-3-197-208.
14. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders. Moscow: New-diamed, 2008.
15. Smolyakov Y.N., Kuznik B.I., Kalashnikova S.A. Adaptive reactions of hemodynamic systems to artificially modulated stress in healthy subjects. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin. 2019. 27(4). 443-450. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274443-450.
16. Volarić N., Sojat D., Volaric M. et al. The gender and age perspectives of allostatic load. Frontiers in Medicine. 2024. 11. 1502940. doi: 10.3389/fmed.2024.1502940.
17. Nash K.J., Day S.K., Goodwin W.A. Reference interval for the C-ACT activated clotting time test in healthy dogs using a water bath and manual assessment of clot formation. New Zealand Veterinary Journal. 2023. 71(4). 194-199. doi: 10.1080/00480169.2023.2201222.
18. Donkin R., Fung Y.L., Singh I. Fibrinogen, coagulation, and ageing. Biochemistry and cell biology of ageing: part III biomedical science. 2023. 313-342. doi: 10.1007/978-3-031-21410-3\_12.
19. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. Annals of Medicine and Surgery. 2025. 10.1097. doi: 10.1097/MS9.0000000000003012.

***Информация об авторах.***

**Смоляков Юрий Николаевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и цифровой медицины ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, e-mail: [smolyakov@rambler.ru](mailto:smolyakov@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>, Author ID РИНЦ: 7440-6632.

***Information about authors:***

**Smolyakov Y.N.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Physics and Digital Medicine, Chita State Medical Academy, e-mail: [smolyakov@rambler.ru](mailto:smolyakov@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>, Author ID РИНЦ: 7440-6632.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_107

УДК: 616-002-008.953-092

<sup>1</sup>Белоусов Д.С., <sup>1</sup>Солпов А.В., <sup>2</sup>Витковский Ю.А.

## РОЛЬ ТРОМБИНА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а<sup>2</sup>Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», 672039, Чита, ул. Бабушкина, дом 97, пом. 1

**Резюме.** Тромбин – основной драйвер линкерного механизма для иммунного ответа и гемостаза. Посредством специфического строения, обуславливающего селективность функциональной активности в отношении клеток воспалительного микроокружения, эта сериновая протеиназа активно участвует в процессах воспаления и заживления, канцерогенеза и патологических процессов иммунитета. Уникальность её действия раскрывается благодаря наличию специальных рецепторов, активируемых протеиназами (PARs). Экспрессия их на разных типах клеток, пространственно-временное количество тромбина, локализация патологического процесса в организме, патология в системе гемостаза и иммунитета – все эти факторы будут определять варианты событий, опосредованных представленной сериновой протеиназой.

В обзорной статье представлены актуальные сведения по некоторым механизмам взаимодействия основных эффекторных клеток воспаления и тромбина с участием PARs. Рассмотрена молекулярная структура последних, зависимость их функциональной активности от конформационных состояний. Освещена роль тромбина как одного из основных регуляторов процесса иммунновоспаления.

**Ключевые слова:** тромбин, воспаление, иммунновоспаление, рецепторы, активируемые протеиназами (PARs), тромбоз

<sup>1</sup>Belousov D.S., <sup>1</sup>Solpov A.V., <sup>2</sup>Vitkovsky Yu.A.

## THE ROLE OF THROMBIN IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000<sup>2</sup>MEDLUX multidisciplinary medical center, 97/1 Babushkina St., Chita, Russia, 672039

**Abstract.** Thrombin is the main driver of the linker mechanism for immune response and hemostasis. Due to its specific structure, which determines the selectivity of functional activity against cells of the inflammatory microenvironment, this serine proteinase is actively involved in the processes of inflammation and healing, carcinogenesis and pathological processes of immunity. The uniqueness of its action is revealed due to the presence of special receptors activated by proteinases (PARs). Such factors as their expression on different cell types, the spatiotemporal amount of thrombin, the localization of the pathological process in the body, pathology in the hemostasis and immunity system will determine the variants of events mediated by the presented serine proteinase.

The review presents current information on some mechanisms of interaction between the main effector cells of inflammation and thrombin with the participation of PARs. The molecular structure of the latter and the dependence of their functional activity on conformational states are considered. The role of thrombin as one of the main regulators of the immunoinflammation process is highlighted.

**Keywords:** thrombin, inflammation, immune inflammation, proteinase-activated receptors (PARs), thrombosis

**Введение.**

На сегодняшний день, накоплено большое количество фундаментальных знаний о биологии и патологии гомеостатических процессов, таких как иммунный ответ и гемостаз, а также

взаимодействия соответствующих систем между собой. На протяжении последних семидесяти лет выявлены точки приложения регуляторного воздействия последних друг на друга, определены ключевые звенья их активации и ингибирования. Одним из таких драйверов является сериновая протеиназа – тромбин. Благодаря своему специфическому строению, а также особенностям взаимодействия с системой активированного протеина C (APC) – её основного антагониста – она обладает избирательным действием как на коагуляционный каскад, так и на растормаживание генов иммуноассоциированных клеток, в основном при участии PARs.

Углубленное изучение этого феномена сформировало прочную базу знаний и открыло новое понимание таких патологических процессов, как неоонкогенез, аллергическая реакция и аутоиммунитет в разрезе участия тромбина и PARs. Перспективно продолжающиеся исследования тромбин-зависимых воспалительных реакций с учетом различных нозологий позволят раскрыть многие недостающие звенья их патогенеза, что в значительной мере даст возможность для разработки таргетной терапии и управления молекулярными-клеточными процессами.

### **Строение и синтез тромбина.**

Тромбин относится к классу сериновых протеаз, который катализирует гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина. В кровотоке находится главным образом в форме протромбина – II фактора свертывания в неактивном состоянии. Зрелая форма протромбина циркулирует в плазме в концентрации 0,1 мг/мл и имеет период полувыведения около 60 ч [1].

У человека протромбин кодируется геном F2, который расположен на коротком плече (p-) хромосомы 11. Мутации последнего могут клинически выражаться как в повышенном риске тромбофилии, так и ранней летальности [1].

Протромбин синтезируется гепатоцитами в виде одной пре/про-полипептидной цепи, состоящей из 622 аминокислот [1]. Перед инкрецией в плазму протромбин претерпевает обширные посттрансляционные конформационные модификации, включая удаление сигнального пре/про-пептида, N-гликозилирование в 3 положениях, повышающее термодинамическую и протеолитическую стабильность, а также витамин К-зависимое  $\gamma$ -карбоксилирование первых 10 остатков глутаминовой кислоты, обеспечивающих кальций-зависимую связь с отрицательно заряженными гидрофильными «головками» фосфолипидов мембран [1, 2, 3].

Молекула протромбина состоит из N-концевого Gla-домена, двух крингл-доменов и участка, содержащего активный центр сериновой (трипсиноподобной) протеазы. Протромбин представляет собой мультидоменный гликопротеин. Он состоит из четырех доменов, соединенных тремя промежуточными линкерами [1, 4]. За N-концевым Gla-доменом следуют два крингл-домена, взаимодействующие с активными V и X факторами свертывания крови во время сборки протромбиназного комплекса и канонический протеолитический C-терминальный домен. Последний содержит A- и B-цепи, соединенные консервативной дисульфидной связью. Каталитическая триада (His363, Asp419 и Ser525) размещена в B-цепи и стратегически расположена в глубоком кармане, окруженном гибкими петлями, контролирующими доступ к активному центру [1]. Также молекула тромбина обладает несколькими дополнительными экзосайтами, такими как гепарин-связывающий и фибриноген-связывающий [2].

В плазме протромбин с молекулярной массой ~70 кДа циркулирует в двух формах. В «закрытой» (~80%) форме 1 крингл-домен располагается поверх каталитического кармана и участка гибкого контура аутолиза и является аутоингибированной протеолитически резистентной формой зимогена. В противоположность этому, в «открытой» (~20%) форме активный центр доступен для субстрата и в целом имеет дополнительную площадь гидрофобной поверхности. Эта форма может взаимодействовать со специфическими мембранными рецепторами через 1 крингл-домен, димеризоваться, подвергаться аутоактивации при контакте с гистонами поврежденных клеток, а также бактериальными протеазами, которые активируют протромбин в обход канонического пути. И закрытая, и открытая конформации протромбина являются субстратами протромбиназного комплекса, но их активация происходит разными путями [1, 4]. Закрытая форма сначала расщепляется с образованием активного промежуточного мейзотромбина [5, 6, 7], тогда как открытая форма сначала



расщепляется с образованием неактивного промежуточного претромбина-2. Активированный протромбин также существует в разных формах:  $\alpha$ - (~32 кДа),  $\beta$ - (~28 кДа) и  $\gamma$ - (~15 кДа) тромбин. Вышеупомянутые конформации тромбина и мейзотромбин ([~53 кДа) являются каталитически активными и выполняют физиологические функции, включая активацию PAR-рецепторов [5, 7].

### Строение PARs.

В настоящее время известно 4 типа PAR-рецепторов, из которых все, кроме PAR-2, могут активироваться при участии тромбина [2, 8]. Рассматриваемые нами молекулы относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком с 7 трансмембранными  $\alpha$ -спиралями, 4 внеклеточными петлями и доменами и 4 внутриклеточными петлями и доменами. Их уникальная активация происходит за счет протеолитического расщепления NH<sub>2</sub>-концевой внеклеточной области энзимом, в результате чего происходит экспонирование нового N-концевого домена, связывающегося с телом самого рецептора [8, 9]. Связанный лиганд, запускающий трансмембранную передачу сигнала, вариабелен в зависимости от активирующей протеазы. Это приводит к дифференциальным или даже противоположным сигнальным путям клеток с участием MAP-киназы, фосфолипазы C $\beta$ , циклооксигеназы-2, аденилатциклазы и др. [2, 8, 10].

Распознавание и протеолиз молекул PAR-1 тромбином определяется двумя аминокислотными последовательностями в NH<sub>2</sub>-концевом экзодоме: последовательность LDPR/S, по которой происходит разрезание рецептора PAR-1, связывает активный центр тромбина, а гирудин-подобная последовательность DKYEPF соединяется с фибриноген-связывающим наружным доменом тромбина [8]. Известно, что высокоаффинный PAR-1 опосредует активацию тромбоцитов человека при низкой концентрации тромбина, а низкоаффинный PAR-4 – при высокой со скоростью в 20–70 раз медленнее, чем у последнего, возможно, из-за отсутствия в нём гирудин-подобной связывающей тромбин последовательности, присутствующей в PAR-1 [8, 9, 11]. Определено, что  $\alpha$ -тромбин обладает лучшим сродством к расщеплению PAR-1, а  $\beta$ - и  $\gamma$ -тромбин – к PAR-4, но не к протеолизу PAR-1 [5].

Функции PAR-1 связаны с пролиферацией, выживаемостью, секрецией цитокинов/факторов роста и подвижностью [10]. Помимо тромбина, PAR-1 может взаимодействовать с активированным белком C, матриксными металлопротеиназами, калликреинами, плазмином и комплексом тканевого фактора, фактора VIIa и фактора fXa [10]. Рецептор PAR-4 также может опосредовать ответ клеток-мишеней на воздействие катепсина G [8]. Предполагается, что PAR-3 может действовать как кофактор для тромбин-опосредованной активации PAR-4 [11].

### Тромбин как модулятор клеточной функциональной активности.

Существует несколько возможных механизмов влияния тромбина на функцию различных типов клеток. Так, первый может активировать некоторые цитокины, факторы системы комплемента, ферменты, компоненты системы гемостаза, прямо или косвенно модулирующие клеточную функцию [12]. Однако основной механизм реализуется через PARs. Данные рецепторы конститутивно и индуцибельно экспрессируются на мембранах последних, в том числе как непосредственно ответственных за развитие воспалительного процесса, так и вовлеченных в него: лейкоцитах, эндотелиоцитах, тромбоцитах, фибробластах, миоцитах (в большей степени на ГМК – гладкомышечных клетках), эпителиоцитах, а также органоспецифических клетках – астроцитах, микроглиальных клетках, нейроцитах и других [8, 13, 14]. Так, тромбин способен активировать врожденные иммунocyты, в первую очередь широко представленную популяцию клеток миелоидного ряда.

Тканевые *макрофаги* экспрессируют все PAR-рецепторы на цитоплазматической мембране. При действии провоспалительных концентраций тромбина посредством PAR-1 эти гистиocyты приобретают M1-фенотип и начинают продуцировать цитокины врожденного иммунитета (TNF $\alpha$ , IL-6) и хемоаттрактанты, в особенности MCP-1 [15, 16]. Предшественники макрофагов – *моноциты*, также способны отвечать на стимулы, опосредованные тромбином. При активации PAR-1 последние высвобождают первичные провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), хемокины (IL-8, MCP-1), а также эндотелин-1 (ET<sub>1</sub>), продукция которого прямо коррелирует с количеством индуцирующего тромбина. В норме при низких концентрациях ET<sub>1</sub>, связываясь со своим рецептором (ET<sub>1</sub>R) на

моноцитах, через эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) реализует выработку оксида азота (NO), блокирующего адгезию последних к эндотелию. Данный механизм связан со стабилизацией неактивного комплекса транскрипции провоспалительных генов NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  и усилением выработки ингибиторной молекулы I $\kappa$ B $\alpha$ , что значительно снижает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1). Однако при высоких концентрациях эндотелина происходит десенситизация ET $\beta$ R и повышение адгезивной способности циркулирующих мононуклеаров, что определяет тромбин-PARs ось в рекрутировании последних.

Тромбин способен дозозависимо влиять на созревание и активацию *дендритных клеток* (DCs) через PAR-1. Низкие уровни тромбина подавляют экспрессию маркеров созревания в DCs, тогда как высокие уровни – усиливают. Аналогичным образом секреция некоторых воспалительных интерлейкинов (IL $\beta$ , IL-6) подавляется в присутствии низкого уровня тромбина, но усиливается в присутствии высокого [17].

Представляется интересной опосредованная тромбином активация *тучных клеток*. Неся на своей поверхности рецепторы, активируемые протеазами -1 и -2, мастоциты способны отвечать на действие каталитически-неактивного тромбина, что раскрывает гормон-подобную способность последнего. Таким образом, выявлено дозозависимое синхронное увеличение емкости и проводимости мембраны тучных клеток, двухфазное изменение внутриклеточного pH с начальным снижением и последующим повышением, а также зависимость от протеинкиназы C активация Na/K-обмена. Посредством протеолитической активации тромбином PARs мастоциты показывают неоднозначные реакции, во многом зависящие от концентрации активированного II фактора свертывания крови. В наномолярных количествах запускается выработка NO, стабилизация собственной мембраны, а также мембран эндотелиоцитов и ингибирование индуцированной агрегации тромбоцитов. Микромолярные концентрации тромбина вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, дестабилизацией эндотелия и запуском воспалительного процесса. До сих пор в литературе отсутствуют данные об наличии PARs на мембранах *базофилов* и их активации тромбином.

Эффекторные иммунные гранулоциты, такие как *нейтрофилы* и *эозинофилы*, также проявляют активность в ответ на ограниченный протеолиз PAR-4 и PAR-1 соответственно тромбином. При этом последний выступает в роли мощного хемотаксического сигнала. Осуществляется рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов путем усиленной экспрессии на их мембране селектинов и рецепторов интегринов, повышающих способность последних к роллингу, адгезии и трансмиграции [5]. Эозинофильные гранулоциты отвечают миграцией, вектор которой направлен в локус высвобождения тромбина.

В научной литературе обсуждается вопрос о тромбин-тромбоцитарной обусловленности хемотаксической активности в отношении гранулоцитов. Так, тромбоциты при действии тромбина высвобождают секреторные везикулы с мощным хемоаттрактантным содержимым. В первую очередь, это неорганические полифосфаты – аденозинтрифосфат (АТФ) плотных гранул. Связываясь с рецепторами P $_2$ X и P $_2$ Y АТФ запускает сигнальные пути, направленные на мобилизацию кальция и активацию лабильности цитоскелета [18, 19]. Мощным хемокином для нейтрофилов и эозинофилов является C5a-компонент системы комплемента, образование которого может увеличиться при высвобождении лизосомального фермента тромбоцитов, расщепляющего C5-компонент. Фактор активации тромбоцитов (PAF), вырабатываясь в небольшом количестве на мембране тромбоцитов, способен индуцировать нейтрофил-зависимое высвобождение PAF, количество которого достаточно для хемотаксиса эозинофильных гранулоцитов. Наконец, тромбоциты продуцируют собственно хемокиновые цитокины, клетками – мишенями которых являются полиморфноядерные лейкоциты (CXCL-1, -5, -7 и -8) и эозинофилы (CCL-3, -5 и -7).

Большой вклад тромбин вносит в функционирование лимфоидных клеток адаптивного иммунного ответа, в том числе *T-хелперных клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (Th)*. Взаимодействуя с Th 2 клона и клетками с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> через PAR-1 тромбин индуцирует выработку TNF $\alpha$  последними. Интересно, что при контакте с Th 1 и 17 клонов активации экспрессии TNF $\alpha$  не происходит. Механизм этого феномена происходит при посредстве сигнальных путей MAPK/ERK

(митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3 киназа) [20]. Существует альтернативный путь взаимодействия тромбина и CD4<sup>+</sup>-клеток. При ограниченном протеолизе PARs тромбином образуется олигопептид, активирующий собственно данный рецептор. Однако, как показали недавние исследования, он способен взаимодействовать с мембранным рецептором GPR15 Т-клеток и опосредованно через сигнальную молекулу  $\beta$ -arrestin 2 снижать количество активного NF- $\kappa$ B и блокировать синтез провоспалительных цитокинов, в том числе TNF $\alpha$ . Скорее всего, эти два механизма зависят от близости этих рецепторов между собой и концентрации тромбина: при высоких количествах сериновой протеазы и выраженном воспалительном ответе может происходить экспрессия генов, ответственных за противовоспалительный рецептор GPR15, который, экспонируясь на мембране, ограничивал бы инфламационный процесс [21].

Было исследовано взаимодействие тромбина с *Т-киллерными клетками с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (T<sub>c</sub>)*. При участии PAR-1 в T<sub>c</sub> происходят ряд молекулярных процессов. Во-первых, запускается индукция генов, экспрессирующих TNF $\alpha$ , и в особенности INF $\gamma$ , что обуславливает развитие иммунного ответа по 1 типу [22]. Во-вторых, в этих клетках повышается цитотоксический потенциал посредством усиления синтеза перфоринов, гранзимов и гранулизинов [23]. В Т-киллерах стимулируется хемокинез – лабильное состояние готовности направленного перемещения в сторону потенциального раздражителя. Это обуславливается активацией фосфорилирования и дефосфорилирования белков семейства эзрин-радиксин-моезина (ERM), что усиливает концентрирование F-актина с внутренней стороны мембраны поляризацией клетки и образованием так называемых тромбин-индуцированных выступов [22]. Одним из важных проявлений активации T<sub>c</sub> тромбином, является направленная организация иммунного синапса. Опосредованно через PAR-1 происходит репозиция центра организации микротрубочек (МТОС) в сторону патогенной клетки. Это стабилизирует и направляет микротрубочки в сторону иммунного контакта, что усиливает векторную доставку цитотоксических молекул и повышает эффективность клеточного килинга [24].

Интересным представляется, что в определенной степени сигнальные пути активации TCR и PAR-1 перекрещиваются. Этот *кросс-линкинг* может осуществляться следующим образом. При мобилизации Ca<sup>+2</sup> из депо и последовательной сигнализации кальмодулина и кальциневрина происходит индукция ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), что усиливает продукцию TCR-ассоциированных цитокинов. К тому же активация PAR-1 индуцирует тирозиновое фосфорилирование протеинкиназ ZAP70 и SLP76 и молекулы vav1 – фактора обмена гуанина семейства Rho, активирующего Rho-ГТФазы. Данные сигнальные события регулируют реорганизацию цитоскелета и индуцированную секреторную активность CD8<sup>+</sup> клеток, в особенности Т-киллерных клеток памяти [24]. Упомянутый выше механизм трансактивации GPR15 присутствует и на T<sub>c</sub>. Однако в данном случае происходит повышение эффекторной функции последних за счёт усиленного синтеза гранзима В [21].

Тромбин способен взаимодействовать также с *Т регуляторными клетками с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> (T<sub>reg</sub>)*. В этом случае наблюдается активация сигнального каскада через PAR-4, что во многом подавляет иммуносупрессивную функцию последних. Этот механизм реализуется через запуск пути PI3K/Akt, создающего дисбаланс между молекулами mTOR, FoxO1 и PTEN, что в конечном счете снижает экспрессию Foxp3, также известного как скурфина – главного драйвера функциональной активности регуляторных Т-клеток [25]. При этом снижается продукция иммуносупрессивных медиаторов (IL-10, IL-35, TGF $\beta$ ) и прямой и опосредованный килинг клеток-эффекторов. Наблюдается падение конкурирующей способности за медиаторы воспаления, в основном через рецептор IL-2R, и за иммунный синапс посредством мембран-связанных лигандов LAG-3 и CTLA-4, которые, принимая мимикрию CD4 и CD28 соответственно, снижают костимуляцию молекул МНС II класса и B7, участвующих в презентации антигена иммунокомпетентными клетками и синтезе соответствующих цитокинов. При PAR-4-зависимом ингибировании T<sub>reg</sub> отмечается сокращение продукции ферментов, лимитирующих воспаление, таких как CD39/CD73, ответственных за расщепление органических полифосфатов с провоспалительным эффектом до противовоспалительного аденозина, а также фермента индоламин-диоксигеназы (IDO), главного лимитатора метаболического пути триптофана, депривация которого в воспалительном

микроокружении подавляет общий синтез белка, блокируя пролиферацию и активируя апоптоз эффекторных клеток иммунной защиты. Предполагается, что PAR-4 ограничивает функцию Treg на ранних этапах иммунного воспалительного процесса, тем самым позволяя генерировать эффективный ответ против патогена. По мере того как воспаление стихает и передача сигналов PAR-4 ослабевает, Treg восстанавливают свою активность, участвуя в ликвидации последнего и его последствий.

В научной литературе довольно слабо представлена информация о роли тромбина в функционировании клеток гуморального иммунного ответа и, при том, противоречиво. Согласно одним исследованиям, упомянутая сериновая протеиназа способна влиять на *B-лимфоциты*, причем её ингибирующее действие на функцию последних опосредовано через активацию PAR-1, в то время как митогенная и антиапоптотическая передача сигналов обеспечивается через PAR-3 в сотрудничестве с В-клеточным рецептором (BCR) [26]. Другие исследования сообщают о том, что В-клетки не экспрессируют PARs как на уровне белка, так и на уровне мРНК [27].

Взаимодействие тромбина с *эндотелиоцитами* посредством PAR-1 приводит к переключению последних на провоспалительный фенотип. В клетках эндотелия начинается активный синтез радикалов, молекул адгезии, цитокинов системного действия, хемокиновых молекул, факторов роста и дифференцировки, в том числе сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также некоторых свободных цитокиновых рецепторов [13, 14]. Сведения о представленных факторах воспаления и гомеостаза иллюстрированы в таблице 1.

Таблица 1.

Воспалительные и гомеостатические факторы тромбин-индуцируемого синтеза и высвобождения клетками эндотелия

Группа	Активное вещество / рецептор	Функция / результат воздействия на клетки
Радикалы	Активные формы кислорода (ROS)	Повреждение мембран, некроз клеток
	Оксид азота (NO)	Вазодилатация и ингибирование адгезии лейкоцитов
Молекулы адгезии	P-селектин	Связь с адрессином PSGL-1 лейкоцитов, роллинг
	VCAM-1	Связь с интегрином VLA лейкоцитов, адгезия
	ICAM-1	Связь с интегрином LFA лейкоцитов, адгезия
Первичные провоспалительные цитокины системного действия	Фактор некроза опухоли $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	Плейотропная провоспалительная активация клеток, апоптотическая сигнализация
	IL-1	Плейотропная провоспалительная активация клеток, пирогенез
	IL-6	Угнетение синтеза IL-1 и TNF $\alpha$ , активация синтеза белков острой фазы
Хемокины группы CXC	CXCL-1	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-2	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-4	Хемотаксис миелоидных клеток
	CXCL-8	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-10	Хемотаксис моноцитов, Th1, NK-клеток
Хемокины группы CC	CCL-2	Хемотаксис хемотаксис мононуклеаров
	CCL-26	Хемотаксис эозинофилов, В-лимфоцитов, Th2, DCs
Липидные медиаторы	Фактор активации тромбоцитов (PAF)	Активация тромбоцитов, хемотаксис гранулоцитов, вазодилатация, ретракция эндотелия
Факторы роста	VEGF	Ангиогенез, хемотаксис клеток миелоидного ряда
	Ангиопоэтин-2 (Angpt-2)	Ангиогенез (при наличии VEGF)
		Ангиорегресс (при отсутствии VEGF)
Гемопоэтические цитокины	GM-CSF	Гранулоцитарная пролиферация и дифференцировка, хемотаксис нейтрофилов

Цитокиновые рецепторы	Остеопротегерин (OPG)	Ингибирование остеокластогенеза путем захвата лиганда рецептора активации NF- $\kappa$ B (RANKL), ингибирование гибели остеокластов посредством связывания TNF $\alpha$ -ассоциированный лиганда апоптоза (TRAIL)
Другие	Эндотелин-1	Вазоконстрикция, индукция синтеза NO

При высвобождении упомянутых молекул в местах воздействия тромбина усиливается вазодилатация и проницаемость эндотелиальной выстилки, в первую очередь за счёт повреждения мембран ROS и прямого воздействия PAF, ET1/NO и Angpt-2 [9]. Наблюдается модуляция профиля хемотаксической активности лейкоцитов с большим положительным влиянием на рекрутмент нейтрофилов, моноцитов, Th1 и NK и, в несколько меньшей степени, эозинофилов, DCs, Th2 и В-лимфоцитов. Тем самым тромбин опосредованно через эндотелиоциты индуцирует клеточное звено иммунитета и влияет на усиление реакций иммунного ответа 2 типа. При участии системы тромбин-PAR-1-эндотелий повышается ангиогенез, а также миелопоэз, в особенности – гранулоцитопоэз, с ускоренной эмиграцией клеток, в том числе незрелых, на периферию. Данные процессы регулируются посредством секреции VEGF, Angpt-2 и при участии GM-CSF, соответственно [5]. При опосредованной тромбином дегрануляции телец Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов увеличивается высвобождение OPG – члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 11B (TNFRSF11B), который, участвуя в клеточной биологии остеокластов, а также некоторых иммунных клеток, связывает два лиганда – RANKL и TRAIL.

При связывании тромбина с PAR-1 и PAR-4 на поверхности мембраны тромбоцитов запускается череда молекулярных событий, опосредующих усиленное выделение во внеклеточное пространство последними хемокинов (CXCL-1, -4, -5, -7, -8 и CCL-3, -5, -7, -17), органических полифосфатов (АТФ, АДФ), некоторых ростовых факторов (TGF $\beta$ ) и адгезионных молекулы (CD62P, CD40L,  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) [2, 9, 14, 28, 29]. При участии последних происходит *лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация* (ЛТА), результатом которой будет усиленная адгезия иммуноцитов к поврежденной клеточной стенке, рекрутмент коагратов с последующим выполнением разнонаправленных функций, таких как поддержание воспаления и репарация. Однако феномен ЛТА влияет не только на дислокацию клеточных элементов крови. При прочном контакте белых клеток крови и кровяных пластинок в образующийся синапс могут поступать иммуномодулирующие соединения, влияющие на функциональную активность и фенотип первых. Так, например, ранее было указано, что тромбин может непосредственно усиливать экспрессию IFN $\gamma$  в CD8 Т-клетках. Но, при этом, активация тромбоцитов, опосредованная тромбином, будет индуцировать экспрессию TGF- $\beta$  и высвобождение его в межклеточный агрегационный иммунный контакт, что отрицательно промодулирует цитотоксичность Тс, ингибируя воспаление [30, 31]. В литературе имеются в некоторой степени противоречивые сведения о влиянии гликопротеиновых рецепторов (GPIIb $\alpha$ ) на тромбоциновую активацию PAR-4 тромбоцитов [11]. Согласно одним источникам, GPIIb $\alpha$  повышает биодоступность этой сериновой протеиназы для соответствующего рецептора, что, через сигнализацию FAK/NOX1, увеличит функцию NADPH-оксидазы-1 с интенсификацией генерации ROS [32]. Также известно, что тромбин, связавшись с GPIIb $\alpha$ , в большей степени усилит коагуляционный каскад, и в меньшей – PAR-4 ограниченный протеолиз, что создаст условия для снижения миграции лейкоцитов, опосредованной тромбоцитами [33].

Тромбин опосредованно через PAR-1 в *фибробластах* слизистой оболочки респираторного тракта способен вызывать индукцию синтеза и секреции некоторых хемокинов (эотаксин-1, IL-8), провоспалительных цитокинов (IL-6), факторов роста (TGF $\beta$ -1), а также фибронектина – гликопротеина внеклеточного матрикса, линкерного для мембранных рецепторных интегринов [34].

Определено, что тромбин оказывает влияние на ГМК в провоспалительном микроокружении. Так под действием первой снижается экспрессия iNOS, что позволяет контролировать концентрации NO и ограничивать его цитотоксическое действие. Также указанная протеиназа индуцирует выработку миоцитами гладкомышечной мускулатуры MCP-1 и TNF $\alpha$ .

Доказано, что активация PAR-1 в *эпителиальных клетках кишечника* вызывает их апоптоз, приводящий к увеличению кишечной проницаемости, что при определенных условиях способствует бактериальной транслокации [5, 35]. При участии PAR-1 наблюдается индуцированная секреция муцина (MUC5AC), метаболитов арахидоновой кислоты циклооксигеназного пути (PGE<sub>2</sub>), хемокиновых молекул (MCP-1 и IL-8), системных цитокинов (IL-6) и некоторых факторов роста, таких как тромбоцитарный (PDGF) и VEGF в эпителиальных клетках дыхательных путей в ответ на действие тромбина [36, 37].

Обнаружено, что тромбин посредством протеолиза PAR-1 может активировать провоспалительные реакции *микрोगлии*, но и при этом способствовать её апоптозу. Наиболее изучено повышение выработки IL-1 $\beta$ , увеличение АФК и NO и активация инфламмосомы NLRP3 [38, 39]. Одновременно происходит увеличение продукции TNF $\alpha$ , что способствует экспрессии гена-мишени NF- $\kappa$ B и связанной с ним активности [13, 40]. В *нейронах* тромбин способен запускать процессы запрограммированной клеточной гибели.

*Астроциты* также демонстрируют неоднозначную реакцию в ответ на действие тромбина. Может происходить не только сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа, но и проапоптотические события, в основном при нарушении в системе функционирования  $\beta$ -аррестина-2, одного из сигнальных молекул, связанных с PARs. Активированный II фактор свертывания крови индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы (MMP-9) и белка S100b, а также усиливает морфогенез, пролиферацию и миграционную способность звёздчатых клеток.

*Тромбин* – плюральная в функциональном отношении протеаза, активно принимающая участие во всех стадиях развития воспалительного процесса. Так, генерируемая в местах нарушения целостности сосудистой стенки при повреждении тканей, она вызывает в большей степени усиление проницаемости эндотелиального барьера и увеличение миграции белых клеток крови. Хотя во многом данные реакции зависят от её концентрации и скорости образования, а также функциональной полноценности системы активированного протеина C и экспрессии PARs. При реализации иммунного ответа, данная сериновая протеаза в некоторой степени обуславливает развитие молекулярных событий по 1 типу, активируя в большей степени эффекторные неспецифические гранулоциты и Т-клеточное звено и снижая экспрессию противовоспалительных генов Т-регуляторных клеток. Тем не менее и этот процесс частично обусловлен от ряда факторов, в том числе от функциональной связи с тромбоцитами в виде лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, степени эндотелиальной дисфункции, близости PARs с другими типами рецепторов и наличия свободных общих сигнальных молекул. Благодаря опосредованному высвобождению некоторых факторов роста и влиянию на фибробласты и ГМК тромбин участвует в реализации репаративных функций через ангиогенез и образование грануляционной ткани, хотя данные события при искажении количественных и качественных взаимосвязей могут привести к усугублению воспаления с замыканием патологического порочного круга. Изучено влияние тромбина на запрограммированную клеточную смерть через апоптоз клеток, в том числе органоспецифических. Таким образом, тромбин, высвобождаясь в каскаде системы гемостаза и влияя на иммунциты и прочие клетки, занимает ключевые позиции в реализации альтеративной, экссудативной и пролиферативной стадии воспаления.

### **Заключение.**

Тромбин как плейотропный регуляторный фермент системы коагуляции и фибринолиза обладает специфической эффекторной способностью вмешиваться в функционирование иммунной системы, развитие воспалительного процесса и организацию репаративных реакций. При участии PARs и других механизмов в клетках-мишенях запускаются в большей степени сигнальные события провоспалительного характера, особенно выраженные при повышении концентрации данной сериновой протеиназы. Наблюдается в некоторой большей степени активация клеточного звена иммунного ответа, однако описаны и прямо противоположные реакции неспецифических и адаптивных иммунцитов в зависимости от различных факторов. Тромбин является ключевым драйвером линкинга систем иммунитета и гемостаза, что, с учетом дополнительных изучений функционирования систем-антагонгистов тромбина и влияния последнего на биологию онкогенеза,

аутоиммунитета и аллергии, делает его перспективным в плане разработки таргетной терапии ряда заболеваний.

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

Белоусов Д.С. – 70% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, написание текста рукописи).

Солпов А.В. – 20% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 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.

***Сведения о соответствии статьи научной специальности:***

3.3.3. – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Chinnaraj M., Planer W., Pozzi N. Structure of Coagulation Factor II: Molecular Mechanism of Thrombin Generation and Development of Next-Generation Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct 2. 5. 281. doi: 10.3389/fmed.2018.00281.
2. Духин О.А., Калинская А.И., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*. 2022. 62 (3). 73–81. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968.
3. Shen G., Cui W., Zhang H. et al. Warfarin Traps Human Vitamin K Epoxide Reductase in an Intermediate State during Electron Transfer. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan. 24 (1). 69–76. doi: 10.1038/nsmb.3333.
4. Chinnaraj M., Chen Z., Pelc L.A. et al. Structure of Prothrombin in the Closed Form Reveals New Details on the Mechanism of Activation. *Sci Rep*. 2018 Feb 13. 8 (1). 2945. doi: 10.1038/s41598-018-21304-1.
5. Motta J.P., Palese S., Giorgio C. et al. Increased Mucosal Thrombin is Associated with Crohn's Disease and Causes Inflammatory Damage through Protease-activated Receptors Activation. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4. 15 (5). 787–799. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa229. PMID: 33201214; PMCID: PMC8095389.
6. Woting A., Blaut M. Small Intestinal Permeability and Gut-Transit Time Determined with Low and High Molecular Weight Fluorescein Isothiocyanate-Dextran in C3H Mice. *Nutrients*. 2018 May 28. 10 (6). 685. doi: 10.3390/nu10060685.
7. Stojanovski B.M., Pelc L.A., Zuo X., et al. Enhancing the Anticoagulant Profile of Meizothrombin. *Biomol Concepts*. 2018 Dec 26. 9 (1). 169–175. doi: 10.1515/bmc-2018-0016.
8. Власенко Л.П., Якутин М.В. Опосредование воздействия тромбина на тромбоциты рецепторами PAR4 и PAR1. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020. 8 (98). doi: 10.23670/IRJ.2020.98.8.040.
9. Rovai E.S., Alves T., Holzhausen M. Protease-activated Receptor 1 as a Potential Therapeutic Target for COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar. 246 (6). 688–694. doi: 10.1177/1535370220978372.
10. Adams G.N., Sharma B.K., Rosenfeldt L. et al. Protease-activated Receptor-1 Impedes Prostate and Intestinal Tumor Progression in Mice. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov. 16 (11). 2258–2269. doi: 10.1111/jth.14277.
11. Palacios-Acedo A.L., Mège D., Crescence L. et al. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*. 2019 Jul 31. 10. 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
12. Huang Y., Li X., Zhu L. et al. Thrombin Cleaves IL-33 and Modulates IL-33-activated Allergic Lung Inflammation. *Allergy*. 2022 Jul. 77 (7). 2104–2120. doi: 10.1111/all.15210.
13. Iannucci J., Grammas P. Thrombin, a Key Driver of Pathological Inflammation in the Brain. *Cells*. 2023 Apr 23. 12 (9). 1222. doi: 10.3390/cells12091222.

14. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7. 133 (6). 511–520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
15. Wojta J. Macrophages and Thrombin-Another Link between Inflammation and Coagulation. *Thromb Haemost*. 2020 Apr. 120 (4). 537. doi: 10.1055/s-0040-1708551.
16. Hohensinner P.J., Baumgartner J., Kral-Pointner J.B. et al. PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Expression Renders Alternatively Activated Human Macrophages Proteolytically Quiescent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Oct. 37 (10). 1913–1922. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309383.
17. Miyake Y., D'Alessandro-Gabazza C.N., Takagi T. et al. Dose-dependent Differential Effects of Thrombin in Allergic Bronchial Asthma. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct. 11 (10). 1903–15. doi: 10.1111/jth.12392.
18. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic Signalling and Immune Cells. *Purinergic Signal*. 2014 Dec. 10 (4). 529–64. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2.
19. Ferrari D., Vuerich M., Casciano F. et al. Eosinophils and Purinergic Signaling in Health and Disease. *Front Immunol*. 2020 Jul 8. 11. 1339. doi: 10.3389/fimmu.2020.01339.
20. Yang H., Li T., Wei J., et al. Induction of Tumor Necrosis Factor (TNF) Release from Subtypes of T Cells by Agonists of Proteinase Activated Receptors. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. 165453. doi: 10.1155/2013/165453.
21. Liu C., Lan Q., Cao S. et al. Thrombin Receptor Activating Peptide-6 Decreases Acute Graft-Versus-Host Disease through Activating GPR15. *Leukemia*. 2024 Jun. 38 (6). 1390-1402. doi: 10.1038/s41375-024-02212-y.
22. Hurley A., Smith M., Karpova T. et al. Enhanced Effector Function of CD8(+) T Cells from Healthy Controls and HIV-infected Patients Occurs through Thrombin Activation of Protease-activated Receptor 1. *J Infect Dis*. 2013 Feb 15. 207 (4). 638-50. doi: 10.1093/infdis/jis730.
23. Friebe J., Witkowski M., Wegner M. et al. Cytotoxic CD8+ T Cells Are Involved in the Thrombo-Inflammatory Response during First-Diagnosed Atrial Fibrillation. *Cells*. 2022 Dec 29. 12 (1). 141. doi: 10.3390/cells12010141.
24. Chen H., Smith M., Herz J. et al. The Role of Protease-activated Receptor 1 Signaling in CD8 T Cell Effector Functions. *iScience*. 2021 Oct 30. 24 (11). 103387. doi: 10.1016/j.isci.2021.103387.
25. Peng Q., Ratnasothy K., Boardman D.A. et al. Protease Activated Receptor 4 as a Novel Modulator of Regulatory T Cell Function. *Front Immunol*. 2019 Jun 18. 10. 1311. doi: 10.3389/fimmu.2019.01311.
26. Kalashnyk O., Petrova Y., Lykhmus O. et al. Expression, Function and Cooperating Partners of Protease-activated Receptor Type 3 in Vascular Endothelial Cells and B Lymphocytes Studied with Specific Monoclonal Antibody. *Mol Immunol*. 2013 Jul. 54 (3-4). 319-26. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.021.
27. López M.L., Soriano-Sarabia N., Bruges G. et al. Expression Pattern of Protease Activated Receptors in Lymphoid Cells. *Cell Immunol*. 2014 Mar-Apr. 288 (1-2). 47–52. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.02.004.
28. Fang X., Liao R., Yu Y. et al. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediators Inflamm*. 2019 Nov 14. 2019. 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131.
29. Antoniuk S., Tatsumi K., Bode M. et al. Protease-Activated Receptor 1 Enhances Poly I:C Induction of the Antiviral Response in Macrophages and Mice. *J Innate Immun*. 2017. 9 (2). 181–192. doi: 10.1159/000450853.
30. Paul S., Mukherjee T., Das K. Coagulation Protease-Driven Cancer Immune Evasion: Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 19. 16 (8). 1568. doi: 10.3390/cancers16081568.
31. Mudd J.C., Panigrahi S., Kyi B. et al. Inflammatory Function of CX3CR1+ CD8+ T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15. 214 (12). 1808–1816. doi: 10.1093/infdis/jiw463.
32. Carrim N., Arthur J.F., Hamilton J.R. et al. Thrombin-induced Reactive Oxygen Species Generation in Platelets: A Novel Role for Protease-activated Receptor 4 and GPIIb/IIIa. *Redox Biol*. 2015 Dec. 6. 640–647. doi: 10.1016/j.redox.2015.10.009.
33. Kaplan Z.S., Zarpellon A., Alwis I. et al. Thrombin-dependent Intravascular Leukocyte Trafficking Regulated by Fibrin and the Platelet Receptors GPIIb and PAR4. *Nat Commun*. 2015 Jul 23. 6. 7835. doi: 10.1038/ncomms7835.



10.1038/ncomms8835.

34. Shimizu S., Tojima I., Takezawa K. et al. Thrombin and Activated Coagulation Factor X Stimulate the Release of Cytokines and Fibronectin from Nasal Polyp Fibroblasts via Protease-activated Receptors. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan 1. 31 (1). 13–18. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4400.
35. Sébert M., Denadai-Souza A., Quaranta M. et al. Thrombin Modifies Growth, Proliferation and Apoptosis of Human Colon Organoids: a Protease-activated Receptor 1- and Protease-activated Receptor 4-Dependent Mechanism. *Br J Pharmacol*. 2018 Sep. 175 (18). 3656–3668. doi: 10.1111/bph.14430.
36. Shimizu T. Role of Coagulation Factors and Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis-associated Tissue Remodeling. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica*. 2012. 105 (9). 803–812. Available from: <https://doi.org/10.5631/jibirin.105.803>
37. Kim D.Y., Cho S.H., Takabayashi T., et al. Chronic Rhinosinusitis and the Coagulation System. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Sep. 7 (5). 421–30. doi: 10.4168/aair.2015.7.5.421.
38. Han C., Xia X., Jiao S. et al. Tripartite Motif Containing Protein 37 Involves in Thrombin Stimulated BV-2 Microglial Cell Apoptosis and Interleukin 1 $\beta$  Release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Sep 3. 516 (4). 1252–1257. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.158.
39. Ye X., Zuo D., Yu L. et al. ROS/TXNIP Pathway Contributes to Thrombin Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Cell Apoptosis in Microglia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Apr 1. 485 (2). 499–505. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.019.
40. Yin M., Chen Z., Ouyang Y. et al. Thrombin-induced, TNFR-dependent miR-181c Downregulation Promotes MLL1 and NF- $\kappa$ B Target Gene Expression in Human Microglia. *J Neuroinflammation*. 2017 Jun 29. 14 (1). 132. doi: 10.1186/s12974-017-0887-5.

## References:

1. Chinnaraj M., Planer W., Pozzi N. Structure of Coagulation Factor II: Molecular Mechanism of Thrombin Generation and Development of Next-Generation Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct 2. 5. 281. doi: 10.3389/fmed.2018.00281.
2. Dukhin O.A., Kalinskaya A.I., Shpektor A.V., et al. The role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. *Kardiologiya*. 2022. 62(3). 73–81. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968. in Russian.
3. Shen G., Cui W., Zhang H. et al. Warfarin Traps Human Vitamin K Epoxide Reductase in an Intermediate State during Electron Transfer. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan. 24(1). 69–76. doi: 10.1038/nsmb.3333.
4. Chinnaraj M., Chen Z., Pelc L.A. et al. Structure of Prothrombin in the Closed Form Reveals New Details on the Mechanism of Activation. *Sci Rep*. 2018 Feb 13. 8(1). 2945. doi: 10.1038/s41598-018-21304-1.
5. Motta J.P., Palese S., Giorgio C. et al. Increased Mucosal Thrombin is Associated with Crohn's Disease and Causes Inflammatory Damage through Protease-activated Receptors Activation. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4. 15(5). 787–799. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa229. PMID: 33201214; PMCID: PMC8095389.
6. Woting A., Blaut M. Small Intestinal Permeability and Gut-Transit Time Determined with Low and High Molecular Weight Fluorescein Isothiocyanate-Dextran in C3H Mice. *Nutrients*. 2018 May 28. 10(6). 685. doi: 10.3390/nu10060685.
7. Stojanovski B.M., Pelc L.A., Zuo X., et al. Enhancing the Anticoagulant Profile of Meizothrombin. *Biomol Concepts*. 2018 Dec 26. 9(1). 169–175. doi: 10.1515/bmc-2018-0016.
8. Vlasenko L.P., Yakutin M.V. Mediating the Effect of Thrombin on Platelets by PAR4 and PAR1 Receptors. *International Research Journal*. 2020. 8(98). doi: 10.23670/IRJ.2020.98.8.040. in Russian.
9. Rovai E.S., Alves T., Holzhausen M. Protease-activated Receptor 1 as a Potential Therapeutic Target for COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar. 246(6). 688–694. doi: 10.1177/1535370220978372.
10. Adams G.N., Sharma B.K., Rosenfeldt L. et al. Protease-activated Receptor-1 Impedes Prostate and Intestinal Tumor Progression in Mice. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov. 16(11). 2258–2269. doi: 10.1111/jth.14277.
11. Palacios-Acedo A.L., Mège D., Crescence L. et al. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*. 2019 Jul 31. 10. 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.

12. Huang Y., Li X., Zhu L. et al. Thrombin Cleaves IL-33 and Modulates IL-33-activated Allergic Lung Inflammation. *Allergy*. 2022 Jul. 77(7). 2104-2120. doi: 10.1111/all.15210.
13. Iannucci J., Grammas P. Thrombin, a Key Driver of Pathological Inflammation in the Brain. *Cells*. 2023 Apr 23. 12(9). 1222. doi: 10.3390/cells12091222.
14. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7. 133(6). 511-520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
15. Wojta J. Macrophages and Thrombin-Another Link between Inflammation and Coagulation. *Thromb Haemost*. 2020 Apr. 120(4). 537. doi: 10.1055/s-0040-1708551.
16. Hohensinner P.J., Baumgartner J., Kral-Pointner J.B. et al. PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Expression Renders Alternatively Activated Human Macrophages Proteolytically Quiescent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Oct. 37(10). 1913-1922. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309383.
17. Miyake Y., D'Alessandro-Gabazza C.N., Takagi T. et al. Dose-dependent Differential Effects of Thrombin in Allergic Bronchial Asthma. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct. 11(10). 1903-15. doi: 10.1111/jth.12392.
18. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic Signalling and Immune Cells. *Purinergic Signal*. 2014 Dec. 10(4). 529-64. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2.
19. Ferrari D., Vuerich M., Casciano F. et al. Eosinophils and Purinergic Signaling in Health and Disease. *Front Immunol*. 2020 Jul 8. 11. 1339. doi: 10.3389/fimmu.2020.01339.
20. Yang H., Li T., Wei J., et al. Induction of Tumor Necrosis Factor (TNF) Release from Subtypes of T Cells by Agonists of Proteinase Activated Receptors. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. 165453. doi: 10.1155/2013/165453.
21. Liu C., Lan Q., Cao S. et al. Thrombin Receptor Activating Peptide-6 Decreases Acute Graft-Versus-Host Disease through Activating GPR15. *Leukemia*. 2024 Jun. 38(6). 1390-1402. doi: 10.1038/s41375-024-02212-y.
22. Hurley A., Smith M., Karpova T. et al. Enhanced Effector Function of CD8(+) T Cells from Healthy Controls and HIV-infected Patients Occurs through Thrombin Activation of Protease-activated Receptor 1. *J Infect Dis*. 2013 Feb 15. 207(4). 638-50. doi: 10.1093/infdis/jis730.
23. Friebel J., Witkowski M., Wegner M. et al. Cytotoxic CD8+ T Cells Are Involved in the Thrombo-Inflammatory Response during First-Diagnosed Atrial Fibrillation. *Cells*. 2022 Dec 29. 12(1). 141. doi: 10.3390/cells12010141.
24. Chen H., Smith M., Herz J. et al. The Role of Protease-activated Receptor 1 Signaling in CD8 T Cell Effector Functions. *iScience*. 2021 Oct 30. 24(11). 103387. doi: 10.1016/j.isci.2021.103387.
25. Peng Q., Ratnasothy K., Boardman D.A. et al. Protease Activated Receptor 4 as a Novel Modulator of Regulatory T Cell Function. *Front Immunol*. 2019 Jun 18. 10. 1311. doi: 10.3389/fimmu.2019.01311.
26. Kalashnyk O., Petrova Y., Lykhmus O. et al. Expression, Function and Cooperating Partners of Protease-activated Receptor Type 3 in Vascular Endothelial Cells and B Lymphocytes Studied with Specific Monoclonal Antibody. *Mol Immunol*. 2013 Jul. 54(3-4). 319-26. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.021.
27. López M.L., Soriano-Sarabia N., Bruges G. et al. Expression Pattern of Protease Activated Receptors in Lymphoid Cells. *Cell Immunol*. 2014 Mar-Apr. 288(1-2). 47-52. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.02.004.
28. Fang X., Liao R., Yu Y. et al. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediators Inflamm*. 2019 Nov 14. 2019. 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131.
29. Antoniak S., Tatsumi K., Bode M. et al. Protease-Activated Receptor 1 Enhances Poly I:C Induction of the Antiviral Response in Macrophages and Mice. *J Innate Immun*. 2017. 9(2). 181-192. doi: 10.1159/000450853.
30. Paul S., Mukherjee T., Das K. Coagulation Protease-Driven Cancer Immune Evasion: Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 19. 16(8). 1568. doi: 10.3390/cancers16081568.
31. Mudd J.C., Panigrahi S., Kyi B. et al. Inflammatory Function of CX3CR1+ CD8+ T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15. 214(12). 1808-1816. doi: 10.1093/infdis/jiw463.
32. Carrim N., Arthur J.F., Hamilton J.R. et al. Thrombin-induced Reactive Oxygen Species Generation in

- Platelets: A Novel Role for Protease-activated Receptor 4 and GPIIb/IIIa. *Redox Biol.* 2015 Dec. 6. 640-647. doi: 10.1016/j.redox.2015.10.009.
33. Kaplan Z.S., Zarpellon A., Alwis I. et al. Thrombin-dependent Intravascular Leukocyte Trafficking Regulated by Fibrin and the Platelet Receptors GPIIb and PAR4. *Nat Commun.* 2015 Jul 23. 6. 7835. doi: 10.1038/ncomms8835.
  34. Shimizu S., Tojima I., Takezawa K. et al. Thrombin and Activated Coagulation Factor X Stimulate the Release of Cytokines and Fibronectin from Nasal Polyp Fibroblasts via Protease-activated Receptors. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jan 1. 31(1). 13-18. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4400.
  35. Sébert M., Denadai-Souza A., Quaranta M. et al. Thrombin Modifies Growth, Proliferation and Apoptosis of Human Colon Organoids: a Protease-activated Receptor 1- and Protease-activated Receptor 4-Dependent Mechanism. *Br J Pharmacol.* 2018 Sep. 175(18). 3656-3668. doi: 10.1111/bph.14430.
  36. Shimizu T. Role of Coagulation Factors and Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis-associated Tissue Remodeling. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica.* 2012. 105(9). 803-812. Available from: <https://doi.org/10.5631/jibirin.105.803>
  37. Kim D.Y., Cho S.H., Takabayashi T., et al. Chronic Rhinosinusitis and the Coagulation System. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Sep. 7(5). 421-30. doi: 10.4168/aa.2015.7.5.421.
  38. Han C., Xia X., Jiao S. et al. Tripartite Motif Containing Protein 37 Involves in Thrombin Stimulated BV-2 Microglial Cell Apoptosis and Interleukin 1 $\beta$  Release. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Sep 3. 516(4). 1252-1257. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.158.
  39. Ye X., Zuo D., Yu L. et al. ROS/TXNIP Pathway Contributes to Thrombin Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Cell Apoptosis in Microglia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Apr 1. 485(2). 499-505. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.019.
  40. Yin M., Chen Z., Ouyang Y. et al. Thrombin-induced, TNFR-dependent miR-181c Downregulation Promotes MLL1 and NF- $\kappa$ B Target Gene Expression in Human Microglia. *J Neuroinflammation.* 2017 Jun 29. 14(1). 132. doi: 10.1186/s12974-017-0887-5.

### **Информация об авторах:**

1. **Белоусов Даниил Сергеевич**, аспирант кафедры нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, e-mail: [beldiserg@mail.ru](mailto:beldiserg@mail.ru), Author ID РИНЦ: 1261731.
2. **Солпов Алексей Владимирович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии гемостаза научно-исследовательского института молекулярной медицины, e-mail: [alexeysolpov@yandex.ru](mailto:alexeysolpov@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>, Researcher ID: JVZ-8040-2024, Author ID РИНЦ: 440891, Author ID Scopus: 13406034300.
3. **Витковский Юрий Антонович**, д.м.н., профессор, врач-аллерголог-иммунолог, e-mail: [yuvitkovsky@rambler.ru](mailto:yuvitkovsky@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>, Researcher ID: AАН-4250-2019, Author ID РИНЦ: 288798, Author ID Scopus: 6603125558.

### **Author information:**

1. **Belousov D.S.**, postgraduate student of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, e-mail: [beldiserg@mail.ru](mailto:beldiserg@mail.ru), Author ID РИНЦ: 1261731.
2. **Solpov A.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, Leading Researcher at the Laboratory of Physiology and Pathology of Hemostasis at the Research Institute of Molecular Medicine, e-mail: [alexeysolpov@yandex.ru](mailto:alexeysolpov@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>, Researcher ID: JVZ-8040-2024, Author ID РИНЦ: 440891, Author ID Scopus: 13406034300.

3. Vitkovsky Yu.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, allergologist-immunologist,  
e-mail: [yuvitkovsky@rambler.ru](mailto:yuvitkovsky@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>,  
Researcher ID: AАН-4250-2019, Author ID РИНЦ: 288798, Author ID Scopus: 6603125558.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

<sup>1</sup>Быков Ю.В., <sup>1,2</sup>Обедин А.Н., <sup>1</sup>Зинченко О.В.,<sup>1</sup>Муравьёва А.А., <sup>1,3</sup>Яцук И.В., <sup>1,4</sup>Волков Е.В., <sup>1,5</sup>Фишер В.В.**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1»

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя»

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Ставропольская краевая клиническая больница»

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

<sup>5</sup>ГБУЗ «Шпаковская районная больница» Министерства здравоохранения РФ,

356240, Россия, г. Ставрополь, ул. Ленина, 1

**Резюме.**

Тяжёлая ожоговая травма (ОТ) – распространённая клиническая ситуация в практике детской интенсивной терапии, требующая оказания неотложной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Ожоговый шок у ребёнка может развиваться при наличии 10% площади поражения от общей поверхности тела и в первые часы не имеет выраженных гемодинамических и церебральных нарушений. К общим аспектам оказания экстренной помощи относят восстановление проходимости дыхательных путей, обеспечение венозного доступа, которое может быть затруднено из-за наличия ожогов кожи. Проведение инфузионной терапии при тяжёлой ОТ является обязательным компонентом, при этом предпочтение отдаётся сбалансированным кристаллоидным растворам, а назначение коллоидов является дискуссионным вопросом. Энтеральное питание должно проводиться смесями с высоким содержанием белков, углеводов и микроэлементов. Детям с тяжёлой ОТ необходимо проведение адекватного обезболивания и седации, назначение антибактериальной терапии при выявлении источников возможной инфекции. Осуществляется профилактика стрессовых язв. При наличии декомпенсации по дыхательной системе выполняется интубация трахеи с переводом ребёнка на искусственную вентиляцию лёгких; при наличии острого поражения почек – методы заместительной почечной терапии. Описаны клинические особенности и аспекты интенсивной терапии при ингаляционных ожогах, отравлении угарным газом, цианидами и электротравме в детском и подростковом возрасте. Необходимо усовершенствование неотложной помощи при ОТ в стационаре с целью улучшения результатов интенсивной терапии данному контингенту пациентов.

**Ключевые слова:** тяжёлая ожоговая травма, дети и подростки, интенсивная терапия, инфузионная терапия, анальгезия, энтеральное питание

<sup>1</sup>Bykov Yu.V., <sup>1,2</sup>Obedin A.N., <sup>1</sup>Zinchenko O.V.,<sup>1</sup>Muravyeva A.A., <sup>1,3</sup>Yatsuk I.V., <sup>1,4</sup>Volkov E.V., <sup>1,5</sup>Fischer V.V.**INTENSIVE CARE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SEVERE BURNS IN HOSPITAL SETTINGS**<sup>1</sup>*Stavropol State Medical University, 310 Mira st., Stavropol, Russia, 355017;*<sup>2</sup>*Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, 3/1 Semashko st., Stavropol, Russia, 355002;*<sup>3</sup>*Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 17 Tukhachevsky st., Stavropol, Russia, 355032;*<sup>4</sup>*Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko st., Stavropol, Russia, 355002;*<sup>5</sup>*Shpakovskaya District Hospital, 1 Lenin st., Stavropol, Russia, 356240***Abstract.**

Severe burn injury (BI) is a condition frequently seen in pediatric intensive care practice, and its occurrence requires immediate admission of the patient to the intensive care unit. A child with 10% or more of their total body surface area affected may go into a state of burn shock, which does not produce noticeable hemodynamic and cerebral disturbances in the first few hours. Common aspects of emergency care include restoring airway patency and ensuring venous access, a task that may be complicated by skin burns. In severe BI, one obligatory component is fluid management, preferably with balanced crystalloid solutions, while the use of colloids is controversial. Enteral feeding must rely on formulas rich in protein, carbohydrates and micronutrients. Children with severe BI need adequate pain relief and sedation, as well as antibacterial treatment if an infection is found. Preventive steps should be taken against the development of stress ulcers. In the event of respiratory decompensation, the child is intubated and placed on mechanical ventilation; in the event of acute kidney injury, renal replacement therapy is initiated. The article describes specific details and aspects of intensive therapy in children and adolescents with inhalation injuries, carbon monoxide and cyanide poisoning, and electrical injury. The quality of inpatient emergency care in cases of BI should be improved in order to improve intensive treatment outcomes in this category of patients.

**Keywords:** severe burn injury, children and adolescents, intensive care, fluid management, pain relief, enteral feeding

**Введение.**

Ожоговая травма (ОТ) представляет собой серьёзную глобальную проблему в области здравоохранения, особенно среди детей и подростков [1, 2]. Под тяжёлой ОТ в педиатрической практике понимается повреждение кожи и нижележащих тканей, с высоким риском развития полиорганной недостаточности и/или ожогового шока (ОШ) под воздействием тепла, электричества, химических веществ или радиации [3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 180 000 смертей ежегодно происходят в результате ОТ в детском возрасте, причём большинство из них фиксируется в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Ожоги занимают пятое место по распространённости среди несмертельных детских травм во всём мире [2, 4]. Большинство новых случаев ОТ и количество смертей диагностируется у детей от 1 года до 4-х лет [5]. 25% детей и подростков на фоне ОТ нуждаются в госпитализации с тяжёлыми поражениями и признаками полиорганной недостаточности в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

Детское население особенно уязвимо к ОТ, учитывая природное любопытство детей и ограниченное понимание риска [1]. Дети в возрасте от 0 до 4-х лет часто подвергаются наибольшей травматизации, преимущественно из-за контактных ожогов [1]. Домашние ситуации, особенно те, которые связаны с приготовлением пищи или открытым огнём, неоднократно определялись как триггеры максимального риска при ОТ [1]. Большинство госпитализаций в ОРИТ происходит в результате термических ожогов, менее распространённые ОТ у детей включают электрические, химические и радиационные ожоги [2]. Мальчики, как правило, обладают более высокой импульсивностью и сниженным восприятием риска по сравнению с девочками, что делает их более склонными к ОТ [1].

Последствия детских ожогов носят не только физический характер [1]. ОТ, особенно тяжёлые, приводят к множеству психологических, социальных и экономических последствий [1, 2]. Острый и

хронический болевой синдром (БС), многочисленные медицинские процедуры и эмоциональный стресс, которые испытывают дети и подростки, могут привести к значительному негативному психологическому воздействию как на педиатрических пациентов, так и их родителей, что проявляется снижением качества жизни [2, 6].

Понимание этиопатогенеза и аспектов интенсивной терапии ОТ составляет актуальную проблему в области детской анестезиологии-реанимации [1]. Лечение таких пациентов в условиях ОРИТ является сложной задачей и требует чёткого понимания мультисистемного воздействия ОТ [3]. В данном обзоре акцент сделан именно на вопросах интенсивной терапии при ОТ у детей и подростков в условиях стационара, проблематика же местного лечения ожогов не рассматривалась.

### **Патофизиология ожоговой травмы**

Ожоги вызывают термическое повреждение кожи, что, в свою очередь, нарушает её защитные функции [2]. Для детей младшего возраста (<5 лет) характерно снижение термостойкости кожи по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, в связи с этим, термическое воздействие в данной возрастной группе может привести к более серьёзным ожогам за более короткий период времени [2]. Несмотря на то, что ОТ носит преимущественно местный характер, её основные последствия имеют серьёзные системные изменения [7, 8]. Локальное нарушение целостности кожи приводит к потере электролитов и тепла, выраженному БС, нарушению чувствительности и подвергает кожу инфицированию [2, 7]. Коагуляция, стаз и гиперемия являются тремя основными зонами ожоговой травмы [2]. Зона коагуляции – это место, где произошла необратимая коагуляция тканевого белка, зона стаза характеризуется снижением тканевой перфузии, зона гиперемии имеет повышенную перфузию и не подвергается риску, если нет дополнительных факторов, таких как инфекция [2].

После ОТ повышенная проницаемость сосудов вызывает значительное перемещение жидкости во внутриклеточное пространство, что приводит к снижению внутрисосудистого объёма, а в тяжёлых случаях – к ОШ [2, 8]. Параллельно возникает синдром системной воспалительной и гиперметаболической реакции [2, 3, 7, 8]. Некоторые хемокины, секретируемые кератиноцитами, напрямую активируют иммунные клетки, такие как Т-клетки и тучные клетки, что вызывает усиленную выработку цитокинов и развитие воспалительной реакции [9].

Выброс катехоламинов и других гормонов стресса приводит к рефрактерной тахикардии, увеличению сердечного выброса и потреблению кислорода [2]. Экстравазация плазмы является ещё одной особенностью ОТ, приводящей к увеличению системного сосудистого сопротивления и снижению периферического кровотока [10]. Это приводит к гемодинамическим изменениям, которые включают снижение сердечного выброса из-за уменьшения объёма плазмы, а также снижения диуреза [10].

Параллельно появляются опасные для жизни электролитные нарушения: гипонатриемия, гипергликемия и метаболический ацидоз [8]. В результате прямого термического воздействия на эритроциты возникает гемолиз, который особенно выражен в первые несколько суток после ОТ [11]. Высокие уровни циркулирующих катехоламинов, кортизола и цитокинов приводят к стойкой резистентности к инсулину [3]. После тяжёлых ожогов значительно усиливаются липолиз и протеолиз [3]. Ожоги могут вызвать общую системную воспалительную реакцию, которая нарушает гематоэнцефалический барьер, что приводит к повреждению нейронов и возникновению отёка головного мозга (ОГМ) [5]. Данные патофизиологические реакции происходят в основном в течение первых 24 часов, достигая своего пика примерно через 6–8 часов после ОТ [2, 8].

ОШ включает в себя состояние недостаточной перфузии тканей, что приводит к недостаточной доставке кислорода и питательных веществ, а также неспособности удалять продукты метаболического распада из тканей [10]. Несмотря на своевременную инфузионную терапию (ИТ) и адекватную преднагрузку, лёгочное и системное сосудистое сопротивление у детей может увеличиваться, и возникает депрессия миокарда [10]. Это, в свою очередь, стимулирует дальнейшее обострение воспалительной реакции и способствует развитию полиорганной недостаточности [10].

### Диагностика тяжести ожогового шока и площади поражения

У детей младшего детского возраста ОШ развивается в случае 10% площади поражения от общей поверхности тела (ППОПТ) и более, а у детей первых месяцев жизни – при поражении более 5–7% [11]. Для оценки степени тяжести ОШ у детей разного возраста используют индекс Франка, при расчёте которого 1% обожжённой поверхности тела считают равным 1 ЕД в случае поверхностного и 3 ЕД в случае глубокого ожога [11].

ОШ в раннем периоде после ожоговой травмы у детей не имеет характерных диагностических признаков [12]. Ребёнок часто находится в состоянии средней степени тяжести, без признаков нарушения сознания и со стабильной гемодинамикой, так как компенсаторные механизмы на какой-то период времени стабилизируют основные показатели гомеостаза [12]. В связи с этим величина артериального давления (АД), которая является одним из основных показателей оценки тяжести шокового состояния, при ОШ не всегда соответствует тяжести поражения [12].

Оценка размера и глубины ожога является частью основного обследования у детей и подростков и определяет объём интенсивной терапии, в первую очередь ИТ [2]. Основным диагностическим критерием при ожогах является степень ожогов, выраженная в процентах от ППОПТ [8]. Глубину ожога определяют путём выявления разрушения слоев кожи – эпидермиса и дермы [2]. В нашей стране классификация ожогов включает три степени их разделения по глубине: I степень – поверхностный ожог; II степень – поверхностный с поражением эпидермального слоя и верхнего слоя дермы; III степень – глубокий ожог (тотальный некроз дермы) [11].

ППОПТ при ожоге традиционно оценивают с помощью ожоговой таблицы Лунда и Браудера, которая определяет процент поверхности тела с поправкой на возраст ребёнка и является наиболее широко используемым инструментом для расчёта процента ППОПТ у детей [2, 12, 13]. Оценка Бокса – популярная система оценки, используемая при ожогах у взрослых пациентов, для детей и подростков не применяется [2]. Утверждается, что оценка по Боксу обеспечивает наиболее точный прогноз летальности при ОТ [2]. Другие методы включают «правило ладони» и «правило девяток» [2]. Поскольку пропорции тела у детей изменяются с возрастом, «правило девяток» у детей при диагностике ожоговой поверхности не получило широкого распространения [14].

Несмотря на разнообразие методов оценки ППОПТ остаётся проблема, заключающаяся в том, что размер ожоговой поверхности часто переоценивается, особенно у детей [2]. Кроме этого, в детском возрасте площадь поверхности тела распределяется по-разному: например, у детей более крупная голова, которая может достигать до 18% от общей поверхности тела, и меньший объём нижних конечностей [4].

### Интенсивная терапия тяжёлой ожоговой травмы в детском возрасте

#### *Общие аспекты*

Детей с ожогами 10% поверхности тела и более (II и III степени) госпитализируют в ОРИТ, желательно находящееся в специализированном ожоговом центре [2]. По мнению Р.К. Datta с соавт., госпитализация в ОРИТ должна также рассматриваться для детей с ингаляционной ожоговой травмой с очевидным или потенциальным поражением дыхательных путей и нарастанием острой дыхательной недостаточности (ОДН), нарушением уровня сознания и/или признаками полиорганной недостаточности [3].

Первоначальный подход к ребёнку с тяжёлой ОТ должен соответствовать принципам базового педиатрического жизнеобеспечения по алгоритму ABC [2, 8]. Неотложная помощь в первую очередь включает обеспечение проходимости верхних дыхательных путей (ВДП), венозный доступ (желательна катетеризация центральной вены), поддержание гемодинамики, адекватную анальгезию и проведение ИТ [2, 8, 12]. У детей на фоне ОТ часто возникают трудности с обеспечением проходимости ВДП [3]. Повреждение тканей и экстрavasация жидкости могут привести к выраженному отёку лица, шеи, языка и структур слизистых оболочек, особенно в первые часы после ОТ [2, 3]. Следует предполагать возможность сложной интубации трахеи, особенно при сочетанных травмах лица и дыхательных путей у ребёнка [2].



В случае артериальной гипотонии (АГ) или явных признаков ОШ некоторыми авторами рекомендуется установить два периферических венозных катетера максимально широкого диаметра, а обожжённую кожу необходимо проколоть, если венозный доступ на участках с неповреждённой кожей невозможен [3]. Если постановка периферического или центрального венозного катетера (ЦВК) затруднена, Р.К. Datta с соавт. рассматривают обеспечение внутрикостного доступа [3]. Ожоговые пациенты подвергаются повышенному риску потери тепла и переохлаждения в связи с чем постоянный контроль температуры тела имеет жизненно важное значение для детей с ОТ [2, 3].

После стабилизации ребёнка по алгоритму АВС и обеспечения венозного или внутрикостного доступа рекомендуется проведение вторичного обследования ребёнка с полным физикальным осмотром [8]. Любые прилипшие к ожоговой поверхности материалы, включая одежду, металлические украшения, следует удалить с привлечением врачей комбустиологов [3]. При химических ожогах поражённый участок следует промыть обильным количеством воды комнатной температуры [3]. По мнению Р.К. Datta с соавт., не следует использовать холодную воду, поскольку она может вызвать переохлаждение и вазоконстрикцию, тем самым ухудшая перфузию кожи и увеличивая глубину повреждения [3]. Детей обязательно следует обследовать на наличие признаков других серьёзных травм и повреждений [13]. Ожоговая поверхность обрабатывается и перевязывается по всем правилам, описание особенностей которых выходят за рамки данной лекции.

### *Мониторинг и обследование*

По данным отечественных и зарубежных рекомендаций для ребёнка с тяжёлой ОТ должен постоянно проводиться мониторинг витальных функций: АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания,  $SpO_2$ , температура тела [2, 12]. Артериальный катетер полезен как для мониторинга АД, так и для забора проб газов артериальной крови, что особенно важно при тяжёлых ожогах [2, 12]. Всё чаще применяется мониторинг сердечного выброса, при котором прогнозируется возможная перегрузка жидкостью [2, 12]. Обязательна установка мочевого катетера и ежечасное измерение диуреза [2, 3, 12]. Для проведения энтерального питания (ЭП) устанавливается назогастральный зонд (НГЗ) [3].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, из лабораторных обследований рекомендуется выполнить: общий анализ крови и мочи; определение группы крови по системе АВ0 и резус-фактора; биохимический анализ крови (уровень глюкозы, общего билирубина, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, исследование уровня общего белка, мочевины и креатинина); исследование уровня калия и натрия в крови, определяются газы артериальной крови [12]. У ожоговых пациентов повышен риск развития гипергликемии из-за чрезмерной реакции на стресс, в связи с чем необходим постоянный контроль гликемического профиля (каждые 2–4 часа) [3].

### *Инфузионная терапия*

ИТ при тяжёлой ОТ у детей остаётся актуальной темой и предметом продолжающихся дискуссий [2, 3, 11]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, а также по данным некоторых зарубежных авторов, считается, что все дети с ОТ, включающими более 10% ППОПТ, обязательно должны получать ИТ [2, 12, 15].

Незамедлительная ИТ необходима для снижения посттравматического шока, уменьшения глубины ожога, что влияет на улучшение терапевтического прогноза [2, 15]. Целью ИТ также является достижение и поддержание эуволемии в условиях обширных потерь жидкости из участков ожоговой поверхности и секвестрации жидкости в повреждённых тканях [3, 8]. К тому же ИТ предотвращает увеличение зоны коагуляции и замедляет некроз кожи, что ограничивает распространение ожоговой раны как по площади, так и по глубине [3].

Одной из наиболее важных проблем при лечении педиатрических пациентов являются фундаментальные различия в площади поверхности тела и толщине кожи [4]. У детей соотношение площади поверхности тела к массе тела больше чем у взрослых, что делает их более восприимчивыми

к переохлаждению и увеличивает потребность в жидкости при ожогах любой степени [4].

Задержки с ИТ могут увеличить риск развития острого повреждения почек (ОПП), полиорганной недостаточности, длительного пребывания в стационаре и повышенной летальности [2]. Если у ребёнка с тяжёлой ОТ при госпитализации наблюдается АГ, предположительно вследствие гиповолемии, Р.К. Datta с соавт. рекомендуют максимально быстро восстановить внутрисосудистый объём с последующим решением вопроса о назначении вазопрессоров, а после достижения гемодинамической стабильности начинать поддерживающую фазу ИТ [3].

### *Объём и скорость инфузионной терапии*

Стартовая ИТ у детей требует точной оценки площади ожога [3]. После завершения оценки ППОПТ необходимо рассчитать объём ИТ [3]. Наиболее часто используемой формулой является формула Паркланда, которая рассчитывается по принципу:  $3 \text{ мл/кг} \times \text{ОПОПТ \% ожогов за 24 часа} + \text{физиологическая потребность за 24 часа}$  (при возможности энтерально через 2 часа после поступления и далее каждые 3 часа, включая 49 ночное время) [2, 3, 12]. Физиологическая потребность в воде у детей в сутки определяется из расчёта: в возрасте 1 мес.–1 год – 120 мл кг/сут.; 1–2 года – 100 мл кг/сут.; 2–5 лет – 80 мл кг/сут.; 5–10 лет – 60 мл кг/сут.; 10–18 лет – 50 мл кг/сут [12].

По мнению А. Suman и J. Owen, половину общего количества ИТ необходимо вводить в течение первых 8 часов с момента получения ОТ, а вторую половину – в течение следующих 16 часов [2]. В последнее время появляются доказательства, что применяемый расчёт по формуле Паркланда может привести к перегрузке жидкостью и развитию синдрома полиорганной недостаточности при ОТ [11]. В связи с этим объёмы инфузии на раннем этапе на сегодняшний день не должны полностью основываться на формуле Паркланда, которая часто ведёт к осложнениям в виде гиперинфузии [11].

Формула Эванса была разработана в 1952 году и стала первой формулой по расчёту площади ожоговой поверхности, созданной с учётом массы тела ребёнка/ОПОПТ и на сегодняшний день больше имеет исторический интерес [4]. Согласно расчётам по формуле Эванса первые 24 часа ИТ включают:  $1 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ кристаллоидов} + 1 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ коллоидов} + 10 \text{ мл/кг глюкозы}$  [3, 4]. В последующие 24 часа вводятся кристаллоиды в дозе  $0,5 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ} + \text{коллоиды } 0,5 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ} + 10 \text{ мл/кг глюкозы}$  [4].

Переход к более ограниченному режиму введения жидкости привёл к использованию других формул, таких как, например, модифицированная формула Брука, которая также имеет больше исторический интерес [3]. Формула Брука, первоначально описанная в 1953 году, использует  $1,5 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ}$  с применением раствора Рингера +  $0,5 \text{ мл/кг/\% ОПОПТ коллоидов}$  и  $10 \text{ мл/кг 5\% глюкозы}$  [4]. В дополнение к формуле Паркланда и Эванса для расчёта ИТ у детей с тяжёлой ОТ некоторые авторы рекомендуют использовать другие подходы, например, формулу Цинциннати и формулу Галвестона [15].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям и данным зарубежных авторов, половину объёма рассчитанной ИТ необходимо вводить в первые 8 ч и далее в зависимости от почасового диуреза: у детей массой более 30 кг – не менее 1 мл/кг массы тела в час, до 30 кг – 1–2 мл/кг массы тела [3, 12, 15, 16]. По мнению Д.К. Азовского с соавт., при наличии миоглобинурии (электротравма), темп диуреза у ребёнка должен быть увеличен до  $1,5 \text{ мл/кг/час}$  [11]. Р.К. Datta с соавт. не рекомендуют применять диуретики на начальном этапе ИТ с целью достижения целевого диуреза [3]. Также, по их мнению, объём диуреза нельзя использовать в качестве ориентира для ИТ у детей, получающих диуретики, или у пациентов с неконтролируемым уровнем сахара в крови [3].

Стартовый состав ИТ при ОТ: кристаллоиды – раствор Рингера у детей в возрасте более 1 года, глюкозо-солевой раствор (5% раствор глюкозы с 0,33% раствора NaCl) в первые сутки у детей менее 1 года [11]. Коллоиды добавляют из расчёта 10 мл/кг в виде 5% альбумина в первые сутки [11].

### *Мониторинг инфузионной терапии.*

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, введение жидкости при обширных ожогах следует контролировать с использованием клинических и лабораторных показателей [12, 17]. Во избежания перегрузки жидкостью J.T. Schaefer и J.N. Lopez (2023) рекомендуют постоянно отслеживать

жизненные показатели ребёнка, его психическое состояние, время наполнения капилляров, скорость диуреза и соответствующим образом корректировать количество вводимой жидкости [8]. По их мнению диурез 0,5–1,0 мл/кг/час у детей весом менее 30 кг является хорошей целью для адекватной ИТ [8]. По данным М. Naberal с соавт., АГ является поздним проявлением ОШ, в связи с чем оценка ЧСС является гораздо более чувствительным параметром мониторинга, чем АД [17]. Данные авторы показали, что перегрузка жидкостью быстро происходит именно в ранний период ОШ (24–72 часа), поэтому динамические анализы гематокрита, электролитов сыворотки, осмоляльности, кальция, глюкозы и альбумина необходимы для определения подходящего метода восполнения жидкости [17]. В связи с этим, по их мнению, дети с тяжёлой ОТ должны находиться под полным наблюдением с помощью непрерывной ЭКГ, частоты дыхания и пульсоксиметрии, измерения центрального венозного давления [17].

#### *Выбор инфузионной среды*

Дебаты о «кристаллоидах и коллоидах» при детской ОТ вызывают достаточно большой интерес и неопределённость [2]. Тем не менее, убедительные доказательства в пользу использования конкретных инфузионных сред при ИТ на фоне ОТ часто ограничены, и выбор не редко является субъективным и во многом зависит от предпочтений врача анестезиолога-реаниматолога [2].

#### Кристаллоиды

При ожоговом повреждении на площади до 20% отечественными и зарубежными специалистами рекомендуется использовать только кристаллоидные сбалансированные растворы [3, 11, 12]. По некоторым зарубежным данным, исходный инфузионный раствор должен представлять собой сбалансированный кристаллоид, как например, раствор Хартмана, который может обеспечить хороший профиль защиты ребёнка от электролитного дисбаланса [2]. Данный раствор имеет концентрацию натрия, близкую к концентрации этого электролита в плазме, и не вызывает гипонатриемии [3]. Федеральными клиническими рекомендациями и некоторыми зарубежными авторами также рекомендуется раствор лактата Рингера, сбалансированный кристаллоид с содержанием натрия, хлорида и лактата, который не вызывает метаболического ацидоза [3, 12, 18]. Однако раствор Рингера лактата имеет более низкую концентрацию натрия (130 ммоль/л), чем в плазме, и потенциально может приводить к развитию гипонатриемии, особенно у детей с повышенным уровнем антидиуретического гормона, вызванным стрессом [19]. По мнению Р.К. Datta с соавт., болюсное введение изотонических кристаллоидов следует начинать в случае, если у ребёнка имеется АГ [3]. Для быстрого достижения желаемого целевого уровня АД этими же авторами рекомендуется начать сопутствующую поддержку вазопрессорами, при этом норадреналин является наиболее предпочтительным препаратом данной группы (стартовая доза от 0,05 до 0,1 мкг/кг/мин внутривенно) [3].

Поскольку ожоговым пациентам требуются большие объёмы инфузионных растворов, использование 0,9% NaCl может привести к выраженному гиперхлоремическому метаболическому ацидозу, Р.К. Datta с соавт. не рекомендуют данный кристаллоид у детей при ОТ [3]. Согласно данным других зарубежных авторов, из-за более низкого запаса гликогена у детей младше 5 лет растворы глюкозы (5–10%) должны быть включены в ИТ [13, 15]. Добавление глюкозы необходимо для пациентов с гипогликемией или подверженных риску гипогликемии [2].

#### Коллоиды

Роль коллоидов в ИТ детей с ОТ остаётся спорной [3]. С одной стороны, повышенная проницаемость капилляров в первые часы после травмы, по мнению некоторых авторов, делает применение коллоидов нецелесообразным [3]. Приводятся данные, что обширное повреждение эндотелия, вызванное термическим воздействием, может привести к утечке самого коллоида в интерстиций повреждённых тканей, усугублению отёка тканей, задержке заживления ран и потенциальному усугублению компартмент-синдрома [3]. Отечественными клиническими

рекомендациями не рекомендуется применение у пациентов с ожогами коллоидов на основе гидроксипропилкрахмала (ГЭК) [12]. Приводятся данные, что коллоиды на основе ГЭК могут предрасполагать к ОПП и коагулопатии [3, 12].

С другой стороны, коллоиды, благодаря их большей сосудистой ретенционности, могут уменьшить объём необходимой ИТ [3]. За пределами начальной фазы ИТ некоторые авторы отдают предпочтение коллоидам, таким как альбумин [2]. Несколько исследований показали, что альбумин снижает потребность в жидкости во время ИТ на фоне тяжёлой ОТ [20]. РКИ продемонстрировали необходимость применения альбумина у детей с ожогами именно с первых часов в первые сутки интенсивной терапии [21]. Было показано, что максимально раннее введение альбумина детям с ожогами площадью более 15–45% снижает потребность в назначении кристаллоидов и приводит к более короткому пребыванию в стационаре [21]. Согласно данным других авторов, добавление альбумина можно рассмотреть в течение первых суток у пациентов с обширным мокнутием раны [3].

### Препараты крови

Переливание препаратов крови редко требуется на начальном этапе ИТ при ОТ [3]. У детей с ОТ первоначально наблюдается выраженная гемоконцентрация из-за потери плазмы, а гематокрит часто достигает 70% [3]. Эта гемоконцентрация приводит к увеличению вязкости крови и ещё больше усугубляет ОТ из-за нарушения кровообращения [3]. На этом этапе переливание крови с целью увеличения объёма является необоснованным [3]. При ранней и адекватной ИТ повышенный гематокрит постепенно нормализуется в течение следующих 24–48 часов [3]. Уровни гемоглобина у детей с обширными ожогами могут постепенно снижаться вследствие ИТ, а также из-за комбинированного воздействия частых заборов крови, кровотечений с ожоговых поверхностей и гемолиза из-за прямого термического повреждения эритроцитов и эндотелия сосудов [3]. Вопрос о гемотрансфузии у ребёнка необходимо рассмотреть при уровне гемоглобина менее 70 г/л [2]. Потребность в крови при выполнении операций ранней некрэктомии можно оценить по формуле:  $3 \times \text{вес (кг)} \times \% \text{ ожога}$  [2].

### *Осложнения инфузионной терапии*

Как недостаточная, так и чрезмерная ИТ может иметь негативные последствия для ребёнка с ОТ [2, 3]. Перегрузка объёмами или недостаточное введение жидкости в острый период ожогового повреждения приводит к увеличению частоты осложнений и увеличивает летальность у детей с обширной ОТ [11]. В последние годы был признан феномен «ползучести жидкости», при котором дети получают значительно больше инфузионных сред, чем им необходимо [2, 8]. «Ползучесть жидкости» может произойти, например, если не принимать во внимание объёмы вводимых внутривенно лекарственных препаратов, которые назначают в разбавленном виде в значительном разведении, особенно детям младшего возраста [2]. Чрезмерное введение жидкости может разрушить эндотелиальный гликокаликс, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и ещё больше ухудшает проникновение жидкости в интерстициальное пространство, вызванное системной воспалительной реакцией на термическое повреждение [3]. Чрезмерная ИТ может привести к таким осложнениям, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), абдоминальный компартмент-синдром, полиорганная недостаточность и ОГМ [2, 3, 15]. Поэтому Р.К. Datta с соавт. рекомендуют избегать чрезмерно агрессивной инфузии жидкости, помня, что наращивать объёмы ИТ гораздо проще, чем лечить объёмную перегрузку [3].

### *Энтеральное питание*

Дети с тяжёлой ОТ не в состоянии обеспечить необходимое количество питательных веществ per os по разным причинам: БС, введение седативных препаратов, поражение слизистой оболочки полости рта, отёк лица и т. д. [3, 13]. Упреждающее введение НГЗ для нутритивной поддержки рекомендуется рассмотреть у детей с обширными ожогами с участием > 20% ОПОПТ [3]. Тяжёлая ОТ приводит к состоянию глубокого гиперкатаболизма, опосредованного катехоламинами, кортизолом и

воспалительными цитокинами [3]. Эта реакция начинается через 24–48 часов после травмы и может сохраняться до 2-х лет [3]. Последствия этой реакции на стресс включают потерю мышечной массы, нарушение заживления ран, резистентность к инсулину и подавление иммунитета [3, 13]. Раннее начало ЭП является одним из ключевых аспектов лечения детей с тяжёлой ОТ, поскольку оно помогает преодолеть фазу гиперкатаболизма, предотвращает стрессовые язвы, уменьшает выраженность инфекций за счёт предотвращения транслокации бактерий из кишечника и увеличивает выработку иммуноглобулинов [3]. По мнению Р.К. Datta с соавт., ЭП у детей с ОТ следует начинать как можно скорее (в идеале в течение первых 6–12 часов после ОТ) [3]. Такое раннее ЭП, т. е. начатое, связано с многочисленными клиническими и биологическими преимуществами, такими как снижение уровня гормона стресса и гиперметаболической реакции, а также приводит к увеличению выработки иммуноглобулина, уменьшению стрессовых язв, одновременно снижая риск дефицита энергии [3].

Потребность в белке для детей с обширными ожогами оценивается в 2–4 г/кг/сут. [12, 22]. Усиление липолиза приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот из жировой ткани в плазму [3]. Однако способность организма использовать свободные жирные кислоты в качестве топлива снижается, что приводит к системной липотоксичности – жировой инфильтрации жизненно важных органов и выработке медиаторов воспаления [23]. Некоторыми авторами показано, что энтеральные смеси с высоким содержанием углеводов, по сравнению со смесями с высоким содержанием жиров, приводят к значительно меньшему разрушению мышечного белка [22]. Р. Singer с соавт. рекомендует назначение глютамина в дозе 0,3 г/кг/сут. в течение 2-х недель после травмы [24]. Глютамин является основным источником энергии для лимфоцитов и энтероцитов и может уменьшить проницаемость кишечника и инфекционные осложнения у ожоговых пациентов [3].

Микронутриенты, которые способствуют заживлению ран, по данным некоторых зарубежных авторов, требуют назначение смесей, включают цинк, медь, селен, кальций, витамины В1, С, D и Е на срок до одного месяца после ОТ [3, 13]. У детей с тяжёлыми ОТ часто развиваются нарушения моторики ЖКТ, в связи с чем оправдано назначение прокинетики [3].

Когда ЭП противопоказано или неосуществимо, или когда оно не может гарантировать адекватное поступление питательных веществ на ранних стадиях из-за тяжёлой диареи, непереносимости зондового питания, используется парентеральное питание (ПП). ПП рекомендуется осуществлять через ЦВК, поскольку введение питательных сред через периферическую вену не обеспечит достаточное количество калорий для предотвращения катаболизма на фоне тяжёлой ОТ [3]. Р.К. Datta с соавт. указывают на тот факт, что ЦВК, используемые для ПП у детей с тяжёлыми ожогами, могут привести к развитию серьёзных инфекций, включая катетер-ассоциированный сепсис, септический тромбофлебит и даже эндокардит, в связи с этим назначение ПП должно быть ограничено только крайними случаями [3].

### *Анальгезия и седация*

Дети с тяжёлой ОТ испытывают сильный БС и беспокойство [2, 3]. Снижение БС у пациентов с ОТ имеет важное значение, но зачастую является сложной задачей, поскольку на боль при данной патологии может влиять ряд факторов [2]. К ним относятся размер и глубина ожога; хирургические и нехирургические манипуляции; эволюция ожоговой раны и физическая активность [2]. Перевязку ожоговых ран, обеспечение центрального венозного и артериального доступа, установку НГЗ и уретрального катетера у детей с ОТ, согласно многим рекомендациям, проводят в условиях общей анестезии [2, 3, 11]. По мнению А. Suman и J. Owen, идеальный анальгетик должен обеспечивать надёжный целевой уровень седации у ребёнка, сохранять тонус дыхательных путей, иметь минимальные сердечно-сосудистые и респираторные эффекты, обеспечивать хорошую анальгезию, обеспечивать быстрое начало и прекращение действия [2].

Обычно используемые препараты для процедурной седации и анальгезии при ожогах включают опиоиды, кетамин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пропофол и бензодиазепины [2, 3, 25]. Опиоидные анальгетики достаточно часто используются при лечении острого БС у детей с ОТ [3, 26]. Морфин, промедол и фентанил, обеспечивают мощное

обезболивание, воздействуя на опиоидные рецепторы в центральной нервной системе [26]. Рекомендуется преимущественно внутривенное введение этой группы препаратов [2, 26]. По данным Р.К. Datta с соавт., использование опиоидов у детей с ожогами требует тщательного наблюдения из-за возможности возникновения побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, к тому же длительное применение высоких доз опиоидов может привести к развитию толерантности, зависимости, запорам и синдрому отмены [3]. Также этими авторами рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу опиоидов для достижения купирования БС [3].

Кетамин широко используется при лечении ожогов уже более 40 лет [2]. Примером дозирования кетамина для процедурной седации является внутривенное болюсное введение 100–300 мкг/кг с последующей инфузией 1–5 мкг/кг/мин [2]. По рекомендациям некоторых зарубежных авторов, для адекватной процедурной седации и аналгезии при ОТ у детей можно использовать кетамин вместе с фентанилом [3]. Его сильные обезболивающие свойства, а также поддержание рефлексов дыхательных путей и кардиореспираторного профиля делают его идеальным анальгетиком для процедурной седации в педиатрической практике [2]. Побочные эффекты кетамина включают психомоторное возбуждение и галлюцинации, в связи с чем дополнительно назначают бензодиазепины [2].

НПВП, такие как ибупрофен или кетопрофен, часто используются в качестве дополнения к опиоидным анальгетикам при лечении БС у детей [3, 26]. Эти препараты оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие, подавляя выработку простагландинов, которые участвуют в воспалительной реакции [26]. Однако, по мнению А. Suman и J. Owen, НПВП следует применять с осторожностью у детей с тяжёлой ОТ [2]. Эти авторы придерживаются точки зрения, что хоть НПВП являются эффективными анальгетиками и могут снизить потребность в опиоидах, частота побочных эффектов этой группы препаратов (включая нефротоксичность, язву желудка и антитромбоцитарные эффекты) во многих случаях может препятствовать их использованию [2]. Согласно данным других зарубежных авторов, парацетамол, прегабалин или габапентин, дексметомидин или клонидин для внутривенного введения являются эффективными дополнительными анальгетиками у тех детей, кто нуждается в высоких дозах опиоидов [2, 16].

В последнее время внимание было уделено использованию дексметомидина как для процедурной седации, так и в качестве седативного средства в ОРИТ [2]. А. Suman и J. Owen приводят рекомендации, согласно которым сочетание аналгезии, седации, быстрого начала и прекращения действия делает дексметомидин полезным препаратом, который следует рассматривать у педиатрических ожоговых пациентов, требующих проведения болезненных манипуляций [2]. Они рекомендуют применять данный препарат для седации в виде болюсов 0,5–2 мкг/кг/ч с последующими инфузиями 0,2–1 мкг/кг/ч [2]. Также эти авторы отмечают, что использование дексметомидина в сочетании с кетамином является эффективной комбинацией при болезненных процедурах у детей и подростков с ОТ [2]. Они считают, что данная комбинация может обеспечить аналгезию, седацию, гемодинамическую стабильность и амнезию [2].

### ***Использование антибиотиков и лечение/профилактика сепсиса***

Сепсис ожоговых ран – распространённое и зачастую неизбежное последствие ОТ [2, 3]. Раннюю колонизацию ожоговой раны в течение первых 24–72 часов обычно вызывают грамположительные кожные патогены: виды *Streptococcus* и *Staphylococcus* [3, 27]. После начала покрытия грамотрицательными микроорганизмами колонизация раны преимущественно вызвана *Candida* и нитчатыми грибами [3, 13]. По истечении 72 часов грамотрицательные виды, включая *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, начинают перемещаться в рану из ЖКТ и других поражённых органов и тканей [3]. У ожоговых больных часто наблюдается субфебрильная температура, которая является проявлением системного воспаления и высвобождения пирогенных цитокинов из повреждённой ткани [3, 13]. Считается, что субфебрильная лихорадка без каких-либо других лабораторных признаков сепсиса не требует начала или усиления антибиотикотерапии [3, 13]. У детей с тяжёлыми ожогами в течение 24 часов после травмы часто развивается выраженный лейкоцитоз из-за повреждения тканей, который ещё более усиливается из-за гемоконцентрации [3].

Примерно у 40–50% пациентов может развиваться лейкопения [3]. Сывороточный прокальцитонин рекомендуется использовать в качестве маркера для выявления бактериального сепсиса у ожоговых пациентов [3].

Высокая температура, повышение уровня лактата или признаки органной дисфункции предвещают начало сепсиса и, по мнению отечественных и зарубежных авторов, являются чёткими показаниями для начала применения антибиотиков широкого спектра действия [2, 3, 12, 13]. На начальном этапе септического шока М. Guarino с соавт. рекомендуют применять комбинированные схемы антибактериальных препаратов с широким спектром действия (например карбапенемы и антиграмотрицательные препараты с двойным действием) [28]. По их мнению, антибактериальную терапию следует пересматривать ежедневно, как только станут доступны результаты культуральных исследований [28].

Посевы раневого отделяемого, крови, мочи и эндотрахеального аспирата, рекомендуется отправлять до начала назначения антибиотикотерапии [3]. По данным некоторых зарубежных авторов, следует рассмотреть возможность резекции инфицированной некротической ткани, удаления или замены постоянных катетеров и сосудистых линий, а также дренирования любого гнояника [3, 13]. Помимо раневой инфекции, важно исключить другие источники инфекции, например, из дыхательных и мочевыводящих путей [2]. Использование антибиотиков широкого спектра действия для лечения открытых ран может привести к замене флоры устойчивыми к антибиотикам бактериями [2, 29].

Использование антибиотикопрофилактики у ожоговых пациентов остаётся спорным [3]. Мета-анализ показал, что системная антибиотикопрофилактика у детей с тяжёлой ОТ может снизить заболеваемость пневмонией, ожоговыми инфекциями и смертность [3]. Однако отечественные клинические рекомендации не рассматривают профилактическое назначение антибактериальных препаратов системного действия, в том числе при ингаляционной травме, кроме случаев ИВЛ [71, 73, 195-197] и проведения хирургических вмешательств. Некоторые исследования показывают, что местная антибиотикопрофилактика сульфадиазином серебра может быть связана с увеличением ожоговых ран и увеличением продолжительности пребывания в стационаре [3]. Другими авторами было продемонстрировано, что селективная деконтаминация ЖКТ пероральными невсасывающимися антибиотиками снижает частоту грамотрицательной бактериемии и пневмонии [30].

### ***Профилактика стрессовых язв***

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, следует использовать препараты из групп ингибиторов протонного насоса или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов для профилактики или лечения эрозивно-язвенных изменений ЖКТ у пациентов с ожогами [12]. Также, по данным зарубежных авторов, у ожоговых пациентов повышен риск развития стрессовых язв ЖКТ (язвы Кёрлинга), поэтому им следует регулярно начинать профилактику стрессовых язв с помощью ингибиторов протонной помпы или блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов [3]. Они рекомендуют детям с признаками или подозрением на желудочно-кишечное кровотечение дополнительное назначение сукральфата (по 0,5 г 4 раза/сут.) [31]. Профилактику язвы можно прекратить после завершения ИТ и возобновления самостоятельного ЭП [3].

### **Синдромальная терапия тяжёлой ожоговой травмы**

Дыхательная и почечная дисфункция являются наиболее часто встречающимися органическими нарушениями у детей с тяжёлой ОТ [3]. Ожоговые пациенты часто нуждаются в оксигенотерапии из-за ОРДС или перегрузки жидкостью [3]. В случае ухудшения клинического статуса (нарастание ОДН и/или ОГМ) рекомендуется рассмотреть возможность интубации трахеи и инвазивной, а не неинвазивной ИВЛ [3]. Р.К. Datta с соавт. считают, что если у ребёнка с ОТ нарастает ОДН, решение об интубации должно быть принято как можно раньше, пока у пациента ещё есть определённый дыхательный резерв [3]. Также они напоминают о том, что высокая метаболическая потребность в кислороде на фоне ОТ приводит к быстрой десатурации во время апноэ [3]. Эти авторы рекомендуют быструю последовательную интубацию, обращая внимание на тот факт, что использование

видеоларингоскопа при этом повышает вероятность успеха интубации, и не рекомендуют применение суксаметония в течение 24 часов после ОТ из-за риска возникновения гиперкалиемии [3].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, консенсус в отношении оптимальных режимов ИВЛ для пациентов с ингаляционной травмой до сих пор не достигнут [12]. По рекомендациям Р.К. Datta с соавт., у интубированных детей следует применять стратегию протективной ИВЛ с низким дыхательным объёмом [3]. Они считают, что ИВЛ в положении лёжа может быть затруднена в случаях обширных ожогов, особенно вентральной части туловища, а у детей с тяжёлым ОРДС, находящихся на ИВЛ, можно рассмотреть возможность назначения низких доз глюкокортикостероидов (дексаметазон 0,5 мг/кг/сут. внутривенно) [3]. По данным других авторов, высокочастотная вентиляция используется при ОДН, когда обычная ИВЛ неэффективна [2, 32].

ОПП встречается примерно у 30% детей с тяжёлой ОТ [22]. У больных при ожогах может развиваться ОПП по ряду причин: тяжёлый метаболический ацидоз, перегрузка жидкостью и электролитный дисбаланс [2]. Этиопатогенез ОПП у ожоговых пациентов включает длительную гипоперфузию в начальной фазе повреждения, рабдомиолиз и миоглобинурию вследствие термического или электрического повреждения скелетных мышц, сепсиса и чрезмерной ИТ, приводящей к компартмент-синдрому [3]. ОПП способствует росту летальности и увеличивает риск прогрессирования хронической болезни почек [3]. Если у ребёнка имеется перегрузка объёмом, зарубежными авторами рекомендуется рассмотреть возможность уменьшения отёков с помощью терапии петлевыми диуретиками (фуросемид 1–2 мг/кг внутривенно) [3]. По данным Z. Duan с соавт., заместительная почечная терапия (ЗПТ) требуется примерно 6–8% ожоговым пациентам и примерно 30% детям с ОПП на фоне ОТ [33]. Обычно используемая непрерывная ЗПТ в педиатрии включает непрерывную вено-венозную гемофильтрацию и гемодиализацию [2].

### ***Особенности интенсивной терапии при некоторых видах ожоговых травм в детском возрасте***

#### ***Ингаляционная ожоговая травма***

ОТ органов дыхания следует заподозрить при пожаре в замкнутом пространстве, потере сознания в анамнезе, выраженном стридоре, охриплости голоса, ожогах лица, слизистой оболочки полости рта или носа, опалении волос на голове [3]. Термическое поражение дыхательных путей обычно ограничивается надгортанной областью и голосовыми связками [3]. Согласно рекомендациям Р.К. Datta с соавт., назальная фиброларингоскопия должна выполняться неинтубированным детям в качестве диагностического теста для оценки отёка или воспаления голосовой щели в случае подозрения на ингаляционное повреждение [3]. Гиперемия и видимая копоть в области голосовой щели подтверждают ингаляционную ожоговую травму [3]. Детей с ингаляционной ОТ следует тщательно наблюдать на предмет признаков нарушения дыхательных путей и нарастания ОДН [3]. Интубация трахеи оправдана, если у ребёнка наблюдается стридор любой степени, поскольку отёк ВДП быстро прогрессирует в первые 24–48 часов при ОТ, что часто приводит к внезапной и полной обструкции дыхательных путей [3]. Другими показаниями к ранней интубации являются обширные глубокие ожоги лица, внутриротовые ожоги, ОРДС и нарушение сознания [3].

По мнению Р.К. Datta с соавт., бронхоскопия должна проводиться у всех интубированных пациентов с подозрением на ингаляционное повреждение дыхательных путей после первоначальной стабилизации [3]. Такой же подход рассматривается в Федеральных клинических рекомендациях [12]. Регулярная бронхоскопическая аспирация и лаваж помогают санировать дыхательные пути от слизи и слизистых пробок и снижают вероятность развития пневмонии [3].

К.А. McGinn считает, что фармакологическое лечение данного вида ОТ должно включать ингаляции гепарина: нефракционированный гепарин по 10 000 МЕ каждые 4–6 часов в течение 7 дней; N-ацетилцистеин (НАС) – 3 мл 20% НАС каждые 4–6 часов в течение 7 дней ингаляционно [34]. Ингаляции с глюкокортикостероидами (пульмикорт), по их мнению, полезны для уменьшения воспаления дыхательных путей [34].



*Отравление угарным газом*

Возможность отравления угарным газом (СО) следует учитывать при всех травмах, связанных с пожаром в закрытых помещениях [3, 13, 35]. Сродство СО к гемоглобину в 200–300 раз выше, чем у кислорода, что приводит к снижению кислородной способности крови (анемическая гипоксия) [3, 35]. К признакам и симптомам отравления СО у детей относятся неспецифические «гриппозные» симптомы: головная боль, головокружение, слабость, тошнота и рвота; неврологические симптомы: нарушение сознания (сопор-кома), атаксия; сердечно-сосудистые симптомы: боль в груди и аритмии на ЭКГ, острая сердечная недостаточность; ОРДС, несмотря на очевидно нормальное  $\text{SpO}_2$  (пульсоксиметры не могут дифференцировать карбоксигемоглобин (COHb) и оксигемоглобин ( $\text{HbO}_2$ )) [3, 35]. В тяжёлых случаях изменение цвета кожи на «вишневый» цвет может рассматриваться как поздний клинический признак [3]. Диагноз отравления СО можно подтвердить с помощью оксиметрии газов крови [3, 13]. Уровень COHb более 5% указывает на значительное воздействие СО, а тяжёлая токсичность у детей определяется как уровень COHb > 15% [3, 13].

Антидотом при отравлении СО является  $\text{O}_2$  [3, 13]. Р.К. Datta с соавт. считают, что всем детям с подозрением на отравление СО, независимо от показаний  $\text{SpO}_2$ , следует вводить высокопоточный увлажнённый кислород через носовую канюлю или лицевую маску с высоким потоком, пока уровень COHb не упадёт ниже 5% [3]. Оксигенотерапия сокращает период полураспада COHb с 6 часов до 90 минут, а гипербарическая оксигенация (ГБО) при давлении 2,5–3 атмосферы сокращает выведение СО до 30 минут [3, 13]. По данным некоторых зарубежных авторов, ГБО следует начинать в тяжёлых случаях отравления СО, сопровождающихся сердечно-сосудистыми симптомами, ишемическими изменениями ЭКГ, сонливостью или комой, уровнем COHb > 25% и у детей с тяжёлым лактоацидозом ( $\text{pH} < 7,10$ ) [3, 13].

*Отравление цианидами*

Цианид образуется в процессе неполного сгорания синтетических волокон, пластмасс или полимеров [3, 13]. У клиницистов должно быть высокое подозрение на токсичность цианидов в случае вдыхания детьми дыма, связанного с пожаром в закрытых помещениях, а также в случае промышленных пожаров на кожевенных, резиновых и пластмассовых заводах [3, 35]. Признаки и симптомы токсичности цианидом включают неврологические нарушения (судороги и нарушение сознания вплоть до комы); сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипотония и тахикардия); гастроэнтерологические нарушения (сильная боль в животе из-за ишемии кишечника) [3, 35]. Может наблюдаться «вишнёво-красная» окраска кожных покровов [3]. Отравление цианидом может привести к быстро прогрессирующей острой печёночной и почечной недостаточности [3, 35]. Важно отметить, что отравления СО и цианидом у детей имеют почти схожие клинические проявления и часто наблюдаются вместе [3, 13].

Токсичность цианида можно подтвердить путём измерения уровня цианида в крови, однако этот тест непрактичен, поскольку требует много времени и не всегда доступен [3]. Косвенными доказательствами отравления цианидами являются повышенные уровни лактата в крови (>10 ммоль/л), которые прогрессивно увеличиваются, несмотря на высокие показатели сатурации кислорода [3, 35].

Антидотом выбора является внутривенный гидроксикобаламин в дозе 70 мг/кг, который связывается с цианидом и образует нетоксичный цианокобаламин и выводится почками [3, 13, 35]. Инъекцию гидроксикобаламина рекомендуется повторить раз через 15 минут, если у ребёнка не наблюдается быстрого клинического улучшения [3]. По другим данным, тиосульфат натрия внутривенно (50 мл 25% раствора) можно использовать при тяжёлой токсичности, не реагирующей на гидроксикобаламин, или если гидроксикобаламин недоступен [3, 13].

*Электротравма*

Интенсивная терапия детей с электрическими ожогами имеет свои особенности, поскольку площадь поверхностного ожога сильно маскирует степень повреждения нижележащих тканей [3, 13].

Рабдомиолиз представляет собой серьёзную проблему для детей с электротравмой высокого напряжения, приводящей к высвобождению свободного миоглобина в плазму [3, 35]. Миоглобинурия первоначально проявляется тёмно-коричневым изменением цвета мочи, а повышенный уровень креатининкиназы в сыворотке подтверждает повреждение мышц [3]. Поддержание адекватной гидратации имеет решающее значение для предотвращения ОПП, вызванного миоглобином [3, 13]. Согласно рекомендациям Американской ожоговой ассоциации ИТ у детей необходима в объёме 4 мл/кг/% ОПОПТ в течение первых 24 часов для пациентов с электрическими ожогами любого возраста с поддержанием целевого диуреза в пределах 1,5–2,0 мл/кг/ч [13]. Другие авторы считают, что для детей с признаками миоглобинурии можно рассмотреть возможность инфузии бикарбоната натрия, для достижения уровня рН крови 7,45–7,50 [3, 35]. Подщелачивание мочи на фоне введения бикарбоната натрия увеличивает растворимость миоглобина и может предотвратить повреждение почечных канальцев [3, 13]. Гипокальциемия является возможным осложнением терапии бикарбонатами, поэтому следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови [3]. Маннитол (0,5–1,0 гр/кг), благодаря своим антиоксидантным свойствам и эффекту «промывания» почечных канальцев, был предложен некоторыми авторами в качестве средства для предотвращения ОПП, вызванного миоглобином [36]. Однако, по мнению других зарубежных авторов, осмотический диурез, вызванный маннитом, может привести к обезвоживанию ребёнка, гиперкалиемии и потенциально усугубить повреждение почек, которые не рекомендуют маннитол для рутинного применения у детей с миоглобинурией на фоне электротравмы [3, 13, 35].

### Заключение

Тяжёлая ОТ в детском и подростковом возрасте представляет собой сложную клиническую ситуацию в практике детской анестезиологии-реанимации. Высокий риск возникновения полиорганной недостаточности усложняет проведение эффективной интенсивной терапии при данной патологии.

Госпитализация и перевод в ОРИТ необходима для детей с ожогами II и III степени, а также при нарастании ОДН, нарушении уровня сознания, при наличии признаков полиорганной недостаточности. Расчёт объёма ИТ производится с использованием различных формул, адаптированных под детей и подростков, однако необходим тщательный клинический мониторинг (скорость диуреза, уровень сознания, ЧСС) во избежание перегрузки жидкости. У детей с тяжёлой ОТ показаны как кристаллоидные, так и коллоидные растворы. При переводе пациентов на ИВЛ рекомендуется быстрая последовательная интубация с последующей стратегией протективной ИВЛ с низким дыхательным объёмом. Методы ЗПТ показаны при неэффективности петлевых диуретиков.

Знание алгоритмов неотложной помощи при тяжёлой ОТ с акцентом на возрастные особенности в педиатрической практике позволят улучшить качество проведения интенсивной терапии в педиатрической практике. Необходимо разработка современных клинических рекомендаций по вопросам оказания экстренной помощи у детей и подростков с тяжёлой ОТ в условиях ОРИТ.

### *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%).

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

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

**Сведения о соответствии статьи научной специальности:**

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

**Список литературы:**

1. Nassar J.Y., Al Qurashi A.A., Albalawi I.A. et al. Pediatric Burns: A Systematic Review and Meta-Analysis on Epidemiology, Gender Distribution, Risk Factors, Management, and Outcomes in Emergency Departments. *Cureus*. 2023. 15 (11). P. 49012. DOI: 10.7759/cureus.49012
2. Suman A., Owen J. Update on the management of burns in paediatrics. *BJA Educ*. 2020. 20 (3). 103–110. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.12.002.
3. Datta P.K., Chowdhury S.R., Aravindan A. et al. Medical and Surgical Care of Critical Burn Patients: A Comprehensive Review of Current Evidence and Practice. *Cureus*. 2022. 14 (11). P. e31550. DOI: 10.7759/cureus.31550.
4. Regan A., Hotwagner D.T. Burn Fluid Management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5. Wang Y., Deng K., Qian J., et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in children with burn injury: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023. 102 (24). P. 34029. DOI: 10.1097/MD.00000000000034029.
6. Woolard A., Hill N.T., McQueen M. et al. The psychological impact of paediatric burn injuries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2021. 21. P. 2281. DOI: 10.1186/s12889-021-12296-1
7. Arpacik M., Kaymakc A. Knowledge level on the management of pediatric burn patients among physicians working in the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023. 29 (1). P. 73–80. DOI: 10.14744/tjtes.2022.85781.
8. Schaefer T.J., Lopez J.N. Burn Resuscitation and Management. StatPearls [Internet]. 2023.
9. Chung B.Y., Kim H.B., Jung M.J. et al. Post-burn pruritus. *Int J Mol Sci*. 2020. 21. DOI: 10.3390/ijms21113880.
10. Żwieręło W., Piorun K., Skórka-Majewicz M. et al. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (4). P. 3749. DOI: 10.3390/ijms24043749.
11. Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилютик С.Ф., Махмутова Г.Р. Интенсивная терапия ожоговой травмы у детей в острый период: тенденции и проблемы. *Медицинский алфавит*. 2017. 17. 22–25.
12. Клинические рекомендации. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. 2021.
13. American Burn Association. Chicago: American Burn Association. Advanced burn life support course: provider manual 2018 Update.
14. Strobel A.M., Fey R. Emergency care of pediatric burns. *Emerg Med Clin North Am*. 2018. 36. 441–58. DOI: 10.1016/j.emc.2017.12.011.
15. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W. et al. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (22). 16357. DOI: 10.3390/ijms242216357.
16. Romanowski K.S., Carson J., Pape K. et al. American Burn Association guidelines on the management of acute pain in the adult burn patient: a review of the literature, a compilation of expert opinion, and next steps. *J Burn Care Res*. 2020. 41. 1129–1151. DOI: 10.1093/jbcr/iraa119.
17. Haberal M., Abali A.U., Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. *Indian J Plast Surg*. 2020. 43. 29–36. DOI: 10.4103/0970-0358.70715.
18. Singh S., Kerndt C.C., Davis D. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
19. Habib M., Saadah L., Al-Samerrae M. et al. Does Ringer lactate used in Parkland formula for burn resuscitation adequately restore body electrolytes and proteins? // *Modern Plastic Surg*. 2017. 7. 1–12.
20. Navickis R.J., Greenhalgh D.G., Wilkes M.M. Albumin in burn shock resuscitation: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Burn Care Res*. 2016. 37. 268–278. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000201.

21. Müller Dittrich M.H., de Carvalho W.B., Lavado E.D. Evaluation of the "Early" Use of Albumin in Children with Extensive Burns: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit. Care Med.* 2016. 17. 280–6. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000728.
22. Clark A., Neyra J.A., Madni T. et al. Acute kidney injury after burn. *Burns.* 2017. 43. 898–908. DOI: 10.1016/j.burns.2017.01.023.
23. Kaur S., Auger C., Jeschke M.G. Adipose tissue metabolic function and dysfunction: impact of burn injury. *Front Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 8. 599576. DOI: 10.3389/fcell.2020.599576.
24. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019. 38. 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
25. Walsh K., Stiles K., Dheansa B. Concerns relating to the European resuscitation guidelines for the first aid management of burns. *Burns.* 2016. 42 (1). 240–241. DOI: 10.1016/j.burns.2015.11.005.
26. Ciornei B., David V.L., Popescu D., et al. Pain Management in Pediatric Burns: A Review of the Science behind It. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2023. 2023. 9950870. DOI: 10.1155/2023/9950870.
27. Gill P., Falder S. Early management of paediatric burn injuries. *Paediatr Child Health.* 2017. 27. 406–414.
28. Guarino M., Perna B., Cesaro A.E. et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023. 12. 3188. DOI: 10.3390/jcm12093188.
29. van Duin D., Strassle P.D., DiBiase L.M. et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control.* 2016. 44. 1511–1516. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.07.027.
30. Rubio-Regidor M., Martín-Pellicer A., Silvestri L. et al. Digestive decontamination in burn patients: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Burns.* 2018. 44. 16–23. DOI: 10.1016/j.burns.2017.04.001.
31. Siddiqui A.H., Farooq U., Siddiqui F. *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
32. Walker P.F., Buehner M.F., Wood L.A. et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Crit Care.* 2015. 19. 351. DOI: 10.1186/s13054-015-1077-4.
33. Duan Z., Cai G., Li J. et al. Meta-analysis of renal replacement therapy for burn patients: incidence rate, mortality, and renal outcome. *Front Med (Lausanne).* 2021. 8. 708533. DOI: 10.3389/fmed.2021.708533.
34. McGinn K.A., Weigartz K., Lintner A. et al. Nebulized heparin with N-acetylcysteine and albuterol reduces duration of mechanical ventilation in patients with inhalation injury. *J Pharm Pract.* 2019. 32. 163–166. DOI: 10.1177/0897190017747143.
35. David G., Greenhalgh M.D. Management of burns. *N Engl J Med.* 2019. 380. 2349–2359. DOI: 10.1056/NEJMr1807442.
36. Nielsen J.S., Sally M., Mullins R.J. et al. Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. *Am J Surg.* 2017. 213. 73–79. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.017.

## References:

1. Nassar J.Y., Al Qurashi A.A., Albalawi I.A. et al. Pediatric Burns: A Systematic Review and Meta-Analysis on Epidemiology, Gender Distribution, Risk Factors, Management, and Outcomes in Emergency Departments. *Cureus.* 2023. 15(11). P. 49012. DOI: 10.7759/cureus.49012
2. Suman A, Owen J. Update on the management of burns in paediatrics. *BJA Educ.* 2020. 20(3). 103–110. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.12.002
3. Datta P.K., Chowdhury S.R., Aravindan A. et al. Medical and Surgical Care of Critical Burn Patients: A Comprehensive Review of Current Evidence and Practice. *Cureus.* 2022. 14(11). P. e31550. DOI: 10.7759/cureus.31550
4. Regan A., Hotwagner D.T. Burn Fluid Management. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5. Wang Y., Deng K., Qian J., et al.. Use of extracorporeal membrane oxygenation in children with burn injury: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2023. 102(24). P. 34029. DOI: 10.1097/MD.00000000000034029
6. Woolard A., Hill N.T., McQueen M. et al. The psychological impact of paediatric burn injuries: a

- systematic review. BMC Public Health. 2021. 21. P. 2281. DOI: 10.1186/s12889-021-12296-1
7. Arpacik M., Kaymakc A. Knowledge level on the management of pediatric burn patients among physicians working in the emergency department. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2023. 29(1). P. 73–80. DOI: 10.14744/tjtes.2022.85781
8. Schaefer T.J., Lopez J.N. Burn Resuscitation and Management. StatPearls [Internet]. 2023.
9. Chung B.Y., Kim H.B., Jung M.J. et al. Post-burn pruritus. Int J Mol Sci. 2020. 21. DOI: 10.3390/ijms21113880
10. Żwierello W., Piorun K., Skórka-Majewicz M. et al. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. Int J Mol Sci. 2023. 24(4). P. 3749. DOI: 10.3390/ijms24043749
11. Azovsky D.K., Lekmanov A.U., Pilyutyk S.F., Makhmutova G.R. Intensive care of burn injury in children in the acute period: trends and problems. Medical alphabet. 2017. 17. 22-25.
12. Clinical recommendations. Burns are thermal and chemical. Sunburns. Burns of the respiratory tract. 2021.
13. American Burn Association. Chicago: American Burn Association. Advanced burn life support course: provider manual 2018 Update.
14. Strobel A.M., Fey R. Emergency care of pediatric burns. Emerg Med Clin North Am. 2018. 36. 441–58. DOI: 10.1016/j.emc.2017.12.011
15. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W. et al. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. Int J Mol Sci. 2023. 24(22). 16357. DOI: 10.3390/ijms242216357
16. Romanowski K.S., Carson J., Pape K. et al. American Burn Association guidelines on the management of acute pain in the adult burn patient: a review of the literature, a compilation of expert opinion, and next steps. J Burn Care Res. 2020. 41. 1129–1151. DOI: 10.1093/jbcr/iraa119
17. Haberal M., Abali A.U., Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. Indian J Plast Surg. 2020. 43. 29–36. DOI: 10.4103/0970-0358.70715
18. Singh S., Kerndt C.C., Davis D. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
19. Habib M., Saadah L., Al-Samerrae M. et al. Does Ringer lactate used in Parkland formula for burn resuscitation adequately restore body electrolytes and proteins? // Modern Plastic Surg. 2017. 7. 1–12.
20. Navickis R.J., Greenhalgh D.G., Wilkes M.M. Albumin in burn shock resuscitation: a meta-analysis of controlled clinical trials. J Burn Care Res. 2016. 37. 268–278. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000201
21. Müller Dittrich M.H., de Carvalho W.B., Lavado E.D. Evaluation of the "Early" Use of Albumin in Children with Extensive Burns: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Crit. Care Med. 2016. 17. 280-6. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000728
22. Clark A., Neyra J.A., Madni T. et al. Acute kidney injury after burn. Burns. 2017. 43. 898–908. DOI: 10.1016/j.burns.2017.01.023
23. Kaur S., Auger C., Jeschke M.G. Adipose tissue metabolic function and dysfunction: impact of burn injury. Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. 599576. DOI: 10.3389/fcell.2020.599576
24. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019. 38. 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
25. Walsh K., Stiles K., Dheansa B. Concerns relating to the European resuscitation guidelines for the first aid management of burns. Burns. 2016. 42(1). 240-241. DOI: 10.1016/j.burns.2015.11.005
26. Ciornei B., David V.L., Popescu D., et al. Pain Management in Pediatric Burns: A Review of the Science behind It. Glob Health Epidemiol Genom. 2023. 2023. 9950870. DOI: 10.1155/2023/9950870
27. Gill P., Falder S. Early management of paediatric burn injuries. Paediatr Child Health. 2017. 27. 406–414.
28. Guarino M., Perna B., Cesaro A.E. et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. J Clin Med. 2023. 12. 3188. DOI: 10.3390/jcm12093188
29. van Duin D., Strassle P.D., DiBiase L.M. et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. Am J Infect Control. 2016. 44. 1511–1516. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.07.027
30. Rubio-Regidor M., Martín-Pellicer A., Silvestri L. et al. Digestive decontamination in burn patients: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. Burns. 2018. 44. 16–23. DOI: 10.1016/j.burns.2017.04.001

31. Siddiqui A.H., Farooq U., Siddiqui F. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
32. Walker P.F., Buehner M.F., Wood L.A. et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. Crit Care. 2015. 19. 351. DOI: 10.1186/s13054-015-1077-4
33. Duan Z., Cai G., Li J. et al. Meta-analysis of renal replacement therapy for burn patients: incidence rate, mortality, and renal outcome. Front Med (Lausanne). 2021. 8. 708533. DOI: 10.3389/fmed.2021.708533
34. McGinn K.A., Weigartz K., Lintner A. et al. Nebulized heparin with N-acetylcysteine and albuterol reduces duration of mechanical ventilation in patients with inhalation injury. J Pharm Pract. 2019. 32. 163–166. DOI: 10.1177/0897190017747143
35. David G., Greenhalgh M.D. Management of burns. N Engl J Med. 2019. 380. 2349–2359. DOI: 10.1056/NEJMr1807442
36. Nielsen J.S., Sally M., Mullins R.J. et al. Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. Am J Surg. 2017. 213. 73–79. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.017

### ***Информация об авторах:***

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

### ***Author information:***

1. **Bykov Y.V.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, e-mail: [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [volander@mail.ru](mailto: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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [regionar2008@yandex.ru](mailto: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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [muravyeva81@mail.ru](mailto: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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [yatsukiv@gmail.com](mailto: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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [volkov26@mail.ru](mailto: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 and Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: [vvfisher26@gmail.com](mailto:vvfisher26@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

Горбачева Н.С., Веселовская Н.Г., Момот А.П.,  
Чумакова Г.А., Горбачева П.А.

**МИКРОВЕЗИКУЛЫ И ИХ РОЛЬ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**  
**ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства**  
**здравоохранения РФ, 656038, Россия, г. Барнаул, пр-кт Ленина, д 40**

**Аннотация.**

*В последние годы сохраняется тенденция к увеличению количества острых инфарктов миокарда (ОИМ) у лиц молодого возраста. Продолжается поиск и изучение факторов риска (ФР), патогенетических механизмов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и методов таргетного воздействия.*

*Одним из механизмов ССО является патология системы гемостаза – сосудисто-тромбоцитарного (микровезикулы), коагуляционного (тромбин, тканевой фактор\ингибитор тканевого фактора) гемостаза и системы фибринолиза (фактор свертывания II и XIII), дисбаланс которых может привести к сосудистым катастрофам. В последние десятилетия прицельно изучаются микровезикулы различного происхождения.*

*Микровезикулы обнаруживаются в крови в норме, но при сосудистых катастрофах их количество значительно увеличивается в первые часы развивающейся патологии. Оценка количества и качества микровезикул может позволить вовремя начать терапию, что приведет к уменьшению очага ишемии и развития различных ранних и отдаленных осложнений.*

*В норме микровезикулы выполняют роль защитников, при патологических процессах происходит их увеличение. Увеличение концентрации микровезикул различной природы (лейкоцитарных, тромбоцитарных, эритроцитарных) было исследовано в онкологии, акушерстве и гинекологии, в последнее десятилетие активно изучается при сердечно-сосудистой патологии. Определение микровезикул в крови может позволить стратифицировать пациентов в группы высокого риска, позволит начать раннюю терапию.*

*Изучение системы гемостаза, особенно отдельных компонентов (микровезикул) позволяет получить новые знания о механизмах развития ОИМ при отсутствии традиционных факторов риска, выделить прогностически значимые биологические маркеры, а также их концентрацию, позволяющее прогнозировать риск развития коронарных событий и осложнений у пациентов молодого возраста.*

**Ключевые слова:** *острый инфаркт миокарда, микровезикулы, экзосомы, апоптоз, ИБС, артериальная гипертензия, микро-РНК, сердечно-сосудистые осложнения*

Gorbacheva N.S., Veselovskaya N.G., Momot A.P.,  
Chumakova G.A., Gorbacheva P.A.

**MICROVESICLES AND THEIR ROLE IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**  
**Altai State Medical University, 40 Lenin ave., Barnaul, Russia, 656038**

**Abstract.**

*In recent years, there has been a tendency to increase the number of acute myocardial infarctions (AMI) in young people. The search and study of risk factors (FR), pathogenetic mechanisms of cardiovascular complications (CVD) and methods of targeted exposure continues.*

*One of the mechanisms of MTR is the pathology of the hemostasis system-. vascular-platelet (microvesicles), coagulation hemostasis (thrombin, tissue factor\tissue factor inhibitor) and fibrinolysis systems (coagulation factor II and XIII), an imbalance of which can lead to vascular catastrophes. In recent decades, microvesicles of various origins have been studied with precision.*

*Microvesicles are found in the blood normally, but in vascular catastrophes their number increases*



*significantly in the first hours of developing pathology. To assess the quantity and quality of microvesicles may allow timely initiation of therapy, which will lead to a decrease in the focus of ischemia and the development of various early and long-term complications.*

*Normally, microvesicles act as protectors, and their increase occurs in pathological processes. An increase in the concentration of microvesicles of various natures (leukocyte, platelet, erythrocyte) has been studied in oncology, obstetrics and gynecology, as well as in cardiovascular pathology. The determination of microvesicles in the blood can allow stratification of patients into high-risk groups, will allow early therapy to begin.*

*The study of the hemostasis system, especially individual components (microvesicles), allows us to gain new knowledge about the mechanisms of AMI development in the absence of traditional risk factors, to identify prognostically significant biological markers, as well as their concentration, allowing us to predict the risk of coronary events and complications in young patients.*

**Keywords:** *acute myocardial infarction, microvesicles, exosomes, apoptosis, coronary artery disease, arterial hypertension, micro-RNA, cardiovascular complications*

В последние десятилетия сердечно-сосудистые заболевания сохраняют свое лидерство по причине смертности и инвалидизации во всем мире. В связи с чем продолжается поиск и изучение факторов риска (ФР), патогенетических механизмов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и методов таргетного воздействия.

Одним из механизмов ССО является изменение в системе гемостаза. Изучение параметров сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза (тромбин, тканевой фактор/ингибитор тканевого фактора) и системы фибринолиза (фактор свертывания II и XIII), дисбаланс которых может быть обусловлен полиморфизмами генов, а также рядом соматических заболеваний, приводящих впоследствии к сосудистым катастрофам, позволит уменьшить их реализацию.

В последние десятилетия появились сведения о важных компонентах системы гемостаза, представителями которых являются внеклеточные образования – микровезикулы различного происхождения [1]. Большое количество исследовательских школ изучают данное направление в области онкологии, акушерства и гинекологии, хирургии раневых поверхностей, в последние несколько лет появились сведения о роли микровезикул в кардиологии. Перспективы исследования концентрации и природы микровезикул могут помочь в диагностических и лечебных мероприятиях при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Микровезикулы (МВ) (экзосомы или микрочастицы) – это внеклеточные образования, различного размера (50–1000 нм), которые отделяются от цитоплазматической мембраны (ЦПМ) клеток. Они содержат оболочку, ограниченную от цитоплазмы липидным слоем, где происходит запас и транспорт питательных веществ, цитозольные компоненты (ферменты), факторы транскрипции, молекулы РНК, которые высвобождаются из клеточной мембраны [2].

МВ в норме находятся в интерстициальном пространстве тканей организма, между клетками, а также в большинстве жидкостей организма: в плазме крови, межклеточной жидкости, спинномозговой жидкости, моче, сперме, желчи, синовиальной жидкости, слюне и в грудном молоке. До недавнего времени МВ называли инертным «мусором», который вырабатывался клетками в процессе жизнедеятельности [3]. Но в настоящее время уже доказано, что при ряде патологических процессов концентрация МВ значительно увеличивается.

В норме роль МВ заключается в транспортировке липидов, белков, генетического материала. Образование МВ может происходить как *in vivo*, так и *in vitro*, МВ определяются в период клеточного роста и деления, пролиферации, старении клеток, воспалительном процессе, стрессе.

При гипоксии в организме происходит повреждение клеток, их гибель. Клетки начинают высвобождать мембранозные пузырьки – МВ, которые переносят биоактивные молекулы, и в этот момент появляются в биологических жидкостях [22]. Также МВ усиливают апоптоз при синдроме обструктивного апноэ сна, ишемическом инсульте, остром коронарном синдроме, атеросклерозе, онкологических процессах. Появление большой концентрации МВ вызывает повреждение

эндотелиальных клеток, клеток миокарда, усиливая прогрессирование заболевания [4].

Существует множество классификаций видов МВ, которые основаны на механизмах их действия, биохимических свойствах и структуре.

Наиболее значимой классификацией МВ является классификация Международного общества внеклеточных везикул (ISEV). По данной классификации выделяют следующие варианты микровезикул в зависимости от размера:

- малые МВ <100–200 Нм в диаметре;
- средние / большие > 200 Нм в диаметре.

Также выделяют следующие варианты МВ в зависимости от их происхождения:

- апоптические тела;
- экзосомы;
- микровезикулы.

Апоптические тела – это мембранные везикулы диаметром 50–2000 Нм, высвобождающиеся в ходе апоптоза клеток. При проведении исследования *in vitro* данные частицы индуцировали апоптоз, в исследовании *in vivo* было показано влияние на регрессию опухолевых клеток. Возможно в будущем это может позволить использовать апоптические тела (апоптин) в качестве противоопухолевых препаратов [5].

Экзосомы – это небольшие везикулы, одномембранные органеллы (30 до 200 нм в диаметре). Они содержат большое количество олигомерных гетерогенных белковых комплексов, связанных с мембраной. Экзосомы участвуют в процессах межклеточного взаимодействия, таких как презентация антигена, трансдукция сигнала и иммунный ответ, также они участвуют в переносе сложных белков, нуклеиновых кислот и липидов. Таким образом, МВ косвенно влияют на иммунитет, гомеостаз тканей, нейродегенеративные и онкологические процессы [6].

Путь формирования экзосом впервые был открыт в 1983 г. ученым D.Harding и его коллегами (рис. 1), они использовали частицы трансферрина–коллоидного золота для отслеживания его накопления в микровезикулярных телах. [7].



Рис. 1. Формирование экзосом [8]

МВ (микрочастицы или экзосомы) – везикулы диаметром 50–1000 Нм, окруженные двойным фосфолипидным слоем. Они появляются путем деления (почкования) плазматической мембраны, по фенотипу схожи с родительскими клетками. В своем составе они содержат фрагменты клеток, ядер, части ДНК и гистоны. Были проведены исследования, которые доказывают роль микровезикул в распространении некоторых вирусов и прионов. Они участвуют в межклеточной коммуникации, в

процессах тканевого гомеостаза, в дифференцировке клеток, в развитии и ремоделировании органов [3].

В настоящее время известны МВ, полученные из лейкоцитов [23], тромбоцитов [24], эритроцитов [25], нейронов, мезенхимальных стволовых клеток и раковых стволовых клеток [26].

В норме МВ выполняют роль «защитников» – клеток, утилизирующих токсические продукты жизнедеятельности организма, лекарственные препараты, но при гипоксии могут создать благоприятные условия для распространения опухолей и прогрессирования острых и хронических заболеваний.

Впервые термин «онкосома» был озвучен группой Janice Rase в 2008 году, когда было закончено исследование опухолей головного мозга. Было показано, что МВ переносят онкопротеин EGFRvIII на мембрану опухолевых клеток, усиливая развитие опухоли. Онкосомы влияют и изменяют функции различных клеток: эндотелиальных, фибробластов и опухолевых, стимулируют экспрессию факторов, связанных с метастазированием, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), хемокин 12 мотива C-X-C (CXCL12) и остеопонтин.

МВ, полученные из экзосом, могут применяться в качестве диагностических индикаторов различных опухолей яичников, предстательной железы и легких [11]. В международном проспективном исследовании было показано, что гипоксия способствует увеличению образования МВ при раке молочной железы [9].

Помимо этого, проводилось исследование фибринолитической системы при раке молочной железы, где достоверно показано, что концентрация МВ была одинакова у пациенток с наличием отдаленных метастазов и без метастазов, однако количество плазмينا, выработка которого усиливается МВ, достоверно было больше у пациенток с метастазами при раке молочной железы. Определение данных маркеров крови позволит выбрать правильную тактику в лечении, улучшая качество жизни пациенток [28].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), распространенный первичный рак печени, входит в число ведущих причин смертности от рака во всем мире. При данной патологии выявлялось повышенное количество МВ на ранней стадии, оценка которых может служить ранним маркером и позволит в дальнейшем улучшить стратегию лечения рака данной локализации, уменьшая количество осложнений, увеличивая продолжительность жизни [12].

Проведен ряд исследований у пациентов с раком легкого, где было показано, что ферменты, которые выделяет опухоль, взаимодействуя с МВ, влияют на клеточный цикл, апоптоз и окислительное фосфорилирование митохондрий. Это приводит к усилению клеточной пролиферации и инвазии при раке легкого, усугубляя метастазирование и утяжеляя течение болезни [29].

Злокачественные клетки меняют фенотип окружающих доброкачественных клеток и создают благоприятные условия для прогрессирования рака и его метастазирования. Высокие уровни МВ в крови при опухолях молочной железы, глиомах головного мозга, рак кожи, могут быть прогностическим биомаркером плохого прогноза [13].

Были получены результаты при исследовании пунктата предстательной железы у пациентов с установленным злокачественным процессом простаты, который показал, что при наличии метастазов в другие органы уровень МВ (p160, AR и AR-V7) был повышен в несколько раз. [31]

В последние десятилетия активно изучается роль МВ в воспалительных заболеваниях глаз. Выявлено, что концентрация белков, которые присутствуют в экзосомах, была значительно выше у пациентов с увеитом, чем в контрольной группе пациентов. Использование данных белков в качестве биомаркеров возможно на ранних стадиях развития увеита, с проведением последующей своевременной терапии [33].

В настоящее время известно, что при развитии сердечно-сосудистых заболеваний каскад изменений запускает дисфункция эндотелия (рис. 2). Эндотелий – это одна из основных мишеней для МВ, которые влияют на апоптоз клеток, пролиферацию, миграцию и воспаление.

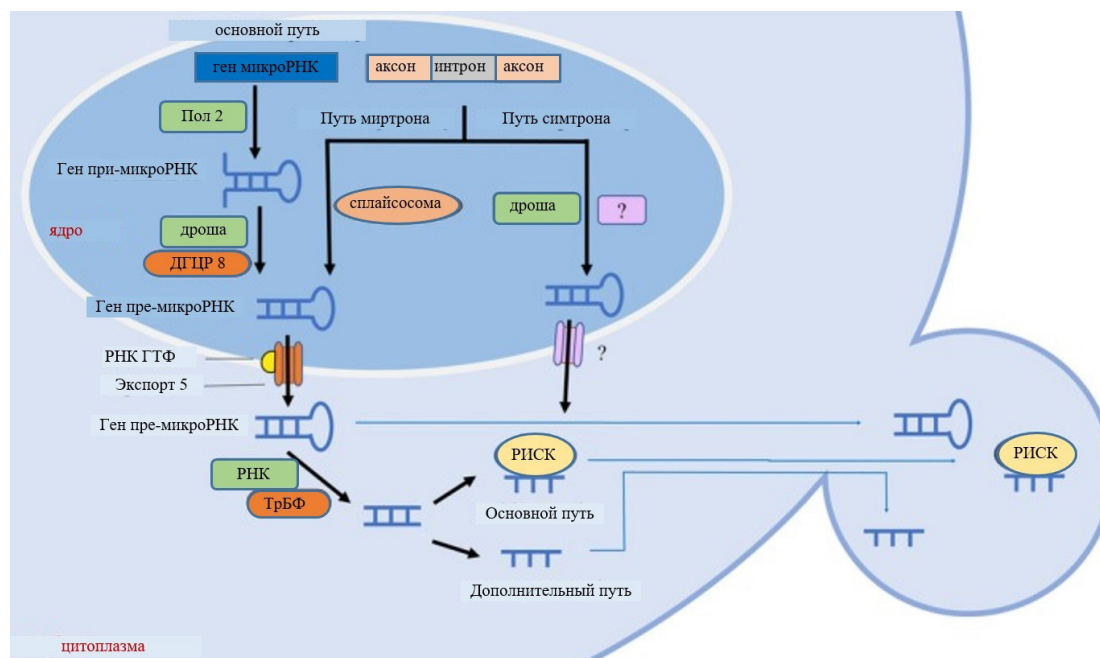


Рисунок 2. Пути образования МВ [13]

Известно, что МВ (в большей степени тромбоцитарные и лейкоцитарные) образуются в условиях травмы (повреждения), а также стресса, поэтому их рассматривают как биомаркеры в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [24]. При повреждении эндотелия сосудов количество их резко возрастает. Это было продемонстрировано в работе G. Gidlofi в 2013 г., где показано, что при инфаркте миокарда, значительно возрастает концентрация МВ, и их количество коррелирует со степенью поражения самого миокарда [13].

Также при атеросклерозе было продемонстрировано, что МВ (вид-miR-19b) могут ингибировать миграцию эндотелиальных клеток и ангиогенез, подавлять ингибирующую функцию регулятора передачи сигналов G-белка (RGS16), высвобождать CXCR4 (рецептор хемокина CXCL12.99), что приводит к увеличению выработки и высвобождения хемокина CXCL12.99, что приводит к прогрессированию атеросклероза [14]. В ряде работ была показана связь между подсчетом факторов риска по шкале Фрэммингема и циркулирующими крупными МВ [17].

В проспективном исследовании, проведенном в Дании у 176 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, установлено, что уровень экспрессии miR-126 или miR-199a в циркулирующих МВ может предсказывать возникновение сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС [14].

Состояние физиологических сред в организме, различных факторов в организме и патологические стимулы влияют на выработку и состав МВ, что приводит к новым биологическим эффектам. Были изучены аномальные уровни МВ, экспрессирующих CD62E и MIL-126-3P у пациентов с преддиабетом, что является одним из маркеров эндотелиальной дисфункции [15].

В международном проспективном исследовании, включившем большую когорту пациентов (6 000 пациентов), было показано, что даже при хорошо контролируемой артериальной гипертензии в крови пациентов обнаруживаются МВ различного происхождения. При эндотелиальной дисфункции запускается каскад реакций с выделением азота, повышенной продукцией супероксида, это приводит к утолщению комплекса интима-медиа, как основного эндокринного органа-мишени при гипертензии, и соответственно – к повышению количества МВ. Учитывая данное исследование, можно на ранних этапах развития артериальной гипертензии определять количество МВ в крови и проводить профилактику осложнений данного состояния, предотвращая поражение органов-мишеней, снижая риск инвалидизации и летальности. [32]

При ОИМ, в условиях гипоксии, высвобождаются МВ кардиомиоцитов. Они содержат различные образцы м РНК и влияют на экспрессию белка в клетках-мишенях, на ряд метаболических процессов.

При проведении исследования *in vivo*, было отмечено увеличение развития гипертрофии миокарда, его ремоделирования, которое опосредованно создавало почву прогрессирования атеросклероза в артериях, появления дисфункции эндотелия и воспаления в миокардиоцитах [34].

В клинической практике часто миелопролиферативные заболевания дебютируют с сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся артериальными тромбозами, являющимися основной причиной смертности у пациентов данной категории. В этой группе часто развиваются артериальные тромбозы, протекающие без стенотического поражения, с нарушением функции интима-медиа. Основной механизм связан с нарушением пути эндотелиального NO и повышения эндотелиального окислительного фосфолирования. При исследовании эритроцитарных МВ была выявлена повышенная экспрессия фермента миелопероксидазы, что вызывало подавление окислительного стресса.

При повышенном окислительном стрессе, снижении уровня NO, увеличивается артериальный спазм, что приводит к острым артериальным тромбозам в коронарных и церебральных артериях. Также было установлено, что эритроцитарные МВ вызывают усиленное артериальное сокращение, вызывая сосудистую дисфункцию, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Ранее проведенные исследования при INOCA показали роль МВ при данной патологии. В литературе в настоящее время выделяется несколько эндотипов с различной патофизиологией: микроциркуляторная дисфункция, эпикардальная вазоспастическая дисфункция, смешанная микроциркуляторная и вазоспастическая дисфункция. При микроциркуляторной дисфункции происходит структурное ремоделирование микроциркуляции, которое напрямую связано с повышенной концентрацией эндотелиальных МВ, интенсивное разрежение капилляров, увеличение соотношения стенки к просвету, уменьшение пропускной способности сосудов микроциркуляторного русла, снижению перфузии кислорода. При смешанном эндотипе с дисфункцией микроциркуляции и вазоспастической дисфункцией отмечается значительное повышение уровня МВ, что предвещает худший прогноз с увеличением смертности [36].

Ранее проводилась оценка категории пациентов с ХОКА (хроническая обструкция коронарных артерий). Исследованию были подвержены 30 видов микроРНК, из них 8 видов (miR-15b, miR-21, miR-92a, miR-126, miR-146a, miR-155, miR-495, miR-503), которые могли повлиять на развитие коллатерального коронарного кровотока, с уменьшением ишемии миокарда. Чем больше была концентрация исследуемых групп МВ в крови, тем более вероятен был прогноз в развитии повторных сердечно-сосудистых событий в течение первых двух лет от начала исследования [37].

Миокардиоциты и эндотелиальные клетки взаимодействуют друг с другом, в том числе с помощью механизмов, опосредованных внеклеточными везикулами. Гипоксия клеток приводит к экспрессии miR-126 и miR-210 [39]. Данные микроРНК обладают выраженными проангиогенными свойствами, их действие индуцируется гипоксией [40].

В кардиомиоцитах женщин, которые страдали послеродовой кардиомиопатией, повышалась экспрессия miR-146 [39]. Фрагмент пролактинина, miR-146 в большом количестве выявлялись в крови женщин с послеродовой кардиомиопатией, поглощались кардиомиоцитами, вызывая нарушения метаболизма в клетках, а также их сократительной способности, что приводило к гипертрофии полостей сердца, снижению интенсивности коллатерального кровотока, усугубляя течение перипортальной кардиомиопатии [39, 40].

При развитии ОИМ изучались вырабатываемые кардиомиоцитами miR-1, miR-133a/b, miR-208a и miR-499. Эти МВ в течение первых 4 часов появляются в периферической крови, иногда это происходит ранее, чем нарастание кардиоспецифических тропонинов. Это может служить ранней диагностикой развития ОИМ, определяя дальнейшую тактику лечения и прогноз [41].

Экзосомы, высвобождаемые поврежденными кардиомиоцитами при ОИМ, содержат большое количество специфичных микроРНК, которые регулируют гены саркомеров (miR-208 и miR-499), а также гены ионных каналов, регулирующих автономию и проводимость сердечной мышцы (miR-1 и miR-133a). Определение концентраций данных микровезикул в крови может определить дальнейшую кардиопротекцию с уменьшением осложнений после ОИМ, улучшением отдаленного прогноза [41].

МВ находят применение также в сердечно-сосудистой хирургии. Экзосомы, полученные из стволовых клеток, имеют большой потенциал в регенераторной медицине. Использование микроРНК в адресной доставке к комплексу интима-медиа привело к стабилизации атеросклеротических бляшек, эффективному встраиванию стволовых клеток и клеток-предшественников в зоны повреждения и реэндартализации при атеросклерозе артерий нижних конечностей [38,41].

При лечении стволовыми клетками МВ создают в крови микроокружение, которое позволяет сохранять спецификацию действия стволовых клеток и предотвращает их дифференцировку. Это способствует улучшению регенерации тканей, уменьшает неблагоприятное ремоделирование сердца, улучшает функцию ЛЖ, уменьшает размер инфаркта, что является важным для прогнозирования ССО [16].

В настоящее время ряд исследований показали, что МВ стимулируют противовоспалительное действия через микроРНК, белковый груз, облегчая межклеточную коммуникацию. Это в дальнейшем позволит использовать эти эффекты для диагностики поражения миокардиоцитов и создания персонализированной терапии путем моделирования эндогенной репарации [17].

Нейрокардиология – это новая развивающаяся специальность, которая занимается воздействием травмы сердца на мозг и воздействием травмы головного мозга на сердце. Повреждение сердечной мышцы, которое возникает при инсульте, может привести в тяжелых случаях к летальному исходу, развитию сердечной недостаточности, нейрогенным стрессовым кардиомиопатиям. Нейроны, астроциты, микроглия, а также нервные стволовые клетки выделяют МВ в нормальных и патологических условиях [26]. При наличии ишемического очага головного мозга резко возрастает уровень катехоламинов в крови, что приводит к кардиотоксичности, вызывает отек, фиброз, воспаление, а также увеличение объема зоны некроза очага. Основным источником МВ у пациентов, перенесших инсульт, являются сосудистые эндотелиальные клетки, а также тромбоциты, которые стимулируют высвобождение цитокина IL-51, индуирующего коронарный спазм и приводящий к острому коронарному синдрому у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом [18].

В ряде исследований было показано, что МВ вырабатываются как материнским организмом, так и плацентой, изменение концентрации этих микрочастиц может способствовать реализации преэклампсии, усиливая провоспалительные и прокоагулянтные состояния, свойственные процессу гестации. Кроме этого, влияет на вынашивание плода и реализацию генетических заболеваний [9, 10].

Проводились исследования на большой когорте молодых женщин (150 человек) при первичной недостаточности яичников, которая характеризуется аменореей, гипо- или эвгонадизма. У пациенток с такой патологией существует повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и бесплодия. Исследовалась кровь на тромбоцитарные микровезикулы, были получены результаты с повышением в крови МВ у пациенток с данным диагнозом в 2-3 раза. Был разработан регенеративный пластырь, который выделяет паракрин, в транспорте которого принимает участие микроРНК. Применение данного лечения на фоне повышенных МВ позволяет добиваться положительного клинического эффекта, с увеличением вынашивания и сохранения физического здоровья матери и плода [11].

Кроме того, в скрининговых исследованиях пациенток в возрасте 30–45 лет, без установленной гинекологической патологии, были выявлены повышенные концентрации в крови miR-205, CA125, HE4 и TCF21. При более детальном обследовании пациенток с повышенной концентрацией данных показателей был выявлен первичный онкологический процесс яичников, преимущественно на ранней стадии, позволяющий оказать в последующем качественную помощь пациенткам, с увеличением качества и продолжительности жизни [30].

Так, МВ тромбоцитов обладают более высокой специфичностью и прокоагулянтной активностью, чем сами тромбоциты, и следовательно, тромбоцитарные МВ усиливают гиперкоагуляцию и воспаление, запуск которых приводит к увеличению тромбоэмболическим процессов в организме [19, 20].

МВ регулируют многие биологические процессы, регулирующие восстановление тканей, включая ангиогенез, воспаление и реакцию на гипоксию. Существует около 50 циркулирующих типов МВ, с которыми связывают развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Эти виды обозначают как miR-1,



miR-16, miR-27b, miR-30d, miR-126, miR-133, miR-143, miR-145, miR-208 и семейство let-7161. Сообщалось, что после инсульта были выявлены МВ, отвечающие за ключевые функции сердца и сосудов, в том числе miR-23, miR-24, miR-29, miR-30, miR-103, miR-222.

Специфичный для эндотелиальных клеток miR-126 играет важную роль в поддержании целостности сосудов и регуляции ангиогенеза. Уровень циркулирующего miR-126 значительно снижается у пациентов с ишемическим инсультом по крайней мере до 24 недели. Дефицит miR-126 был тесно связан с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца и может быть связан с тяжелыми сердечными осложнениями, вызванными инсультом. При инфаркте миокарда циркулирующий miR-1 увеличивается, а miR-126 уменьшается пропорционально уровням концентрации cTnI в плазме. Кроме того, уровень циркулирующего miR-145 также значительно повышается в течение 24 часов после ишемии головного мозга, а уровень циркулирующего miR-145 положительно коррелирует с повышенным сывороточным фактором воспаления IL-6 [169]. miR-145 модулирует функцию эндотелиальных клеток в ангиогенезе и стабилизации сосудов. Сообщалось также об изменениях циркулирующего miR-145 у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда [19, 21].

#### **Заключение.**

Микровезикулы – это органоиды, которые секретируются всеми клетками, участвуя в различных физиологических процессах в организме. Известно, что при воспалении, гипоксии микровезикулы играют важную роль в инициации прокоагулянтной активности плазмы. До настоящего времени роль микровезикул изучалась в гинекологии и онкологии. В последние годы появились исследования, указывающие на то, что МВ влияют на развитие таких заболеваний, как атеросклероз и гипертония, ишемическая болезнь сердца. Повышенные концентрации МВ отмечались при остром коронарном синдроме, ишемическом инсульте, диабете, первичной и вторичной легочной гипертензии. Поэтому перспективным направлением в области кардиологии является изучение роли микровезикул в развитии ССО.

Зная о свойствах микровезикул, их концентрации в крови, можно проводить вторичную профилактику, таргетную терапию, уменьшая процесс глубины и качества воспаления.

Таким образом, микровезикулы могут рассматриваться как новый класс биомаркеров для диагностики различных заболеваний, платформой для доставки лекарств, а также определения осложнений, которые возникают при различных патологиях и во время назначенной лекарственной терапии.

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

Горбачева Н.С. – подбор материала, обзор литературы, написание статьи, обсуждение полученных результатов, редактирование статьи.

Веселовская Н.Г. – обсуждение полученных результатов и редактирование статьи.

Момот А.П. – обсуждение полученных результатов, редактирование статьи

Чумакова Г.А. – редактирование статьи.

Горбачева П.А. – подбор материала, обзор литературы, обсуждение результатов.

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

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

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

3.1.20 – Кардиология

#### **Список литературы:**

1. Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., и соавт. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены & Клетки.*: 2013; 8 (1): 6–11.

2. Мариуш З. Ратайчак, Янина Ратайчак Внеклеточные микровезикулы/экзосомы: открытие, недоверие, принятие и будущее?. Лейкемия: 2020; 34 (12): 3126–3135. DOI: 10.1038/s41375-020-01041-z. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929129; PMCID: PMC7685969.
3. Ståhl A.L., Johansson K., Mossberg M., et al. Экзосомы и микровезикулы в нормальной физиологии, патофизиологии и заболеваниях почек. *Pediatr Nephrol*: 2019; 34 (1): 11–30. DOI: 10.1007/s00467-017-3816-z. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181712; PMCID: PMC6244861.
4. Натесан С., Катария Дж. М., Дхама К., Бхардвадж Н., Сильвестр А. Противоопухолевый эффект белка вируса анемии кур VP3 (апоптин) при опухолях, вызванных вирусом саркомы Рауса у кур. *J Gen Virol*: 2016; 87 (10): 2933–2940. DOI: 10.1099/vir.0.82085-0. PMID: 16963752.
5. Ли И., Лю С., Чен С., с соавт. Влияние антитромбоцитарной терапии на частоту возникновения, прогноз и повторное кровотечение при внутримозговом кровоизлиянии. *CNS Neurosci Ther*. 2023 июнь; 29 (6): 1484–1496. DOI: 10.1111/cns.14175.
6. Stahl Philip D., Raposo G. Внеклеточные везикулы: экзосомы и микровезикулы, интеграторы гомеостаза. *Physiology (Bethesda)*: 2019; 34 (1): 169–177. DOI: 10.1152/physiol.00045.2018. PMID: 30968753.
7. Каллури Р., Лебла Валери С. Биология, функция и биомедицинское применение экзосом. *Наука*: 2020; 367 (6478). DOI: 10.1126/science aau6977. PMID: 32029601 PMCID: PMC7717626.
8. Узиэль О., Липштейн Л., Сарсор З., с соавт. Внеклеточные везикулы, выделяемые при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ), превращают эндотелиальные клетки в клетки, поддерживающие ХЛЛ и вырабатывающие IL-6. *Биопрепараты*. 2024. 21 июня. 12 (7): 1381. DOI: 10.3390/biomedicines12071381. PMID: 39061955; PMCID: PMC11273944.
9. Назаренко И. Внеклеточные везикулы: последние достижения в области технологий и перспективы жидкостной биопсии рака. *Последние результаты исследований рака*. 2020; 215: 319–344. DOI: 10.1007/978-3-030-26439-0\_17. PMID: 31605237.
10. Николаева М.Г., Терехина В.Ю., Кудинов А.В., Момот А.П. Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии. *Вестник Российской академии медицинских наук*: 2021;76 (32): 237–243.
11. Хемматзаде М., Шомали Н., Юсефзаде Й., с соавт. МикроРНК: малые молекулы, оказывающие большое влияние на преэклампсию. *J Cell Physiol*. 2020 апр.; 235 (4): 3235–3248. DOI: 10.1002/jcp.29286. PMID: 31595979.
12. Wang Y., Liu J., Ma J., с соавт. Экзосомальные кольцевые РНК: биогенез, эффект и применение при заболеваниях человека. *Cell Death & Disease*: 2020; 11: 32–43. PMID: 31277663 PMCID: PMC6610963 DOI: 10.1186/s12943-019-1041-z.
13. Хоу Пэй-Пэй, Ло Ли-Джуан, Чэнь Ханг-Цзы, с соавт. Экзосомальная PKM2 способствует развитию ГЦК, вызывая дифференциацию макрофагов и ремоделируя микроокружение опухоли. *Mol Cell*. 2020; 78 (6): 1192–1206.e10. PMID: 32470318 DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.004.
14. Menk Kerstin, Sivaloganathan Saganja, Blackmann Annalen, Bender Claudia. Микровезикулы в раке: малый размер, большой потенциал. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5373. PMID: 32731639 PMCID: PMC7432491 DOI: 10.3390/ijms21155373.
15. Шу Цзэюй, Тан Цзинь, Мяо Юйян, Чжан Цян. Роль микровезикул, содержащих микроРНК, в дисфункции эндотелия сосудов. *J Cell Mol Med*. 2019;23(12):7933-7945. PMID: 31576661 PMCID: PMC6850938 DOI: 10.1111/jcmm.14716.
16. Lv YingMei, Tan Jin, Miao Yuyang, et al. Роль микровезикул и их активных молекул в регуляции клеточной биологии. *J Cell Mol Med*. 2019; 23 (12): 7894–7904. PMID: 31559684 PMCID: PMC6850934 DOI: 10.1111/jcmm.14667.
17. Краус Линдсей, Мохсин Садия. Роль микровезикул, полученных из стволовых клеток, в сердечно-сосудистых заболеваниях. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 76 (6): 650–657. PMID: 33105323 PMCID: PMC7722078 DOI: 10.1097/FJC.0000000000000920.
18. Сантосо М.Р., Икеда Г., Тада Ю., с соавт. Экзосомы из кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, способствуют аутофагии для



- восстановления миокарда. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 17; 9 (6): e014345. DOI: 10.1161/JAHA.119.014345. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32131688; PMCID: PMC7335524.
19. Чен С., Гу Дж., Чжан С. Связь между мозгом и сердцем и воспалительная реакция: связь между инсультом и сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2024; 149 (4): 369–382. DOI:10.1159/000538409.
20. Meldolesi Jасоро. Экзосомы и эктосомы в межклеточной коммуникации. *Curr Biol.* 2018; 28 (8): 435–444. PMID: 29689228 DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.059.
21. Ализадехасл А., Алави М.С., Алави М.С., Рухбахш А. TRPA1 как многообещающая мишень при ишемии/реперфузии: всесторонний обзор. *Иранский журнал фундаментальных медицинских наук.* 2024; 27 (3): 270–278. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.74590.16198.
22. Пантелеев М.А, Абаева А.А, Нечипуренко Д.Ю, с соавт. Физиология и патология внеклеточных везикул. *Онкогематология.*: 2017; 12 (1): 62–70.
23. Маркова К.Л, Коган И.Ю., Шевелева А.Р., с соавт. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения. *Вестник РАМН:* 2018; 73 (6): 378–387.
24. Момот А.П., Царегордцева Н.О., Федоров Д.В., с соавт. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала. *Сибирский медицинский журнал.* 2020; 40 (2): 4–14.
25. Ма С.Р., Ся Х.Ф., Гонг П., с соавт. Внеклеточные везикулы, полученные из эритроцитов: обзор текущих исследований, проблем и возможностей. *Биомедицина.* 2023. 16 октября. 11 (10): 2798. DOI: 10.3390/biomedicines11102798.
26. Шевелева О.Н., Домарацкая Е.И., Паюшина О.В. Внеклеточные везикулы и перспективы их использования для регенерации тканей. *Биологические мембраны.* 2019; 36 (1): 3–14. DOI: 10.1134/S0233475518050109.
27. Ким И.К., Сонг Б.В., Лим С., с соавт. Роль микроРНК эпикардальной жировой ткани в регуляции сердечно-сосудистых заболеваний: обзорная статья. *Биология (Базель).* 2023, DOI: 10.3390/biology12040498.
28. Валенте-Акоста Б., Флорес-Гарсия М., Гонсалес-Сарате Г., с соавт. Фибринолитическая активность циркулирующих микровезикул связана с прогрессированием рака молочной железы. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 250 (2): 121–128. PMID: 32115494. DOI: 10.1620/tjem.250.121.
29. Ли Х., У Y., Джин Y. Экзосомальные LncRNA и CircRNA при раке легких: новые регуляторы и потенциальные терапевтические мишени. *Noncoding RNA Res.* 2024; 9 (4): 1069–1079. PMID: 39022675; PMCID: PMC11254510. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.06.010.
30. Zhu Z., Chen Z., Wang M., et al. Обнаружение плазменной экзосомальной miRNA-205 в качестве биомаркера для ранней диагностики и вспомогательного индикатора стадирования рака яичников. *J Ovarian Res.* 2022; 15 (1): 27. PMID: 35183243; PMCID: PMC8858566. DOI: 10.1186/s13048-022-00961-x.
31. Pimenta R, Malulf FC, Romão P, Caetano GVB, da Silva KS, Ghazarian V и др. Оценка семейства AR, AR-V7 и p160 как биомаркеров рака простаты: понимание клинического значения и прогрессирования заболевания. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024; 150 (2): 70. PMID: 38305916; PMCID: PMC10837222. DOI: 10.1007/s00432-023-05598-x.
32. Liu Z.Z., Jose P.A., Yang J., Zeng C. Важность внеклеточных везикул при гипертонии. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021; 246 (3): 342–353. DOI: 10.1177/1535370220974600.
33. Хабиби А., Зарей-Бехджани З., Фаламарзи К., с соавт. Внеклеточные везикулы как новый горизонт в диагностике и лечении воспалительных заболеваний глаз: описательный обзор литературы. *Front Immunol.* 2023; 14: 1097456. PMID: 36969177; PMCID: PMC10033955. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097456.
34. Siegel P.M., Schmich J., Barinov G., с соавт. Микровезикулы кардиомиоцитов: провоспалительные медиаторы после ишемии миокарда? *J Thromb Thrombolysis.* 2020 октябрь; 50 (3): 533–542. DOI: 10.1007/s11239-020-02156-x.
35. Poisson J., Tanguy M., Davy H., с соавт. Микровезикулы, полученные из эритроцитов, вызывают артериальные спазмы при миелопролиферативном новообразовании JAK2V617F. *J Clin Invest.*

2020 1 мая; 130 (5): 2630–2643. DOI: 10.1172/JCI124566.

36. Soh R.Y., Low T.T., Sia C.H., с соавт. Ишемия без обструкции коронарных артерий: обзор с акцентом на азиатскую популяцию. *Singapore Med J.* 2024 1 июля; 65 (7): 380–388. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-116. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38973187; PMCID: PMC11321541.
37. Киселева А.В., Сотникова Е.А., Куценко В.А., с соавт. Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии. 2024; 23 (10): 4190. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4190.
38. Дель Кампо К.В., Лиану Н.Й., Гунадаса-Ролинг М., с соавт. Регенеративный потенциал внеклеточных везикул, полученных из эпикарда, опосредован передачей консервативной микроРНК. *Cardiovasc Res.* 2022, 29 января; 118 (2): 597-611. DOI: 10.1093/cvr/cvab054. PMID: 33599250; PMCID: PMC8803084.
39. Safira A., Tjahjadi A.K., Adytia G.J., с соавт. Раскрытие перипартумной кардиомиопатии: этиология, диагностика и терапевтические идеи. *Curr Probl Cardiol.* 2024 май; 49 (5): 102474. DOI: 10.1016/j.cprcardiol.2024.102474.
40. Koziol K.J., Aronow W.S. Перипартальная кардиомиопатия: современное понимание патофизиологии, диагностического обследования, лечения и результатов. *Curr Probl Cardiol.* 2023 авг.; 48 (8): 101716. DOI: 10.1016/j.cprcardiol.2023.101716.
41. El-Khsosy A., Mohamed M.A., Khaled A., et al. EVs предсказывают исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Tissue Cell.* 2022 авг; 77:101857. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101857.

## References:

1. Gomzikova M.O., Gajfullina R.F., Mustafin I.G., et.al. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in the pathogenesis of diseases. *Genes & Cells:* 2022
2. Mariusz Z. Ratajczak, Janina Ratajczak Extracellular microvesicles/exosomes: discovery, disbelief, acceptance, and the future?. *Leukemia:* 2020; 34 (12): 3126–3135. DOI: 10.1038/s41375-020-01041-z.
3. Ståhl A.L., Johansson K., Mossberg M., et.al. Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases. *Pediatr Nephrol:* 2019; 34 (1): 11–30. DOI: 10.1007/s00467-017-3816-z.
4. Natesan S., Kataria J.M, Dhama K., et.al. Anti-neoplastic effect of chicken anemia virus VP3 protein (apoptin) in Rous sarcoma virus-induced tumours in chicken. *J Gen Virol:* 2016; 87 (10): 2933–2940. DOI: 10.1099/vir.0.82085-0.
5. Li Y., Liu X., Chen S., et.al. Effect of antiplatelet therapy on the incidence, prognosis, and rebleeding of intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Jun; 29 (6): 1484–1496. DOI: 10.1111/cns.14175.
6. Stahl Philip D., Raposo G. Extracellular vesicles: Exosomes and Microvesicles, Integrators of homeostasis. *Physiology (Bethesda):* 2019; 34 (1): 169–177. DOI: 10.1152/physiol.00045.2018.
7. Kalluri R., Lebl Valerie S. Biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science:* 2020; 367 (6478): eaau 6977. DOI: 10.1126/science aau6977.
8. Signorini L.F., Shimony S., Raanani P., et.al. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)-Derived Extracellular Vesicles Educate Endothelial Cells to Become IL-6-Producing, CLL-Supportive Cells. *Biomedicines.* 2024 Jun 21; 12 (7): 1381. DOI: 10.3390/biomedicines12071381.
9. Nazarenko I. Extracellular Vesicles: Recent Developments in Technology and Perspectives for Cancer Liquid Biopsy. *Recent Results Cancer Res.* 2020; 215: 319–344. : DOI:0.1007/978-3-030-26439-0\_17.
10. Nikolaeva M.G., Terehina V.Ju., Kudinov A.V., et.al. The role of extracellular vesicles of various origins in the development of preeclampsia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.:* 2021; 76 (32): 237–243.
11. Hemmatzadeh M., Shomali N., Yousefzadeh Y., et al. MicroRNAs: Small molecules with a large impact on pre-eclampsia. *J Cell Physiol.* 2020 Apr; 235 (4): 3235–3248. DOI: 10.1002/jcp.29286.
12. Wang Y., Liu J., Ma J., et al. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases. *Cell Death & Disease:* 2020; 11: 32–43. PMID: 31277663 PMCID: PMC6610963 DOI: 10.1186/s12943-019-1041-z

13. Hou Pei-Pei, Luo Li-Juan, Chen Hang-Zi, et al. Ectosomal PKM2 Promotes HCC by Inducing Macrophage Differentiation and Remodeling the Tumor Microenvironment. *Mol Cell*. 2020; 78 (6): 1192–1206.e10. PMID: 32470318 DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.004
14. Menk Kerstin, Sivaloganathan Saganja, Blackmann Annalen, Bender Claudia. Microvesicles in Cancer: Small Size, Large Potential. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5373. PMID: 32731639 PMCID: PMC7432491 DOI: 10.3390/ijms21155373
15. Shu Zeyu, Tan Jin, Miao Yuyang, et.al. The role of microvesicles containing microRNAs in vascular endothelial dysfunction. *J Cell Mol Med*. 2019; 23 (12): 7933–7945. PMID: 31576661 PMCID: PMC6850938 DOI: 10.1111/jcmm.14716
16. Lv YingMei, Tan Jin, Miao Yuyang, et.al. The role of microvesicles and its active molecules in regulating cellular biology. *J Cell Mol Med*. 2019; 23 (12): 7894–7904. PMID: 31559684 PMCID: PMC6850934 DOI: 10.1111/jcmm.14667
17. Kraus Lindsay, Mohsin Sadia. Role of Stem Cell-Derived Microvesicles in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 76 (6): 650–657. PMID: 33105323 PMCID: PMC7722078 DOI: 10.1097/FJC.0000000000000920
18. Shukla P., Wu J.C., Wakatsuki S., et.al. Exosomes From Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Promote Autophagy for Myocardial Repair. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 17; 9 (6): e014345. DOI: 10.1161/JAHA.119.014345.
19. Chen X., Gu J., Zhang X. Brain-Heart Axis and the Inflammatory Response: Connecting Stroke and Cardiac Dysfunction. *Cardiology*. 2024; 149 (4): 369–382. DOI: 10.1159/000538409.
20. Meldolesi Jacopo. Exosomes and Ectosomes in Intercellular Communication. *Curr Biol*. 2018; 28 (8): 435–444. PMID: 29689228 DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.059
21. Alizadehasl A., Alavi M.S., Alavi M.S., et.al. TRPA1 as a promising target in ischemia/reperfusion: A comprehensive review. *Iran J Basic Med Sci*. 2024; 27 (3): 270–278. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.74590.16198.
22. Panteleev M.A., Abaeva A.A., Nechipurenko D.Yu., et al. A.M. Physiology and pathology of extracellular vesicles. *Oncogematology*.: 2017; 12 (1): 62–70.
23. Markova K.L., Kogan I.Yu., Sheveleva A.R., et al. Microvesicles of leukocyte origin. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*: 2018; 73 (6): 378–387.
24. Momot A.P., Tsaregordtseva N.O., Fedorov D.V., et al, Platelet microvesicles and their role in ensuring hemostatic potential. *Siberian Medical Journal*: 2020; 40 (2): 4–14.
25. Ma SR, Xia HF, Gong P, et al.. Red Blood Cell-Derived Extracellular Vesicles: An Overview of Current Research Progress, Challenges, and Opportunities. *Biomedicines*. 2023 Oct 16; 11 (10): 2798. DOI: 10.3390/biomedicines11102798.
26. Sheveleva O.N., Domaratskaya E.I., Payushina O.V. Extracellular vesicles and prospects for their use for tissue regeneration. *Biological membranes*. 2019; 36 (1): 3–14. DOI: 10.1134/S0233475518050109
27. Kim I.K., Song B.W., Lim S., et.al. The Role of Epicardial Adipose Tissue-Derived MicroRNAs in the Regulation of Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Biology (Basel)*. 2023 Mar 25; 12 (4): 498. DOI: 10.3390/biology12040498.
28. Valente-Acosta B, Flores-García M, González-Zárate, et al. Fibrinolytic Activity of Circulating Microvesicles Is Associated with Progression of Breast Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2020; 250 (2): 121–128. PMID: 32115494. DOI: 10.1620/tjem.250.121.
29. Li X., Wu Y., Jin Y. Exosomal LncRNAs and CircRNAs in lung cancer: Emerging regulators and potential therapeutic targets. *Noncoding RNA Res*. 2024; 9 (4): 1069–1079. PMID: 39022675; PMCID: PMC11254510. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.06.010.
30. Zhu Z., Chen Z., Wang M., et al. Detection of plasma exosomal miRNA-205 as a biomarker for early diagnosis and an adjuvant indicator of ovarian cancer staging. *J Ovarian Res*. 2022; 15 (1): 27. PMID: 35183243; PMCID: PMC8858566. DOI: 10.1186/s13048-022-00961-x.
31. Pimenta R., Malulf F.C., Romão P., et al. Evaluation of AR, AR-V7, and p160 family as biomarkers for prostate cancer: insights into the clinical significance and disease progression. *J Cancer Res Clin Oncol*.

- 2024; 150 (2): 70. PMID: 38305916; PMCID: PMC10837222. DOI: 10.1007/s00432-023-05598-x.
32. Liu Z.Z., Jose P.A., Yang J., et.al. Importance of extracellular vesicles in hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021; 246 (3): 342–353. DOI: 10.1177/1535370220974600.
  33. Habibi A., Zarei-Behjani Z., Falamarzi K., et al. Extracellular vesicles as a new horizon in the diagnosis and treatment of inflammatory eye diseases: A narrative review of the literature. *Front Immunol*. 2023; 14: 1097456. PMID: 36969177; PMCID: PMC10033955. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097456.
  34. Siegel P.M., Schmich J., Barinov G., et al. Cardiomyocyte microvesicles: proinflammatory mediators after myocardial ischemia? *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct; 50 (3): 533–542. doi: 10.1007/s11239-020-02156-x. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):981. DOI: 10.1007/s11239-021-02563-8.
  35. Poisson J., Tanguy M., Davy H., et al. Erythrocyte-derived microvesicles induce arterial spasms in JAK2V617F myeloproliferative neoplasm. *J Clin Invest*. 2020 May 1; 130 (5): 2630–2643. DOI: 10.1172/JCI124566.
  36. Soh R.Y., Low T.T., Sia C.H., et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries: a review with focus on the Asian population. *Singapore Med J*. 2024 Jul 1; 65 (7): 380–388. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-116.
  37. Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kutsenko V. A. et al. Circulating microRNAs and the development of collateral circulation in chronic coronary artery occlusion. 2024; 23 (10): 4190. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4190.
  38. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 5; 17 (1): 63. DOI: 10.3390/ijms17010063.
  39. Safira A., Tjahjadi A.K., Adytia G.J., et.al. Peripartum cardiomyopathy unveiled: Etiology, diagnosis, and therapeutic insights. *Curr Probl Cardiol*. 2024 May; 49 (5): 102474. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102474.
  40. Koziol K.J., Aronow W.S. Peripartum Cardiomyopathy: Current Understanding of Pathophysiology, Diagnostic Workup, Management, and Outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Aug; 48 (8): 101716. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101716.
  41. El-Khsosy A., Mohamed M.A., Khaled A., et.al. EVs predict the outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Tissue Cell*. 2022 Aug; 77: 101857. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101857.

### *Информация об авторах:*

1. **Горбачева Наталья Сергеевна**, заведующая отделением кардиологии краевой клинической больницы скорой медицинской помощи № 2, г. Барнаул, e-mail: [Natalya-gorbacheva-1974@mail.ru](mailto:Natalya-gorbacheva-1974@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-0188-3234.
2. **Веселовская Надежда Григорьевна**, д.м.н., профессор, кафедры кардиологии и сердечно сосудистой хирургии, e-mail: [nadezhda100@rambler.ru](mailto:nadezhda100@rambler.ru), ORCID ID: 0000-0001-8654-7020.
3. **Момот Андрей Павлович**, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр», e-mail: [kbb-gemostasis@mail.ru](mailto:kbb-gemostasis@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-8953-3759.
4. **Чумакова Галина Александровна**, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, e-mail: [g.a.chumakova@mail.ru](mailto:g.a.chumakova@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-4725-318X.
5. **Горбачева Полина Александровна**, студент V курса лечебного факультета, e-mail: [polina\\_gorbacheva\\_2002@mail.ru](mailto:polina_gorbacheva_2002@mail.ru).

### *Author information:*

1. **Gorbacheva N.S.**, Head of the Cardiology Department of the Regional Clinical Emergency Hospital №2, Barnaul, Russia, e-mail: [Natalya-gorbacheva-1974@mail.ru](mailto:Natalya-gorbacheva-1974@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-0188-3234.
2. **Veselovskaya N.G.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular surgery, e-mail: [nadezhda100@rambler.ru](mailto:nadezhda100@rambler.ru), ORCID ID: 0000-0001-8654-7020.

3. **Momot A.P.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Altai branch of the Federal State Budgetary Institution "Hematology Research Center" e-mail: [kkb-gemostasis@mail.ru](mailto:kkb-gemostasis@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-8953-3759.
4. **Chumakova G.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice with the course of additional professional education, e-mail: [g.a.chumakova@mail.ru](mailto:g.a.chumakova@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-4725-318X.
5. **Gorbacheva P.A.**, fifth year student of the Medical Faculty, e-mail: [polina\\_gorbacheva\\_2002@mail.ru](mailto:polina_gorbacheva_2002@mail.ru).

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_154

УДК:616.12-008.46-076:616.379-008.64-08

Друк И.В., Сафронова С.С., Кореннова О.Ю., Канунникова О.И., Казаченко А.С.

**БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12;*<sup>2</sup>*БУЗОО «Городской клинический кардиологический диспансер», 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41*

**Резюме.** Основной причиной повышенной смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является сердечная недостаточность (СН). СН приводит к увеличению числа госпитализаций, ухудшению качества жизни и прогноза. Поскольку заболеваемость СН при СД2 постоянно увеличивается, возрос интерес к оптимальным диагностическим и прогностическим алгоритмам с использованием панели циркулирующих биомаркеров для обеспечения своевременной диагностики, улучшения лечения заболевания и прогноза пациентов. Так как число новых биомаркеров СН быстро растет, в этом обзоре изложены наиболее перспективные и доступные биомаркеры, связанные с фиброзом, – ключевым патофизиологическим механизмом СН, описана их полезность для диагностики, стратификации риска и скрининга СН при СД2, а также существующие ограничения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечная недостаточность, биомаркеры, sST2, галектин-3, ростовой фактор дифференцировки-15, P1CP

Druk I.V., Safronova S.S., Korennova O.Y., Kanunnikova O.I., Kazachenko A. S.,

**BIOMARKERS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CLINICAL COMPARISONS AND IMPACT OF HYPOGLYCEMIC THERAPY***Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenin St., Omsk, Russia, 644099;**City Clinical Cardiological Dispensary, 41 Lermontov St., Omsk, Russia, 644024*

**Resume.** The main cause of increased mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is heart failure (HF). HF leads to an increase in the number of hospitalizations, a deterioration in the quality of life and prognosis. As the incidence of HF in DM2 is constantly increasing, there is increased interest in optimal diagnostic and prognostic algorithms using a panel of circulating biomarkers to ensure timely diagnosis, improve disease treatment and patient prognosis. As the number of new HF biomarkers is growing rapidly, this review outlines the most promising and accessible biomarkers associated with fibrosis, a key pathophysiological mechanism of HF, and describes their usefulness for the diagnosis, risk stratification, and screening of HF in DM2, as well as existing limitations.

**Keywords:** diabetes mellitus, heart failure, biomarkers, sST2, galectin-3, growth differentiation factor-15, P1CP

**Введение.**

Континуум сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) начинается с факторов риска, прогрессирует до васкулопатии и дисфункции миокарда и, в итоге, завершается сердечно-сосудистой смертью [1–3]. Сахарный диабет (СД) является ведущим фактором сердечно-сосудистого риска, который утяжеляет течение каждого этапа континуума ССЗ [1, 3, 4]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и резистентность к инсулину усугубляют системное воспаление, лежащее в основе нарушений сосудистого гомеостаза, через множество прямых и опосредованных влияний, реализующихся в развитии микрососудистого повреждения сердца и одновременно в прогрессировании атеросклеротической макроvasкулопатии. Диабетическая микроангиопатия, утрата метаболической пластичности миокарда ведут к

формированию диабетической кардиомиопатии (ДиаКМП), атриопатии с повышением риска развития фибрилляции предсердий и других нарушений сердечного ритма, микрососудистой формы ишемической болезни сердца (ИБС) [2-4]. Диабетическая дислипидемия, характеризующаяся повышенным уровнем атерогенных триглицерид-содержащих фракций липопротеинов, дисфункцией липопротеинов высокой плотности, способствует прогрессированию атеросклероза [2, 5].

Согласно данным Федерального регистра СД за период 2010–2022 гг., основной причиной смерти пациентов с СД2 остаются болезни системы кровообращения, среди которых первое место занимает хроническая сердечная недостаточность (СН), достигшая 24,2% [6]. СН часто проявляется как первое сердечно-сосудистое событие у пациентов с СД2 [2, 7]. В целом, сосуществование СД2 и СН встречается до 40% случаев и связано с более высоким риском госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности [2, 8]. Раннее выявление СН у пациентов с СД2 чрезвычайно важно, так как первые симптомы и клинические проявления неспецифичны, что ведет к несвоевременной диагностике, ухудшает прогноз. На сегодняшний день более 50% всех пациентов с СН имеют сохранную фракцию выброса (СНсФВ), и поскольку заболеваемость СНсФВ постоянно растет, превосходя распространенность СН со сниженной ФВ (СНнФВ), а показатели долгосрочной смертности и повторной госпитализации аналогичны, возрос интерес к выявлению и прогнозированию СН, в том числе с использованием панели биомаркеров. Преимуществом этого подхода служит возможность диагностики на раннем этапе развития заболевания, до появления тяжелой клинической симптоматики, необратимых структурных изменений сердца.

**Натрийуретические пептиды (НУП).** Определение концентрации НУП в плазме крови является наиболее широко используемым лабораторным тестом для первичной диагностики СН [9]. НУП имеют ценное прогностическое значение в отношении острой и хронической СН [10, 11], однако у бессимптомных пациентов из-за низкой специфичности и чувствительности НУП следует использовать в сочетании с другими тестами [12]. Циркулирующие уровни N-концевого фрагмента натрийуретического про-пептида (NT-proBNP) выше, чем уровни BNP, что объясняется более длительным периодом полураспада ( $T_{1/2}$  1-2 часа). В связи с этим, определение NT-proBNP имеет большую диагностическую ценность [10, 12–14].

Данные эпидемиологических исследований демонстрируют различные клинические состояния, влияющие на концентрацию НУП независимо от наличия СН. Особого внимания заслуживает оценка значимости НУП у пациентов с ожирением, так как это доминирующий фенотип пациентов с СД2. Установлено, что концентрация НУП снижена у людей с ожирением как с СН, так и без нее, соответственно, при избыточной массе тела/ожирении пороговые значения НУП, используемые для диагностики СН, не могут быть применимы. В частности, показано, что на каждую единицу индекса массы тела BNP снижается на 9 пг/мл [10, 15]. Следовательно, у пациентов с СД и избыточной массой тела/ожирением необходимо использовать более низкие пороговые значения (на ~50% ниже) и учитывать вероятность значительного повышения уровня НУП у пациентов после снижения массы тела [12]. Следует отметить, что повышение уровня BNP и NT-proBNP у больных СД2 при отсутствии симптомов ИБС, АГ или СН может быть связано с развитием ДиаКМП и может регистрироваться на субклинической стадии ДиаКМП. Отметим, что использование НУП с целью скрининга ДиаКМП остается по-прежнему малоизученным вопросом [16]. В целом, можно заключить, что НУП обладают высокой прогностической ценностью в отношении дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и СН при ДиаКМП, положительно коррелируют с резистентностью к инсулину у лиц с предиабетом, могут выступать предикторами впервые возникшей ИБС и главных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, микро- и макрососудистых осложнений СД. Дополнительно BNP может рассматриваться как независимый прогностический фактор неблагоприятных исходов при ДиаКМП [17]. В недавно опубликованном подгрупповом анализе исследования ARISE-HF было подтверждено, что у пациентов с субклинической ДиаКМП повышенные концентрации NT-proBNP связаны с ухудшением состояния здоровья, снижением функциональных возможностей, но не со структурными нарушениями сердца [18]. НУП, как биомаркеры сердечной деятельности, являются перспективными показателями для оценки плейотропных эффектов сахароснижающих препаратов. На сегодняшний день клинические

исследования демонстрируют противоречивые результаты оценки НУП в динамике на фоне лечения ингибиторами натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2) у пациентов с СН и без СН (табл. 1).

Таблица 1

Влияние сахароснижающей терапии на биомаркеры фиброза у пациентов с СД2 (результаты клинических исследований)  
[19, 20, 21, 22]

Исследование	Препарат, группа пациентов	Результат
Tanaka A. и др., 2020	Канаглифлозин vs глимепирид, пациенты с СД2 и СН (n = 233), 24 недели наблюдения	NT-proBNP не изменился
Nassif ME и др., 2019	Дапаглифлозин vs плацебо; пациенты с СНнФВ (n=263; в том числе пациенты с СД2, n = 166), 12 недель наблюдения	Нет изменения NT-proBNP через 6 недель, снижение NT-proBNP на 20% через 12 недель
Køber L и др., 2020	Дапаглифлозин, пациенты с СНнФВ (n = 4744; в том числе пациенты с СД – 45%), 8 месяцев наблюдения	Снижение NT- proBNP
Ferrannini E и др., 2017	Эмпаглифлозин, пациенты с СД2 (n = 66), 4 недели наблюдения	NT-proBNP не изменился
Lambers H. J. и др., 2013	Дапаглифлозин vs плацебо vs гидрохлортиазид, пациенты с СД2 (n = 75), 12 недель наблюдения	NT-proBNP не изменился
Verma S и др., 2019	Эмпаглифлозин vs плацебо, пациенты с СД2 и ИБС (n = 97), 6 месяцев наблюдения	NT-proBNP не изменился
Januzzi JL Jr, и др., 2020	Канаглифлозин vs плацебо, пациенты с СД2 (n = 666), 104 недели наблюдения	Снижение NT-proBNP на 26,8%, снижение сTnI на 10% к 104 неделе; уровни sST2, Гал-3 не изменились к 104 неделе
Simeone P и др., 2022	Лираглутид, пациенты с ожирением, предиабетом или СД2 (n = 40; в том числе, пациенты с СД2 (n = 17)), здоровые лица (n = 13); до 15 мес наблюдения	Снижение уровней sST2 и сTnI. Уровень Гал-3 не изменился
Лебедев Д.А. и др., 2021	Дапаглифлозин, пациенты с СД2 и множественными факторами риска сердечно-сосудистых событий (n = 27), 6 месяцев наблюдения	Снижение концентрации PICP
Vaduganathan M и др., 2022	Канаглифлозин vs плацебо, пациенты СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском (n = 4330), 6 лет наблюдения	Снижение sST2 и сTnI. Канаглифлозин задерживает повышение сердечных тропонинов и sST2 по сравнению с плацебо до 6 лет

*Примечание – СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность, СНнФВ – СН с низкой фракцией выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца, NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического про-пептида, сTnI – сердечный тропонин I, sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2, Гал-3 – галектин-3, PICP – C-концевой пропептид проколлагена I типа.*

Установленные ограничения диагностических характеристик НУП обусловили необходимость поиска других показателей, в частности, биомаркеров фиброза, некоторые из которых действительно продемонстрировали обнадеживающие результаты. Фиброз миокарда, являясь одним из основных гистологических проявлений ДиаКМП, определяет повышенную жёсткость миокарда, диастолическую, а затем систолическую дисфункцию, что в конечном итоге приводит к развитию симптомов/признаков выраженной СН и повышает риск внезапной смерти. Маркеры миокардиального фиброза, такие как растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2), галектин-3 (Гал-3), ростовой фактор дифференцировки-15 (РФД-15), С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP) и др., в дополнении к прогностическим характеристикам НУП продемонстрировали важные преимущества для выявления ремоделирования сердца и дифференциации подтипов СН [23,24]. Роль каждого из этих биомаркеров в отношении СН имеет некоторые специфичные особенности, что и определяет



перспективы их сочетанного применения. Так, что РДФ-15, Гал-3 или sST2 могут идентифицировать пациентов с СНсФВ, но не могут отличить СНсФВ от СНнФВ. В свою очередь, НУП лучше дифференцирует СНнФВ от СНсФВ [12, 25]. sST2 и Гал-3 считаются, в основном, предикторами госпитализации и смерти пациентов с СН и дополняют НУП в оценке этих показателей (табл. 2) [12, 24, 25].

Таблица 2

## Клиническое значение определения некоторых сердечных биомаркеров [12]

	Диагностика СН	Прогнозирование исхода СН	Оценка терапии СН	Прогнозирование риска СН
BNP/NT-proBNP	++	++	+	++
сердечный тропонин Т/И	-	++	--	+
СРБ	--	+	+	-
sST2	--	+	-	-
РДФ-15	--	++	-	+
Галектин-3	--	+	-	+
микроРНК	--	+	+	+

Примечание – BNP – натрийуретический пептид В-типа; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа; СРБ – С-реактивный белок; sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2, РДФ-15 – фактор дифференцировки роста-15; микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота; ++ – полезно/рекомендовано, + – может быть полезно (доказательства отсутствуют или противоречивы), -- – бесполезно, - – может быть бесполезно (доказательства отсутствуют или противоречивы).

**Растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2).** Белок ST2 – это рецептор интерлейкина-33 (IL-33), цитокина, который относится к семейству IL-1. Растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2) играет роль рецептора-ловушки для IL-33, который подавляет воспалительную реакцию посредством пути IL-33/ST2/sST [26]. sST2 был включен в рекомендации Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению СН, как дополнительный компонент стратификации риска при СН [27]. Исследования показывают, что sST2 имеет меньшую ценность, чем NT-proBNP, в диагностике СН, однако может выступать информативным показателем в стратификации риска и оценки прогноза при СН в комбинации с NT-proBNP [27 – 30]. Установлено, что sST2 экспрессируется во многих тканях (т. е. не является кардиоспецифическим маркером), включая жировую, и является биомаркером, связанным с метаболическими нарушениями: уровень sST2 повышается при ожирении и снижается после бариатрической операции, а наиболее высокие уровни связаны с СД [31, 32]. В нескольких исследованиях в группах пациентов с СД2 sST2 продемонстрировал ассоциацию с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, общей смертностью, прогрессированием СД2 и развитием диабетических осложнений [33-37]. Исследований, ориентированных на различные стадии СН и посвященных изучению sST2 в группе пациентов с СД2 крайне мало (табл. 3).

Таблица 3

## Актуальные данные о клинической значимости определения sST2 при СД2 с СН или без нее [38, 39]

Исследование	Группа	Результат
Fousteris E и др., 2011	Пациенты с СД2 и ФВ ЛЖ > 50% (n = 98), в том числе без ДД ЛЖ (n = 48), с ДД ЛЖ (n = 50)	У пациентов с СД2 и ДД ЛЖ уровень выше, чем у пациентов с СД2 без ДД ЛЖ. Уровень HbA1c положительно и независимо коррелирует с уровнем sST2 вне зависимости от ДД ЛЖ.
Iyer NR др., 2024	Пациенты с СН (n = 315), в том числе пациенты с СД2 (n = 159)	У пациентов с СД2 sST2 (но не сTn, РДФ-15, Гал-3) – независимый фактор, связанный с основным исходом (время до первой госпитализации по поводу СН (независимо от предыдущих госпитализаций по поводу СН) или до смерти от любой причины). Прогностическая связь более сильная, чем у NT-proBNP.

Примечание – СД2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца, СН – сердечная недостаточность, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа, sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2, сTn – сердечные тропонины, РФД-15 – фактор дифференцировки роста-15, Гал-3 – галексин 3.

В целом, определение sST2 имеет очевидные перспективы применения в составе комплексной панели биомаркеров СН вне зависимости от наличия или отсутствия СД [12]. Кроме того, результаты проспективного 6-летнего исследования эффективности применения канаглифлозина в группе пациентов с СД2 и множественными факторами сердечно-сосудистого риска продемонстрировали значимое снижение уровня sST2 на фоне терапии, что требует дальнейшего уточнения клинической значимости sST2 в мониторинге эффективности проводимой терапии [21].

**Фактор дифференцировки роста-15 (РФД-15).** Учитывая представления о том, что при СН микрососудистая дисфункция опосредована провоспалительными цитокинами, биомаркер системного воспаления РФД-15 может быть многообещающим параметром в процедуре диагностики ранних стадий СН [40,41]. РФД-15, также известный как цитокин-1, ингибирующий макрофаги сыворотки, представляет собой белок, принадлежащий к надсемейству бета-трансформирующих факторов роста, и является маркером клеточного повреждения и воспаления. Точные функции РФД-15 до конца не установлены. В физиологическом состоянии концентрация биомаркера в плазме крови и большинстве тканей организма незначительна. Отмечено повышение уровня РФД-15 в доклинической стадии СН. РФД-15 рассматривается, как важный предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности, независимо от сократимости ЛЖ и концентраций NT-proBNP, а также как показатель ремоделирования ЛЖ и прогрессирования СН.

По данным российских исследователей, установлена связь РФД-15 с диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ и прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с бессимптомной ДД ЛЖ, с СНсФВ ЛЖ [42–45]. Зарубежные эпидемиологические исследования описывают положительную связь между РФД-15 с инсулинорезистентностью, развитием и прогрессированием СД2 и СН [46]. Учитывая современные представления о механизмах развития ДиаКМП, связь РФД-15 с СН может иметь особое значение при СД: повышенный уровень РФД-15 может отражать чувствительность к инсулину и, соответственно, терапевтический эффект некоторых противодиабетических препаратов [47–50]. Даже после корректировки на традиционные факторы риска СН, использование лекарственных препаратов, другие известные маркеры (сердечный тропонин и NT-proBNP), пациенты с СД и высоким уровнем РФД-15 имеют в 3 раза более высокий риск СН, чем люди без СД и с более низким уровнем РФД-15. У лиц с ожирением и нормальной ФВ ЛЖ РФД-15 показал лучшую корреляцию с ДД ЛЖ, чем NT-proBNP [51].

По результатам систематического обзора и мета-анализа 8 проспективных исследований (n = 19 354) Хие S. с соав. заключили, что повышенный уровень РФД-15 достоверно предсказывает развитие сердечно-сосудистых исходов, включая СН, у пациентов с СД2, но его прогностическая значимость в отношении смертности требует дальнейших исследований. Было показано, что увеличение показателя  $\log_2[\text{РФД-15}]$  на 1 стандартное отклонение связано с увеличением риска будущих сердечно-сосудистых событий на 12–21% и риска смертности от всех причин на 27–47% [52]. В этот мета-анализ были включены три проспективных мультицентровых исследования, оценивавшие влияние циркулирующего в крови РФД-15 на неблагоприятные исходы у пациентов с СН или ИБС, но в каждом из этих исследований пациенты с СД составляли меньшинство, и ни в одном из них не обобщались результаты влияния повышенного уровня РФД-15 на пациентов с СД [52]. РФД-15 является надёжным прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, смертности от всех причин без дополнительной пользы при диагностике СН, клиническое значение у

пациентов СД2 требует дальнейшего изучения [12].

**Галектин-3 (Гал-3).** Гал-3 содержится в сердце, мозге, лёгких, жировой ткани и кровеносных сосудах, в связи с этим первичные источники циркулирующего Гал-3 не всегда идентифицируются [53]. Гал-3 – это лектин, который связывается с  $\beta$ -галактозидом, считающимся ключевым связующим звеном между воспалением, фиброзом и неблагоприятным ремоделированием сердца при СН. Гал-3 выделяют как основной фактор в патофизиологии СН, благодаря его установленной роли в ремоделировании желудочков сердца [54, 55]. Гал-3 прямо или косвенно активирует фибробласты и способствует экспрессии других связанных с ним факторов, которые влияют на синтез коллагена в фибробластах. Гал-3 способствует фиброзу миокарда, взаимодействуя с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и опосредуя пути TGF- $\beta$  и Hippo. Гал-3 может участвовать в прогрессировании ДиаКМП посредством ряда различных механизмов. Гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, продуктов окислительного стресса и проапоптотических путей, в свою очередь, Гал-3 способствует окислительному стрессу и опосредует профибротические эффекты ангиотензина II и альдостерона [56]. В исследованиях продемонстрирована значительная положительная связь между циркулирующим Гал-3 и риском развития СН, прогнозом ранней повторной госпитализации по поводу СН и смертностью независимо от эхокардиографических показателей тяжести дисфункции сердца [12]. В настоящее время его рекомендуют использовать при прогнозировании течения и исхода СН, при мониторинге эффективности лечения [57].

Закономерно, уровень циркулирующего Гал-3 повышен при заболеваниях, характеризующихся системным низкоинтенсивным хроническим воспалением, включая ожирение, СД и его осложнения, что позволяет предположить, что Гал-3 тесно связан с этими заболеваниями, играя, в том числе, патогенетическую роль [58]. Li Y. с соавт. (2022), проанализировав результаты опубликованных работ, резюмирует, что уровень Гал-3 в сыворотке крови повышен у пациентов с СД, указывая на патогенетическую роль Гал-3 при СД2 и СД 1 типа [59]. Гал-3 может быть предиктором коронарного атеросклероза, неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий, диабетической нефропатии и синдрома диабетической стопы, может быть ключевой молекулой в патогенезе диабетической ретинопатии [59–61]. В целом, Гал-3 превосходит другие биологические маркеры устойчивостью к гемодинамическому стрессу, является ранним предвестником фиброза миокарда и ремоделирования желудочков. Исследования в различных группах пациентов указывают на корреляцию между повышенным уровнем Гал-3 и показателями диастолической функции ЛЖ [57]. У пациентов СД2 уровень Гал-3 коррелирует с массой ЛЖ, что указывает на потенциальную роль Гал-3 для раннего выявления структурных и функциональных изменений миокарда при ДиаКМП [59]. Результаты исследования Гал-3 в группе пациентов с СД2 представляются противоречивыми (табл. 4). Как показано, повышенный уровень Гал-3 полезен для диагностики и прогнозирования дисфункции ЛЖ и ДиаКМП на ранней стадии [55, 62]. Клиническое исследование, проведённое Seferovic J.P. и др. с участием 189 пациентов с СД2 и/или артериальной гипертензией (АГ), выявило положительную корреляцию между уровнем Гал-3, СД2 и АГ, а также положительную корреляцию с массой ЛЖ, что указывает на потенциальную роль Gal-3 в раннем выявлении структурных и функциональных изменений в миокарде [63]. Однако в другом исследовании у пациентов с СН и СД не было выявлено ассоциаций между уровнем Gal-3 в плазме крови и снижением систолического резерва ЛЖ [64].

Таблица 4

Клиническое значение Гал-3 при СД2 и СН [55, 58, 62, 64]

Исследование	Группа	Результат
Lebedev D.A. и др., 2021	Пациенты с СД2 (n = 72), период наблюдения – 3 года	Уровень Гал-3 был независимым прогностическим фактором развития СНсФВ
Lebedev DA и др., 2020	Пациенты с СД2 (n = 72), период наблюдения – 3 года	Концентрации Гал-3 были выше у пациентов с СД и СНсФВ, СНунФВ по сравнению с пациентами без СН
Flores-Ramírez R и др., 2017	Пациенты с СД2, бессимптомные, с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (n = 121), с СНсФВ (n = 76)	Гал-3 повышен при СНунФВ, ассоциирован с уменьшением глобального продольного стрейна ЛЖ

Holmager P. и др., 2017	Пациенты с СНнФВ, в том числе с СД2 (n = 60)	У пациентов с СД2 наблюдается более высокий уровень Гал-3 по сравнению с пациентами без СД. Однако снижение сократительного резерва ЛЖ у пациентов с СН и СД не оказывает независимого влияния на уровни Гал-3
-------------------------	--	--

Примечание – СД2 – сахарный диабет 2 типа, Гал-3 – галектин-3, СН – сердечная недостаточность, СНнФВ – СН со сниженной фракцией выброса, СНунФВ – СН с умеренно сниженной фракцией выброса, ДиаКМП – диабетическая кардиомиопатия

Гал-3, возможно, будет интересен как параметр мониторинга эффективности терапии СД2 и СН. Так, по данным Лебедева Д.А. с соавт., через 3 года наблюдения у пациентов с СД2, принимавших иНГЛТ2, с большой вероятностью развивалась СНсФВ, если уровень Gal-3 был выше 10 нг/мл [58]. Исследования в группе пациентов с СД2 и ДиаКМП представляются перспективными, в том числе и с той точки зрения, что Гал-3 может рассматриваться как терапевтическая мишень при СД. Потенциал Гал-3 как терапевтической мишени при ДиаКМП на сегодняшний день обозначен в небольших экспериментальных исследованиях. Уменьшение расширения желудочков, застоя крови и фиброза за счёт подавления экспрессии мРНК Гал-3 у мышей Mst1-TG, у которых моделируется ДиаКМП с высоким уровнем Гал-3 в сердце, действительно является многообещающим терапевтическим подходом [65]. Так же показано, что подавление экспрессии Гал-3 уменьшает дисфункцию миокарда у животных с ДиаКМП за счёт снижения инфильтрации макрофагов и высвобождения воспалительных цитокинов, вызванных гипергликемией через регуляторную сеть Гал-3/NF-κB p65 [66]. Однако в серии исследований в группе пациентов с СД2 на фоне сахароснижающей терапии иНГЛТ2 или агонистом рецепторов ГПП-1 не было продемонстрировано значимой динамики уровня Гал-3 (табл. 1).

**С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP).** СН является примером аномального накопления коллагена, которое патологически повышает жёсткость миокарда и ухудшает сократительные свойства сердца. Существует множество доказательств, что фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I (COL1) и III (COL3) типов над его деградацией, что приводит к накоплению COL1 и COL3 в миокарде. Сердечные фибробласты являются основными клетками сердца, вырабатывающими COL1 и COL3. Фибриллярный коллаген изначально синтезируется как проколлаген, который затем расщепляется специфическими протеиназами на карбоксильные (C)- и аминоконцевые (N)- пропептиды: N-концевые пропептиды COL1 и COL3 (PINP и PIIINP) и C-концевые пропептиды (PICP и PIIICP), которые выделяются в кровоток [67]. Повышенный уровень биомаркеров синтеза коллагена 1-го и 3-го типов (PICP, PINP, PIIINCP, PIIINP) в сыворотке крови и пониженный уровень биомаркера деградации COL1 в сыворотке крови связаны с отложением коллагена в миокарде и фиброзом. Иницирующим процессом, приводящим к гиперактивации фибробластов и трансдифференцировке сердечных фибробластов в миофибробласты, увеличению выработки ими COL1 и COL3, является повреждение. В дальнейшем процессы деградации замедляются и происходит аномальное отложение коллагена в миокарде. У пациентов с СД гиперактивация фибробластов с повышенной выработкой COL1 и COL3 запускается гипергликемией, что продемонстрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях [68]. Точные механизмы, лежащие в основе развития патологического фиброза миокарда при ДиаКМП, до конца не изучены, но считается, что это сложное взаимодействие различных факторов, включая, помимо гипергликемии, окислительный стресс, воспаление и изменения в метаболизме сердца [69]. Важно, что изменения в метаболизме COL1 и COL3, вероятно, происходят на ранних стадиях СН, ещё до клинических проявлений СН [67]. Пептиды, полученные из COL1 и COL3, как и вышеописанные маркеры фиброза, не являются строго специфичными для сердца, и изменения их уровня могут указывать на широкий спектр ССЗ, в том числе сопутствующей патологии [68]. Тем не менее, была обнаружена важная взаимосвязь между маркерами фиброза и гистологически подтвержденным накоплением коллагена в миокарде, тяжестью СН и прогнозом. Одним из четырех основных пептидов, которые в настоящее время представляют исследовательский интерес, является С-концевой пропептид

коллагена I типа (PICP) [67, 71]. PICP выступает в качестве индикатора синтеза COL1. Ранние исследования показали, что при СН происходит высвобождение проколлагена 1-го типа из сердца в кровоток, а также было доказано именно кардиальное происхождение PICP [67]. Были продемонстрированы ассоциации повышенного уровня PICP с гистологически подтвержденным фиброзом при гипертрофической кардиомиопатии, с наличием СНсФВ ЛЖ и СНнФВ ЛЖ в исходе АГ, с неблагоприятным прогнозом течения СН (смерть от любой причины или от СН, а также повторная госпитализация) [68]. В исследовании Lebedev D.A. с соавт. (2020) было выявлено повышение концентрации PICP у пациентов с СД2, независимо от наличия СН. Уровень PICP и соотношение PICP/P1NP были значительно выше в группе с СНсФВ по сравнению с группой с СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ), т. е. соотношение PICP/P1NP было смещено в сторону маркера более жесткого коллагена по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с СНунФВ [58]. В проспективном наблюдении в той же группе пациентов было показано снижение уровня PICP через 6 месяцев терапии дапаглифлозином [22].

**Заключение.** В настоящее время диагностика СН зависит от наличия симптомов и/или признаков СН, фракции выброса ЛЖ и объективных признаков структурных и/или функциональных нарушений сердца, а стандартные алгоритмы диагностики в первую очередь основаны на оценке показателей эхокардиографии и уровня NT-proBNP. Несовершенство такого подхода, отмеченное в многочисленных исследованиях как в общей популяции пациентов с ССЗ, так и в отдельных группах больных с коморбидной патологией (ожирение, СД, хроническая болезнь почек и пр.), ведет к поздней диагностике, нерациональным лечебно-профилактическим подходам и, в конечном итоге, сказывается на качестве жизни пациентов. Возможности выявления самых ранних субклинических стадий поражения сердца в реальной клинической практике крайне ограничены, но активно изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях. СН при СД2 по-прежнему остается предметом особого внимания. Патогенетические механизмы развития СН, характерные функциональные и патоморфологические изменения сердца рассматриваются с точки зрения поиска маркеров ранней диагностики и прогноза СН, эффективности проводимой сахароснижающей и СН-ориентированной терапии. Учитывая, что пациенты с СН и СД2 имеют худший прогноз, чем пациенты без СД, ранняя диагностика СН у пациентов с СД2 играет решающее значение в определении прогноза здоровья и жизни пациентов. Многие биомаркеры, включая обсужденные в статье маркеры фиброза, продемонстрировали свою диагностическую и прогностическую ценность, но их недостаточная специфичность, высокая стоимость и отсутствие стандартизированных методов измерения пока ограничивают их применение в клинической практике. Мультимаркерный подход, подразумевающий различные комбинации уже известных и новых биомаркеров, вероятно, будут представлять собой оптимальный вариант скринингового обследования групп риска. Другое не менее важное направление перспективных исследований – поиск показателей, имеющих клиническую значимость в мониторинге эффективности терапии. В этом контексте, изучение диагностической и прогностической значимости лабораторных показателей фиброза, антифибротических эффектов сахароснижающих препаратов является одним из наиболее актуальных направлений фундаментальных и прикладных исследований в области СД и СН.

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

Друк И.В. – 35% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Кореннова О.Ю. – 10% (сбор данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Канунникова О.И. – 10% (анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование).

Казаченко А.С. – 5% (техническое редактирование).

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

Работа выполнена без финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие научной специальности.** Статья соответствует научной специальности: 3.1.18 – Внутренние болезни.

**Список литературы:**

1. Park J.J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021 Mar; 45 (2): 146–157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.
2. Друк И.В., Нечаева Г.И. Сахарный диабет 2 типа для кардиологов. Под ред. М.Н. Мамедова. М.: МИА, 2017, 208 с.
3. Мамедов М.Н., Друк И.В., Кашталап В.В., и соавт. Предиабет: диагностика, лечение и профилактика. М.: Кардиопрогресс, 2024. 186 с. ISBN 978-5-6040456-2-6.
4. Мамедов М.Н., Друк И.В., Арабидзе Г.Г., Ахундова Х.Р. Макрососудистые и микрососудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Профилактическая медицина*. 2024; 27 (8): 94–100. doi:0.17116/profmed20242708194.
5. Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Константинов В.О. и соавт. Ведение пациентов с гипертриглицеридемией. Фокус на сахарный диабет. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12 (42.1): 6–44. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42S1-6-44.
6. 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.
7. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W. et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep; 22 (9): 1607–1618. doi: 10.1111/dom.14074.
8. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и соавт. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23 (3): 3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996.
9. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и соавт.. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
10. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep-Oct; 63 (5): 649–655. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
11. Oremek G.M., Passek K., Holzgreve F., et al. Die Biomarker BNP und NT proBNP The biomarkers BNP and NT-proBNP. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon*. 2023; 73 (2): 89–95. German. doi: 10.1007/s40664-022-00491-9.
12. Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018 Jun; 283 (6): 530–543. doi: 10.1111/joim.12756.
13. Lugnier C., Meyer A., Charloux A., et al. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med*. 2019; 8 (10): 1746. doi:10.3390/jcm8101746.
14. Oremek G.M., Passek K., Holzgreve F., et al. Die Biomarker BNP und NT proBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon*. 2023; 73 (2): 89–95. German. doi: 10.1007/s40664-022-00491-9.
15. Ullah W., Ahmad A., Sattar Y., et al. Importance of Basal Metabolic Index in the Diagnosis of Heart Failure With B-Type Natriuretic Peptide. *Cardiol Res*. 2019 Aug; 10 (4): 211–215. doi: 10.14740/cr898.
16. Chang P., Zhang X., Zhang J., et al. BNP protects against diabetic cardiomyopathy by promoting Opa1-mediated mitochondrial fusion via activating the PKG-STAT3 pathway. *Redox Biol*. 2023 Jun; 62:

102702. doi: 10.1016/j.redox.2023.102702
17. Ianoş R.D., Cozma A., Lucaci R.L., et al. Role of Circulating Biomarkers in Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2024, 23; 12 (9): 2153. doi: 10.3390/biomedicines12092153
  18. Gouda P., Liu Y., Butler J., et al. Relationship between NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and functional status in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Aug 2; 23 (1): 281. doi: 10.1186/s12933-024-02378-w
  19. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Insights from Biomarker Measurement in Heart Failure Patients. *Clin Chem*. 2021 Jan 8; 67 (1): 79–86. doi: 10.1093/clinchem/hvaa277.
  20. Simeone P., Tripaldi R., Michelsen A., et al. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Mar 11; 21 (1): 36. doi: 10.1186/s12933-022-01469-w.
  21. Vaduganathan M., Sattar N., Xu J., et al. Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 8; 79 (5): 432–444. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.027.
  22. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Влияние дапаглифлозина на маркеры фиброза и воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5 (4): 185–188. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188.
  23. Khan S., Rasool S.T. Current Use of Cardiac Biomarkers in Various Heart Conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21 (6): 980–993. doi: 10.2174/1871530320999200831171748.
  24. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020 Feb; 501: 120–130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
  25. Rabkin S.W., Tang J.K.K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021 Jul; 26 (4): 799–812. doi: 10.1007/s10741-020-09913-3.
  26. Altara R., Ghali R., Mallat Z., et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc. Res*. 2018; 114: 1578–1594. doi: 10.1093/cvr/cvy166.
  27. Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020; 60 (2): 111–121. doi:10.18087/cardio.2020.2.n816.
  28. Zhang T., Xu C., Zhao R., et al. Diagnostic value of sST2 in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; 8, article 697837 doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
  29. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020 Feb; 501: 120–130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
  30. Yu Song, Fuhai Li, Yamei Xu, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* (2020), 10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
  31. Demyanets S., Kaun C., Kaider A., et al. The pro-inflammatory marker soluble suppression of tumorigenicity-2 (ST2) is reduced especially in diabetic morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Feb 26; 19 (1): 26. doi: 10.1186/s12933-020-01001-y.
  32. Simeone P., Tripaldi R., Michelsen A., et al. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Mar 11; 21 (1): 36. doi: 10.1186/s12933-022-01469-w.
  33. Berezin A.E. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac biomarkers. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr; 13 (2): 995–1003. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.018.

34. Singh H., Khadanga S., Goel S.K., et al. Evaluation of interleukin-33 & sST2 levels in type-2 diabetic mellitus patients with or without metabolic syndrome. *Indian J Med Res.* 2023 May; 157 (5): 470–476. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1444\_19.
35. Li M., Duan L., Cai Y., et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (SST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 49. doi: 10.1186/s12933-021-01244-3.
36. Sabbatinelli J., Giuliani A., Bonfigli A.R., et al. Prognostic value of soluble ST2, high-sensitivity cardiac troponin, and NT-proBNP in type 2 diabetes: a 15-year retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Sep 10; 21 (1): 180. doi: 10.1186/s12933-022-01616-3.
37. Hammer F., Genser B., Dieplinger B., et al. Soluble suppression of tumorigenesis-2 is a strong predictor of all-cause, cardiovascular and infection-related mortality risk in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Clin Kidney J.* 2022 May 18; 15 (10): 1915–1923. doi: 10.1093/ckj/sfac142.
38. Fousteris E., Melidonis A., Panoutsopoulos G., et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 101. doi: 10.1186/1475-2840-10-101.
39. Iyer N.R., Chan S.P., Liew O.W., et al. ATTRaCT investigators. Global longitudinal strain and plasma biomarkers for prognosis in heart failure complicated by diabetes: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Mar 5; 24 (1): 141. doi: 10.1186/s12872-024-03810-5.
40. Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Asensio-Lopez M.C., et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 12; 73 (9): 1016–1025. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.054.
41. Kosum P., Siranart N., Mattanapojanat N., et al. GDF-15: a novel biomarker of heart failure predicts short-term and long-term heart-failure rehospitalization and short-term mortality in patients with acute heart failure syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Mar 12; 24 (1): 151. doi: 10.1186/s12872-024-03802-5.
42. Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А. и соавт. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2021; 61 (5): 59–64. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1449.
43. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у пациентов хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность.* 2013; 14 (6): 341–6. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
44. Сиволап В.Д., Земляний Я.В. Прогностическое значение уровней GDF 15 и NTproBNP и эхокардиографических показателей у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Запорожский медицинский журнал.* 2014; 3 (84): 13–17.
45. Гизатулина Т.П., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И. и соавт. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинко-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2020; 27 (3): 25–33. doi:10.35336/VA-2020-3-25-33.
46. Bradley J., Schelbert E.B., Bonnett L.J., et al. Growth differentiation factor-15 in patients with or at risk of heart failure but before first hospitalization. *Heart.* 2024 Jan 10; 110 (3): 195–201. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322857
47. Echouffo-Tcheugui J.B., Daya N., Ndumele C.E., et al. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetologia.* 2022 Jun; 65 (6): 955–963. doi: 10.1007/s00125-022-05678-6
48. Tsai V., Zhang H., Manandhar R et al. Treatment with the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 reduces the adiposity and corrects the metabolic dysfunction of mice with diet-induced obesity. *Int. J. Obes.* 2018; 42: 561–571. doi: 10.1038/ijo.2017.258.
49. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy



- balance. *Nature*. 2020; 578: 444–448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.
50. Gerstein H.C., Pare G., Hess S., et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin. *Diabetes Care*. 2017; 40: 280–283. doi: 10.2337/dc16-1682.
  51. Echouffo-Tcheugui J.B., Daya N., Ndumele C.E., et al. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetologia*. 2022 Jun; 65 (6): 955–963. doi: 10.1007/s00125-022-05678-6.
  52. Xie S., Li Q., Luk A.O.Y., et al. Major Adverse Cardiovascular Events and Mortality Prediction by Circulating GDF-15 in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Jul 4; 12 (7): 934. doi: 10.3390/biom12070934.
  53. Hara A., Niwa M., Kanayama T., et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020 Sep 4; 10 (9): 1277. doi: 10.3390/biom10091277
  54. Khadeja Bi A., Santhosh V., Sigamani K. Levels of Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022 Aug 23; 14 (8): e28310. doi: 10.7759/cureus.28310.
  55. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., et al. Association between markers of fibrosis and heart failure incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Res*. 2021; 2021: 9589185. doi: 10.1155/2021/9589185.
  56. Deng J., Yan F., Tian J., et al. Potential clinical biomarkers and perspectives in diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Mar 4; 15 (1): 35. doi: 10.1186/s13098-023-00998-y.
  57. Hao W.R., Cheng C.H., Liu J.C., et al. Understanding Galectin-3's Role in Diastolic Dysfunction: A Contemporary Perspective. *Life (Basel)*. 2024 Jul 20; 14 (7): 906. doi: 10.3390/life14070906.
  58. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res*. 2020 Nov 7; 2020: 6976153. doi: 10.1155/2020/6976153.
  59. Li Y., Li T., Zhou Z., et al. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun; 23 (3): 569–577. doi: 10.1007/s11154-021-09704-7.
  60. Sun Z., Wang Z., Li L., et al. RAGE/galectin-3 yields intraplaque calcification transformation via sortilin. *Acta Diabetol*. 2019; 56: 457–472. doi: 10.1007/s00592-018-1273-1.
  61. Tan K.C.B., Cheung C.L., Lee A.C.H., et al. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2019; 35: e3093. doi: 10.1002/dmrr.3093.
  62. Flores-Ramírez R., Azpiri-López J.R., González-González J.G., et al. Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with Gal-3 in patients with preserved ejection fraction. *Arch. Cardiol. Mex*. 2017; 87: 278–285. doi: 10.1016/j.acmx.2016.06.002.
  63. Seferovic J.P., Lalic N.M., Floridi F., et al. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52: 1499–1505. doi: 10.1515/ccbm-2014-0265.
  64. Holmager P., Egstrup M., Gustafsson I., et al. Galectin-3 and fibulin-1 in systolic heart failure-relation to glucose metabolism and left ventricular contractile reserve. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17: 22. doi: 10.1186/s12872-016-0437-6.
  65. Nguyen M.N., Ziemann M., Kiriazis H., et al. Galectin-3 deficiency ameliorates fibrosis and remodeling in dilated cardiomyopathy mice with enhanced Mst1 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 316: H45–H60. doi: 10.1152/ajpheart.00609.2018.
  66. Zhu N., Zhu L., Huang B., et al. Galectin-3 inhibition ameliorates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in mice. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 868372. doi: 10.3389/fcvm.2022.868372.
  67. Nikolov A., Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022 Mar 28; 12 (4): 297. doi: 10.3390/metabo12040297.
  68. Levick S.P., Widiapradja A. The diabetic cardiac fibroblast: mechanisms underlying phenotype and function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (3): p. 970. doi: 10.3390/ijms21030970.
  69. Pan K.L., Hsu Y.C., Chang S.T., et al. The Role of Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy: From

Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. *Int J Mol Sci.* 2023 May 11; 24 (10): 8604. doi: 10.3390/ijms24108604.

70. Raafs A.G., Verdonchot J.A.J., Henkens M.T.H.M., et al. The combination of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I blood levels and late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance provides additional prognostic information in idiopathic dilated cardiomyopathy – A multilevel assessment of myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23 (6): 933–944. doi: 10.1002/ehf.2201.
71. Пономарева О.В., Смирнова Е.А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2024.12.2: 303–316. doi:10.23888/HMJ2024122303-316.

## References:

1. Park J.J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2021 Mar;45(2):146-157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.
2. Друк ИВ, Нецаева ГИ. Type 2 diabetes mellitus for cardiologists. Ed. by MN Mamedov. Moscow: MIA, 2017, 208 p.
3. Mamedov M.N., Друк И.В., Кашталп В.В., et al. Prediabetes: diagnosis, treatment and prevention. Moscow: Cardioprogress, 2024. 186 p. ISBN 978-5-6040456-2-6.
4. Mamedov M.N., Друк И.В., Арабидзе Г.Г., et al. Macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Preventive Medicine.* 2024;27(8):94-100. doi.org:10.17116/profmed20242708194.
5. Arabidze G.G., Mamedov M.N., Konstantinov V.O., et al. Management of patients with hypertriglyceridemia. Focus on diabetes mellitus. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2024;12(42.1):6-44. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42S1-6-44.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010 - 2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104-123.
7. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W. et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.
8. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., et al. Comorbidity of patients with chronic non-communicable diseases in the practice of a general practitioner. *Eurasian Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23 (3): 3996. doi: 10.15829 / 1728-8800-2024-3996.
9. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russian journal of cardiology.* 2024; 29 (11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
10. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):649-655. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
11. Oremek G.M., Passek K., Holzgreve F., et al. Die Biomarker BNP und NT proBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon.* 2023;73(2):89-95. German. doi:10.1007/s40664-022-00491-9.
12. Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018 Jun;283(6):530-543. doi: 10.1111/joim.12756.
13. Lugnier C., Meyer A., Charloux A., et al. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med.* 2019;8(10):1746. doi:10.3390/jcm8101746.
14. Oremek G.M., Passek K., Holzgreve F., et al. Die Biomarker BNP und NT proBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon.* 2023;73(2):89-95. German. doi:10.1007/s40664-022-00491-9.
15. Ullah W., Ahmad A., Sattar Y., et al. Importance of Basal Metabolic Index in the Diagnosis of Heart Failure With B-Type Natriuretic Peptide. *Cardiol Res.* 2019 Aug;10(4):211-215. doi: 10.14740/cr898.

16. Chang P., Zhang X., Zhang J., et al. BNP protects against diabetic cardiomyopathy by promoting Opa1-mediated mitochondrial fusion via activating the PKG-STAT3 pathway. *Redox Biol.* 2023 Jun;62:102702. doi: 10.1016/j.redox.2023.102702.
17. Ianoş R.D., Cozma A., Lucaciu R.L., et al. Role of Circulating Biomarkers in Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2024, 23;12(9):2153. doi: 10.3390/biomedicines1209215.
18. Gouda P., Liu Y., Butler J., et al. Relationship between NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and functional status in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Aug 2;23(1):281. doi: 10.1186/s12933-024-02378-w.
19. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Insights from Biomarker Measurement in Heart Failure Patients. *Clin Chem.* 2021 Jan 8;67(1):79-86. doi: 10.1093/clinchem/hvaa277.
20. Simeone P., Tripaldi R., Michelsen A., et al. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 11;21(1):36. doi: 10.1186/s12933-022-01469-w.
21. Vaduganathan M., Sattar N., Xu J., et al. Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 8;79(5):432-444. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.027.
22. Lebedev D.A., Babenko A.Y. Effect of dapagliflozin on markers of fibrosis and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and very high risk of cardiovascular events. *RMJ. Medical Review.* 2021;5(4):185-188. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188.
23. Khan S., Rasool S.T. Current Use of Cardiac Biomarkers in Various Heart Conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(6):980-993. doi:10.2174/.
24. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb;501:120-130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
25. Rabkin S.W., Tang J.K.K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021 Jul;26(4):799-812. doi:10.1007/s10741-020-09913-3.
26. Altara R., Ghali R., Mallat Z., et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:1578–1594. doi:10.1093/cvr/cvy166.
27. Kamardinov D.Kh., Songurov R.N., Ioshina V.I., et al. Soluble ST2 – as a biomarker, risk stratification tool and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2020;60(2):111–121. doi:10.18087/cardio.2020.2.n816.
28. Zhang T., Xu C., Zhao R., et al. Diagnostic value of sST2 in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;8, article 697837 doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
29. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb;501:120-130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
30. Yu Song, Fuhai Li, Yamei Xu, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* (2020), 10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
31. Demyanets S., Kaun C., Kaider A., et al. The pro-inflammatory marker soluble suppression of tumorigenicity-2 (ST2) is reduced especially in diabetic morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Feb 26;19(1):26. doi: 10.1186/s12933-020-01001-y.
32. Simeone P., Tripaldi R., Michelsen A., et al. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 11;21(1):36. doi: 10.1186/s12933-022-01469-w.
33. Berezin A.E. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac

- biomarkers. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):995-1003. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.018.
34. Singh H., Khadanga S., Goel S.K., et al. Evaluation of interleukin-33 & sST2 levels in type-2 diabetic mellitus patients with or without metabolic syndrome. *Indian J Med Res*. 2023 May;157(5):470-476. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1444\_19.
  35. Li M., Duan L., Cai Y., et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (SST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:49. doi: 10.1186/s12933-021-01244-3.
  36. Sabbatinelli J., Giuliani A., Bonfigli A.R., et al. Prognostic value of soluble ST2, high-sensitivity cardiac troponin, and NT-proBNP in type 2 diabetes: a 15-year retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Sep 10;21(1):180. doi: 10.1186/s12933-022-01616-3.
  37. Hammer F., Genser B., Dieplinger B., et al. Soluble suppression of tumorigenesis-2 is a strong predictor of all-cause, cardiovascular and infection-related mortality risk in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Clin Kidney J*. 2022 May 18;15(10):1915-1923. doi: 10.1093/ckj/sfac142.
  38. Foustieris E., Melidonis A., Panoutsopoulos G., et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:101. doi:10.1186/1475-2840-10-101.
  39. Iyer N.R., Chan S.P., Liew O.W., et al. ATTRaCT investigators. Global longitudinal strain and plasma biomarkers for prognosis in heart failure complicated by diabetes: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Mar 5;24(1):141. doi: 10.1186/s12872-024-03810-5.
  40. Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Asensio-Lopez M.C., et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 12;73(9):1016-1025. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.054.
  41. Kosum P., Siranart N., Mattanapojanat N., et al. GDF-15: a novel biomarker of heart failure predicts short-term and long-term heart failure rehospitalization and short-term mortality in patients with acute heart failure syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Mar 12;24(1):151. doi: 10.1186/s12872-024-03802-5.
  42. Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A. et al. Associations of growth differentiation factor 15 with clinical features of chronic heart failure with intermediate and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction. *Cardiology*. 2021;61(5):59-64. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1449.
  43. Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure*. 2013; 14(6): 341-6. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
  44. Sivolap V.D., Zemlyaniy Ya.V. Prognostic value of GDF 15 and NTproBNP levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction who suffered myocardial infarction against the background of arterial hypertension. *Zaporizhzhya Medical Journal*. 2014;3(84):13–17.
  45. Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I. et al. Growth differentiation factor-15 as an integral marker of clinical and functional status of a patient with non-valvular atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2020;27(3):25-33. doi:10.35336/VA-2020-3-25-3.
  46. Bradley J., Schelbert E.B., Bonnett L.J., et al. Growth differentiation factor-15 in patients with or at risk of heart failure but before first hospitalization. *Heart*. 2024 Jan 10;110(3):195-201. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322857.
  47. Echouffo-Tcheugui J.B., Daya N., Ndumele C.E., et al. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetologia*. 2022 Jun;65(6):955-963. doi: 10.1007/s00125-022-05678-6.
  48. Tsai V., Zhang H., Manandhar R. et al. Treatment with the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 reduces the adiposity and corrects the metabolic dysfunction of mice with diet-induced obesity. *Int. J. Obes*. 2018;42:561–571. doi: 10.1038/ijo.2017.258.
  49. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020;578:444–448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.

50. Gerstein H.C., Pare G., Hess S., et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin. *Diabetes Care*. 2017;40:280–283. doi: 10.2337/dc16-1682.
51. Echouffo-Tcheugui J.B., Daya N., Ndumele C.E., et al. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetologia*. 2022 Jun;65(6):955-963. doi: 10.1007/s00125-022-05678-6.
52. Xie S., Li Q., Luk A.O.Y., et al. Major Adverse Cardiovascular Events and Mortality Prediction by Circulating GDF-15 in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Jul 4;12(7):934. doi: 10.3390/biom12070934.
53. Hara A., Niwa M., Kanayama T., et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020 Sep 4;10(9):1277. doi: 10.3390/biom10091277.
54. Khadeja Bi A., Santhosh V., Sigamani K. Levels of Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022 Aug 23;14(8):e28310. doi: 10.7759/cureus.28310.
55. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., et al. Association between markers of fibrosis and heart failure incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:9589185. doi: 10.1155/2021/9589185.
56. Deng J., Yan F., Tian J., et al. Potential clinical biomarkers and perspectives in diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Mar 4;15(1):35. doi: 10.1186/s13098-023-00998-y.
57. Hao W.R., Cheng C.H., Liu J.C., et al. Understanding Galectin-3's Role in Diastolic Dysfunction: A Contemporary Perspective. *Life (Basel)*. 2024 Jul 20;14(7):906. doi: 10.3390/life14070906.
58. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res*. 2020 Nov 7;2020:6976153. doi: 10.1155/2020/6976153.
59. Li Y., Li T., Zhou Z., et al. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun;23(3):569-577. doi: 10.1007/s11154-021-09704-7.
60. Sun Z., Wang Z., Li L., et al. RAGE/galectin-3 yields intraplaque calcification transformation via sortilin. *Acta Diabetol*. 2019;56:457–472. doi: 10.1007/s00592-018-1273-1.
61. Tan K.C.B., Cheung C.L., Lee A.C.H., et al. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2019;35:e3093. doi: 10.1002/dmrr.3093.
62. Flores-Ramírez R., Azpiri-López J.R., González-González J.G., et al. Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with Gal-3 in patients with preserved ejection fraction. *Arch. Cardiol. Mex*. 2017;87:278–285. doi: 10.1016/j.acmx.2016.06.002.
63. Seferovic J.P., Lalic N.M., Floridi F., et al. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1499–1505. doi: 10.1515/cclm-2014-0265.
64. Holmager P., Egstrup M., Gustafsson I., et al. Galectin-3 and fibulin-1 in systolic heart failure-relation to glucose metabolism and left ventricular contractile reserve. *BMC Cardiovasc. Discov*. 2017;17:22. doi:10.1186/s12872-016-0437-6.
65. Nguyen M.N., Ziemann M., Kiriazis H., et al. Galectin-3 deficiency ameliorates fibrosis and remodeling in dilated cardiomyopathy mice with enhanced Mst1 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316:H45–H60. doi: 10.1152/ajpheart.00609.2018.
66. Zhu N., Zhu L., Huang B., et al. Galectin-3 inhibition ameliorates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in mice. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:868372. doi: 10.3389/fcvm.2022.868372.
67. Nikolov A., Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022 Mar 28;12(4):297. doi: 10.3390/metabo12040297.
68. Levick S.P., Widiapradja A. The diabetic cardiac fibroblast: mechanisms underlying phenotype and function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):p. 970. doi: 10.3390/ijms21030970.
69. Pan K.L., Hsu Y.C., Chang S.T., et al. The Role of Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. *Int J Mol Sci*. 2023 May 11;24(10):8604. doi: 10.3390/ijms24108604.

70. Raafs A.G., Verdonschot J.A.J., Henkens M.T.H.M., et al. The combination of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I blood levels and late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance provides additional prognostic information in idiopathic dilated cardiomyopathy – A multilevel assessment of myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2021 Jun; 23 (6): 933–944. doi: 10.1002/ehf.2201.
71. Ponomareva O.V., Smirnova E.A. Modern view on the role of myocardial fibrosis and its biochemical markers in the diagnosis of chronic heart failure. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2024.12.2: 303–316. doi:10.23888/HMJ2024122303-316.

#### ***Сведения об авторах:***

1. **Друк Инна Викторовна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, e-mail: [drukinna@yandex.ru](mailto:drukinna@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0001-8317-7765.
2. **Сафронова Светлана Сергеевна**, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, e-mail: [safronova.sv77@gmail.com](mailto:safronova.sv77@gmail.com); ORCID ID: 0000-0001-5852-2782.
3. **Кореннова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, e-mail: [korennova@mail.ru](mailto:korennova@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8047-5521.
4. **Канунникова Олеся Игорьевна**, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, e-mail: [lesia.tch@yandex.ru](mailto:lesia.tch@yandex.ru); ORCID ID: 0009-0003-3721-4379.
5. **Казаченко Анна Сергеевна**, студентка 6 курса лечебного факультета, e-mail: [lzubri-a@mail.ru](mailto:lzubri-a@mail.ru).

#### ***Author information:***

1. **Druk I.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, e-mail: [drukinna@yandex.ru](mailto:drukinna@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0001-8317-7765.
2. **Safronova S.S.**, Assistant of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, e-mail: [safronova.sv77@gmail.com](mailto:safronova.sv77@gmail.com); ORCID ID: 0000-0001-5852-2782.
3. **Korennova O.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, e-mail: [korennova@mail.ru](mailto:korennova@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8047-5521.
4. **Kanunnikova O.I.**, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, e-mail: [lesia.tch@yandex.ru](mailto:lesia.tch@yandex.ru); ORCID ID: 0009-0003-3721-4379.
5. **Kazachenko A.S.**, 6th-year student of the Faculty of Medicine, e-mail: [lzubri-a@mail.ru](mailto:lzubri-a@mail.ru).

#### ***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

Захаров И.С., Глушаков Р.И., Панкратова В.С.

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ:  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6*

**Резюме.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее распространенных патологий, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. В статье представлен современный взгляд на проблему формирования СПЯ. Важную роль в патогенезе данного синдрома занимает инсулинорезистентность (ИР). Повышенная концентрация инсулина приводит к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего возникает гиперандрогения и ановуляция. Ряд исследований свидетельствуют о возникновении порочного круга между гиперандрогемией и гиперинсулинемией, которые усугубляют друг друга по реципрокным механизмам. Одним из звеньев патогенеза развития СПЯ может являться оксидативный стресс, ассоциирующийся с повреждением клеточных мембран, нарушением внутриклеточного проведения сигналов, приводя к метавоспалению и последующей инсулинорезистентности. Отдельного внимания заслуживают работы, демонстрирующие связь микробиоты кишечника с инсулинорезистентностью. Однако нет четкого понимания того, что является первичным – дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, который оказывает влияние на развитие СПЯ, либо напротив, СПЯ способствует возникновению дисбиоза кишечника. Понимание целостной картины механизма формирования СПЯ позволяет определить несколько векторов патогенетической терапии данной патологии, среди которых важное место занимает коррекция метавоспаления, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и нормализация баланса микробиоты кишечника. Представленный обзор демонстрирует обоснованность указанных терапевтических приоритетов.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, микробиота кишечника, метавоспаление

Zakharov I.S., Glushakov R.I., Pankratova V.S.

**INSULIN RESISTANCE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: THE CURRENT  
STATE OF THE PROBLEM**

*Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev st., Saint Petersburg, Russia, 194044*

**Abstract.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common pathologies found in women of reproductive age. The article presents a modern view on the problem of the development of PCOS. Insulin resistance (IR) plays an important role in the pathogenesis of this syndrome. An increased concentration of insulin leads to disturbances in the hypothalamic-pituitary-ovarian system, resulting in hyperandrogenemia and anovulation. A number of studies indicate the emergence of a vicious circle between hyperandrogenemia and hyperinsulinemia, which aggravate each other through reciprocal mechanisms. One of the links in the pathogenesis of PCOS development may be oxidative stress, which is associated with damage to cell membranes, disruption of intracellular signaling, which leads to meta-inflammation and subsequent insulin resistance. Studies demonstrating the connection between the intestinal microbiota and insulin resistance deserve special attention. However, there is no clear understanding of what is primary in the pathogenesis – an imbalance of microorganisms in the intestine, which affects the development of PCOS, or, on the contrary, PCOS contributes to the occurrence of an imbalance of intestinal microbiota. Understanding the holistic picture of the mechanism of development of PCOS allows us to identify several vectors of pathogenetic therapy for this disease, among which an important place is occupied by the correction of meta-inflammation,

*insulin resistance, oxidative stress and normalization of the balance of intestinal microbiota. The presented review demonstrates the validity of these therapeutic priorities.*

**Keywords:** *polycystic ovary syndrome, insulin resistance, oxidative stress, intestinal microbiota, metaflammation*

Инсулинорезистентность (ИР) определяется как нарушение биологического ответа тканей-мишеней (преимущественно печени, адипоцитов, скелетных мышц) на воздействие инсулина [1, 2]. Распространенность ИР зависит от ряда факторов, таких как возраст, пол, наследственность, образ жизни. Данный показатель в зависимости от популяции может варьировать, но в целом остается достаточно высоким, находясь в пределах от 15,5 до 46,5% [3, 4]. ИР играет значительную роль в развитии синдрома поликистозных яичников (СПЯ). При этом следует отметить, что патогенез СПЯ сложен и зависит от множества генетических и эпигенетических факторов.

### **Механизм действия инсулина.**

Инсулин является полипептидным гормоном, состоящим из 51 аминокислоты, организованных в две цепи, связанные дисульфидными связями. Его эффекты реализуются через специфические рецепторы на поверхности клеток, либо опосредованно через инсулиноподобные факторы роста. Рецепторы инсулина расположены на клеточной мембране и состоят из двух альфа-субъединиц и двух бета-субъединиц. Альфа-субъединицы непосредственно взаимодействуют с инсулином по принципу "рецептор-лиганд". Бета-субъединицы включают внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены. При взаимодействии инсулина с альфа-субъединицами активируется аутофосфорилирование в бета-субъединицах рецептора. Аутофосфорилированные остатки запускают активацию белков Insulin receptor substrate I (IRS-1) и Insulin receptor substrate II (IRS-2), которые в свою очередь активизируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и конвертируют фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP<sub>2</sub>) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP<sub>3</sub>), что приводит к инициации PI3K/Akt пути. Протеинкиназа B (Akt) влияет на транспортер глюкозы GLUT4, который перемещается на клеточную мембрану и способствует транспортировке глюкозы во внутриклеточную среду жировой и мышечной ткани. Akt дефосфорилирует гликогенфосфорилазу, активирует гликогенсинтазу и глюкокиназу, регулируя синтез и использование гликогена и глюкозы соответственно. Grb2 (белок, связывающий гормон роста) взаимодействует с фосфорилированным тирозиновым остатком IRS-1, что приводит к каскаду фосфорилирования и активации митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK). MAPK фосфорилирует различные факторы ядерной транскрипции, такие как Elk1, регулируя генную экспрессию. MAPK активируется через множество воспалительных агентов, таких как ингибитор  $\kappa\beta$  (IkB), ядерный фактор  $\kappa\beta$  (NFkB) и c-Jun N-терминальную киназу, способствуя формированию инсулинорезистентности [1].

Инсулин играет ключевую роль в регуляции уровня глюкозы в организме, реализуя данную функцию несколькими способами. Прямым механизмом является перемещение глюкозы из крови в клетки, где она может использоваться для производства энергии. Это достигается путем активации транспортного белка GLUT4, который облегчает вход глюкозы внутрь клетки. Внутри клеток глюкоза превращается в пируват, который затем может быть использован для получения энергии в процессе гликолиза или для синтеза гликогена в процессе глюконеогенеза. Инсулин также способствует синтезу гликогена, предотвращая его распад в процессе гликогенолиза. Инсулин ингибирует глюконеогенез, процесс, при котором глюкоза производится из других источников, таких как аминокислоты и лактат. Это помогает поддерживать стабильный уровень глюкозы в крови. Роль инсулина в большей степени заключается в стимулировании использования глюкозы в клетках, а не в нейтрализации или противодействии ей.

### **Патогенез инсулинорезистентности.**

Инсулинорезистентность может развиваться на трех уровнях: дорецепторном, рецепторном и пострецепторном. На дорецепторном уровне ИР связана с нарушениями секреции или блокадой



инсулина. На рецепторном уровне ИР обусловлена блокадой рецепторов иммуноглобулинами, противорецепторными антителами, а также гипосенситизацией клеточных рецепторов за счет длительного увеличения концентрации инсулина. Причинами гипосенситизации могут быть переизбыток, либо деструктивная конформация рецептора, связанная с генетическим дефектом или вследствие воздействия оксидативного стресса. На пострецепторном уровне причинами ИР могут быть дефекты синтеза фосфорилилпротеинкиназы или GLUT4. Эффекты инсулина связаны с двумя основными путями: PI3K с дальнейшей активацией Akt и митогенактивированной протеинкиназы MAPK/RAS. Каждый из каскадных путей протекает с участием множества ферментов и сигнальных белков, при нарушении функции одного из которых возникает изменение передачи гормонального сигнала. Вышеописанное свидетельствует о многообразии механизма метаболического ответа клетки на действие инсулина [5, 6].

Выделяют несколько вариантов инсулинорезистентности: физиологическую, эндокринную, неэндокринную и метаболическую. Физиологическая ИР наблюдается в период полового созревания, беременности, при диете с высоким содержанием жиров. Эндокринная ИР встречается при синдроме поликистозных яичников, синдроме Кушинга, акромегалии, тиреотоксикозе, гипотиреозе, феохромоцитоме. Неэндокринная ИР проявляется при циррозе печени, травмах, ожогах, сепсисе и после хирургических вмешательств. Метаболическая ИР характерна для пациенток с ожирением [7].

При ожирении адипоциты, инфильтрируемые макрофагами, продуцируют провоспалительные цитокины, которые снижают чувствительность тканей к инсулину, активируя ряд киназ и инактивируя IRS [8]. Большая концентрация свободных жирных кислот в плазме крови также может снижать чувствительность к инсулину. Известно, что патогенез ИР, связанной с увеличением СЖК, различен в зависимости от ткани-мишени. Так, в мышцах нарушение чувствительности к инсулину сопряжено с уменьшением GLUT4 и увеличением СЖК – субстрата для триглицеридов (ТГ).

Важное значение в развитии ИР при ожирении имеют нарушения секреции лептина, адипонектина, резистина. Роль лептина заключается в стимуляции выработки инсулина при сниженной чувствительности к нему и ингибировании экспрессии мРНК к инсулину и фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора. Выявлена положительная корреляция уровня лептина и индекса НОМА-IR. При этом показатель корреляции у женщин возрастал по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) [9]. Адипонектин же обладает обратным эффектом и усиливает действие инсулина, активируя протеинкиназу и фосфорилируя инсулиновый рецептор. Также адипонектин уменьшает поступление свободных жирных кислот, усиливает их окисление и ингибирует глюконеогенез. Снижение адипонектина ассоциировано с увеличением ИМТ, окружности талии и индекса НОМА-IR [10].

### **Роль инсулинорезистентности в патогенезе синдрома поликистозных яичников.**

Инсулинорезистентность является частым явлением при синдроме поликистозных яичников, встречаясь у 35–60% пациенток. ИР связана с гиперинсулинемией, которая вызывает усиленный синтез андрогенов в тека-клетках яичников и увеличение экспрессии гена CYP-17. Это приводит к снижению содержания глобулина, связывающего половые стероиды, и повышению уровня свободного тестостерона в крови. В связи с гиперандрогемией нарушается фолликулогенез, что проявляется хронической ановуляцией. Высокая концентрация инсулина также влияет на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, увеличивает чувствительность гранулезных клеток к лютеинизирующему гормону (ЛГ), что ведет к лютеинизации мелких фолликулов, остановке роста и атрезии антральных фолликулов. В ряде публикаций отмечено, что именно снижение гиперинсулинемии ассоциировано с клиническим эффектом при лечении СПЯ [11].

Повышенный уровень тестостерона при СПЯ способствует развитию пострецепторной ИР, подавляя белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), и уменьшая количество и функциональность GLUT4. ИФР-1 усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках через цитохром P450 семейства 17 [12]. При гиперандрогемии нарастает дислипидемия, стимулируется липогенез, снижается липолиз. Избыток андрогенов приводит к резистентности адипоцитов к

инсулину, подавляя выработку сенсibiliзирующего инсулин адипокина адипонектина [13]. Избыточная масса тела или ожирение усугубляют ИР и гиперинсулинемию, что усиливает синтез андрогенов. Это создает замкнутый порочный круг, где гиперандрогенемия и гиперинсулинемия взаимно усиливают друг друга.

### **Роль оксидативного стресса в патогенезе инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.**

Митохондрии играют ключевую роль в производстве энергии в клетках, осуществляя процесс клеточного дыхания, в ходе которого происходит образование активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $OH^\bullet$ ) и перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и др. [14]. Эти молекулы являются высоко реактивными и могут повреждать клеточные структуры, включая ДНК, белки и липиды. Чрезмерное накопление АФК в организме приводит к состоянию, известному как оксидативный (окислительный) стресс (ОС). ОС возникает, когда производство АФК превышает способность клетки к их нейтрализации посредством антиоксидантной системы. Ряд авторов указывают на важное место ОС в патогенезе СПЯ [15]. АФК являются важным компонентом иммунного ответа, запуская каскад процессов, усиливающих выработку цитокинов и белков острой фазы. Оксидативный стресс ассоциируется с повышением синтеза протеинкиназы, ведущей к снижению выработки эндогенного оксида азота (NO), повреждению клеточных мембран, нарушая внутриклеточное проведение сигналов и способствуя метавоспалению и инсулинорезистентности [16].

Ряд исследований показал, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников отмечаются определенные изменения в уровне маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности — уровень малонового диальдегида (МДА) и Fetuin-A в плазме крови коррелируют с инсулинорезистентностью и гиперандрогенемией. Отмечено снижение активности каталазы и повышение уровня МДА и глутатиона у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой. У женщин с бесплодием при СПЯ отмечается высокий уровень МДА и снижение активности каталазы при отсутствии значимых изменений у фертильных пациенток с СПЯ [17]. Исследование Onyango A. (2017) выявило, что синглетное кислород-опосредованное перекисное окисление липидов может служить прогностическим маркером инсулинорезистентности. Эти данные подчеркивают важность оценки состояния окислительного/антиокислительного баланса у пациенток с СПЯ, поскольку он может играть важную роль в развитии ИР и связанных с ней осложнений [18].

По мнению Rojo M. с соавт. (2024), ИР может быть основным фактором, способствующим митохондриальной дисфункции при СПЯ [19].

### **Роль дисбаланса микробиоты кишечника в патогенезе инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.**

Заслуживают отдельного внимания публикации, описывающие связь микробиоты кишечника с инсулинорезистентностью [20]. Почти все бактерии, присутствующие в дистальных отделах кишечника и кале, принадлежат к двум основным типам: Bacteroidetes и Firmicutes. В эксперименте у мышей с нормальной массой тела отмечался баланс таксономического состава микроорганизмов. При изучении вопроса влияния микробиоты кишечника на формирование инсулинорезистентности складывается парадоксальная ситуация. У мышей с повышенной массой тела наблюдалось значительное увеличение количества бактерий типа Firmicutes (грамположительных микроорганизмов) и сопоставимое снижение Bacteroidetes (грамотрицательных микроорганизмов). Данный факт указывает на изменение микробиоты кишечника при ожирении у исследуемых животных. У пациентов с ожирением преобладают грамположительные бактерии типа Firmicutes, оказывающие влияние на метаболизм желчных дезоксихолевой, литохолевой кислот, церамидов и эмульгацию липидов [21]. В то же время именно грамотрицательные микроорганизмы в своей клеточной стенке содержат липополисахариды (ЛПС), которые ассоциированы с формированием воспалительной реакции, участвующей в защите организма при бактериальной инфекции. ЛПС через

tolл-подобный рецептор активируют клеточный сигнальный путь, индуцирующий экспрессию и секрецию цитокинов. ЛПС ингибируют передачу сигналов инсулина не только в периферических тканях, но и в нейронах гипоталамуса [22]. Один из путей воздействия ЛПС на метаболические процессы связан с увеличением синтеза оксида азота (NO). NO взаимодействует с различными сигнальными путями, включая путь инсулина. В частности, NO может нитрозировать сигнальные белки инсулинового пути, такие как рецепторы инсулина (IR), инсулиновые рецепторные субъединицы (IRS-1) и Akt. S-нитрозилированный IRS-1 становится менее эффективным в передаче сигналов инсулина, что ведет к развитию инсулинорезистентности (ИР). Таким образом, избыток NO, вызванный воздействием ЛПС, может способствовать развитию ИР. Фармакологическое ингибирование NO может ослабить S-нитрозирование сигнальных белков и улучшить чувствительность тканей к инсулину. Это одна из стратегий борьбы с ИР, вызванной воспалением и дисфункцией микробиоты кишечника [23].

Трансплантация патогенной кишечной микробиоты у мышей влияла на резистентность к инсулину у реципиентов и вызывала ожирение [24]. Эти результаты указывают на причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и формированием ИР. В основе гипотезы развития ИР при дисбалансе условной нормобиоты и патогенной микробиоты лежит индукция метавоспаления. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных, свидетельствующих о том, как дисбаланс микроорганизмов влияет на симптомы СПЯ и является ли он причиной или следствием данного заболевания.

Исследования показывают, что у пациенток с СПЯ могут возникать нарушения состава микробиоты кишечника независимо от индекса массы тела [25]. Эти нарушения связаны с изменением баланса различных бактерий, включая Bacteroidaceae, Coprococcus, Bacteroides, Prevotella, Lactobacillus, Parabacteroides и Faecalibacterium prausnitzii [26]. В работе Liang Z. с соавт. (2021) обнаружил связь между Parabacteroides distasonis, Bacteroides fragilis и Escherichia coli и уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, а также соотношением ЛГ/ФСГ [27]. Таким образом, дисбактериоз кишечника у женщин с СПЯ, вероятно, связан с нейроэндокринными изменениями, что указывает на важность изучения роли микробиома кишечника в патогенезе данного заболевания.

### **Патофизиологическое обоснование коррекции инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.**

Проведенные исследования продемонстрировали, что методы коррекции инсулинорезистентности, будь то диета, физические упражнения, сенситизаторы инсулина, бариатрическая хирургия, либо аналоги глюкагоноподобного пептида-1, оказывают значимое воздействие на уровень инсулина в крови, положительно влияя на овуляцию и менструальный цикл [28–32].

У пациенток с ИР важное место в лечении занимает коррекция питания, образа жизни и полноценная физическая активность [33]. Нормализация ИМТ способствует восстановлению чувствительности периферических тканей к инсулину. Снижение массы тела на 5–10% приводит к уменьшению объема висцерального жира и стабилизации базального уровня инсулина. Это улучшает биодоступность андрогенов и увеличивает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует восстановлению гормонального баланса. Даже умеренное снижение массы тела (на 5–7%) ассоциировано с восстановлением овуляции у 55–80% больных в течение 6 месяцев. Так как снижение веса зависит от коррекции всего образа жизни (изменение пищевых привычек, увеличение количества физических нагрузок, работа с диетологом и психологом), то у многих пациенток возникают определенные трудности. По этой причине управление образом жизни не может быть расценено как единственный корректирующий метод, используемый при СПЯ.

Учитывая роль ИР в патогенезе СПЯ, среди медикаментозных средств лечения нашел широкое применение метформин, входящий в группу бигуанидов. Метформин снижает активность ферментов, участвующих в глюконеогенезе, уменьшая таким образом количество глюкозы, производимой печенью, способствует снижению уровня глюкозы в крови, улучшает чувствительность клеток к инсулину. Наряду с этим отмечено положительное влияние метформина на микробиоту в связи с

увеличением количества таких микроорганизмов как *Roseburia*, *Subdoligranulum*, которые поддерживают целостность кишечного барьера и снижают активность метавоспаления, что также ассоциировано с повышением чувствительности к инсулину [34]. В то же время в ряде случаев при использовании данного препарата отмечается увеличение популяции *E. coli*, продуцирующей эндотоксины, которые в свою очередь вызывают побочные эффекты со стороны пищеварительной системы (вздутие живота, метеоризм, диарея), что негативно влияет на комплаентность. В связи с этим является актуальным изучение вопроса влияния длительного приема данного лекарственного препарата на микробиоту кишечника.

Одним из механизмов гиперинсулинемии может быть дефект вторичного мессенджера инсулина – инозитол фосфогликана (inositol phosphoglycan, IPG). Инозитол, особенно его форма мио-инозитол (МИ), используется в качестве препарата для коррекции пострецепторной инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ [35]. Этот механизм связан с тем, что МИ и его производное D-хиро-инозитол (ДХИ) участвуют в передаче сигналов инсулина по пути фосфоинозина-3-киназы (PI3K), что способствует повышению потребления глюкозы клеткой через транспортер глюкозы типа 4 (GLUT4). Это помогает улучшить чувствительность клеток к инсулину. МИ также играет роль вторичного мессенджера по отношению к фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормонам, влияет на мейоз при оогенезе и модулирует уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. Согласно результатам метаанализа Greff D. с соавт. (2023), инозитол является эффективным и безопасным средством для лечения СПЯ [36].

Представляют интерес исследования, оценивающие роль пре- и пробиотиков, в коррекции проявлений СПЯ. Пробиотики представлены живыми микроорганизмами, способными восстанавливать эубиоз кишечника и подавлять условно-патогенную и патогенную микрофлору. Ряд авторов продемонстрировал снижение ИМТ и повышение чувствительности к инсулину при введении штамма *Lactobacillus* [37]. В то же время Zhang F. с соавт. (2019) не выявил значимого влияния пробиотиков на ИР у пациенток с СПЯ [38]. Возможно, причина таких противоречивых результатов связана с использованием разных пробиотических штаммов бактерий.

Помимо пробиотиков, в клинической практике нашли широкое применение пребиотики. Пребиотики – нежизнеспособный компонент, ферментирующийся микрофлорой толстой кишки и способствующий ее росту. Инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и резистентный крахмал относятся к наиболее распространенным пребиотикам, которые не перевариваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и достигают толстого кишечника, где они ферментируются микрофлорой кишечника. В результате этой ферментации образуются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, пропионат и бутират. Ацетат участвует в метаболизме холестерина и липогенезе, то есть образовании жиров. Пропионат стимулирует глюконеогенез, процесс образования глюкозы из неуглеводных источников, таких как лактат и аминокислоты. Бутират важен для поддержания целостности кишечного барьера и регуляции иммунной системы кишечника [39]. В клинических экспериментах наблюдались благоприятные эффекты введения пребиотиков – отмечалось снижение ИМТ, окружности талии, жировой массы и устранение инсулинорезистентности [40].

### Заключение.

Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее распространенных патологий у женщин репродуктивного возраста. Представленный обзор литературы демонстрирует сложность патогенеза формирования данного синдрома. Несмотря на то, что инсулинорезистентность диагностируется лишь у части пациенток с СПЯ, не вызывает сомнений важность роли нарушения чувствительности к инсулину в развитии последующих патогенетических звеньев СПЯ, включая гиперандрогенизм и ановуляцию. По ряду вопросов продолжаются дискуссии. Так, нет четкого понимания, что является первичным в патогенезе – дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, который оказывает влияние на развитие СПЯ, в том числе на ИР, либо наоборот, СПЯ способствует возникновению нарушений баланса микробиоты кишечника. Понимание целостной картины механизма развития синдрома поликистозных яичников позволяет определить несколько векторов

патогенетической терапии данной патологии, среди которых важное место занимает коррекция метавоспаления, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и нормализация баланса микробиоты кишечника. Представленные в обзоре исследования, продемонстрировали обоснованность указанных терапевтических приоритетов.

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

Захаров И.С. – разработка концепции статьи, анализ литературы, написание и оформление текста статьи, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Глушаков Р.И. – разработка концепции статьи, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Панкратова В.С. – анализ литературы, написание и оформление текста статьи (40%).

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

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

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

3.3.3 – Патологическая физиология

3.1.4 – Акушерство и гинекология.

#### **Список литературы:**

1. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. Русский медицинский журнал. 2019. 3 (10 (II)). 116–122.
2. Зарханов Т.С., Ложкина Н.Г. Поиск метаболомных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого (обзор). Бюллетень медицинской науки. 2024. 1 (33). 128–135. DOI 10.31684/25418475-2024-1-128.
3. Bermudez V., Salazar J., Martínez M.S., et al. Rojas J. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. Advances in Preventive Medicine. 2016. 9405105. DOI 10.1155/2016/9405105.
4. Qu H-Q., Li Q., Rentfro A.R., et al. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. PLoS ONE. 2011. 6. e21041. DOI 10.1371/journal.pone.0021041.
5. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. Русский медицинский журнал. 2021. 2. 26–30.
6. Yarbeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. Journal of Cellular Physiology. 2019. 234. 8152-8161. DOI 10.1002/jcp.27603
7. Barazzoni R., Cappellari G.G., Ragni M., et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. Eat Weight Disorders. 2018. 23. 149-157. DOI 10.1053/j.jrn.2007.10.015.
8. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019. 16 (4). 3–17.
9. Osegbe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. Annals of African Medicine. 2016. 15 (1). 14–19. DOI 10.4103/1596-3519.158524.
10. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. Clinical Chemistry. 2006. 52 (5). 853–859. DOI 10.1373/clinchem.2005.060509.
11. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И., Карпова Е.А., Деркач Д.А. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников. Ожирение и метаболизм. 2010. 2. 29–35.
12. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., и соавт. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2020. 3 (2). 19–25.

13. Capllonch-Amer G., Lladó I., Proenza A.M., et al Opposite effects of 17- $\beta$  estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *The Journal of Molecular Endocrinology*. 2014. 52. 203-214. DOI 10.1530/JME-13-0201
14. Yan H., Wang L., Zhang G. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024. 22 (1). 159. DOI 10.1186/s12958-024-01337-0.
15. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология*. 2018. 20 (1). 35–38.
16. Phielix E., Szendroedi J., Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a minireview. *Gerontology*. 2011. 57. 387–396. DOI 10.1159/000317691.
17. Özer A., Bakacak M., Kiran H., et al Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*. 2016. 87 (11). 733–738. DOI 10.5603/GP.2016.0079.
18. Onyango A.N. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 8765972. DOI 10.1155/2017/8765972.
19. Rojo M., Pérez H., Millán AL. et al. Mitochondrial DNA oxidation and content in different metabolic phenotypes of women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. 15. 1501306. DOI 10.3389/fendo.2024.1501306.
20. Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Захаров И.С., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 1. 111–120.
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020. 12 (5). 1474. DOI 10.3390/nu12051474.
22. Onyango A.N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of InsulinResistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 4321714. DOI 10.1155/2018/4321714.
23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators of inflammation*. 2013. 986734. DOI 10.1155/2013/986734.
24. Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016. 31 (4). 283–293. DOI 10.1152/physiol.00041.2015.
25. Jobira B., Frank D.N., Pyle L., et al Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. 105 (6). e2134-e2144. DOI 10.1210/clinem/dgz263.
26. Guo J., Shao J., Yang Y., et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*. 2021. 29. 69–83. DOI 10.1007/s43032-020-00430-0.
27. Liang Z., Di N., Li L., et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. 44 (8). 1727–1737. DOI 10.1007/s40618-020-01481-5.
28. Ren X., Wu W., Li Q., et al. Different supplements improve insulin resistance, hormonal functions, and oxidative stress on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 15. 1464959. DOI 10.3389/fendo.2024.1464959.
29. Lim S.S., Hutchison S.K., Van Ryswyk E., et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. 3 (3). CD007506. DOI 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
30. Morley L.C., Tang T., Yasmin E., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 11. CD003053. DOI 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
31. Han Y., Li Y., He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019. 39 (2). 332–342. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.04.017.

32. Берг В.О., Семенюк Т.Г., Вдовин В.М. Взгляд на коррекцию метаболического синдрома витаминами со стороны доказательной медицины. Обзор литературы. Бюллетень медицинской науки. 2024. 3 (35). 114–122. DOI 10.31684/25418475-2024-3-114.
33. Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. 4 (3). 48–53.
34. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015. 528 (7581). 262–266.
35. Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдуква А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты миоинозитола. Доктор.Ру. 2019. 11 (166). 55-60. DOI 10.31550/1727-2378- 2019-166-11-55-60.
36. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023. 21 (1). 10. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z.
37. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021. 13 (10). 3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
38. Zhang F., Ma T., Cui P., et al. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone – induced PCOS rats and the pharmacologic effects of Diane-35, probiotics, and berberine. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10. 175. DOI 10.3389/fmicb.2019.00175.
39. Chernukha G.E., Miroshina E.D., Pripitnevich T.V. Polycystic ovary syndrome and intestinal microbiota. *Obstetrics and gynecology*. 2021. 3. 36–43. DOI 10.18565/aig.2021.3.36-43. in Russian.
40. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. 16 (10). 605–616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.

## References:

1. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. Current modalities to improve insulin sensitivity. *Russian Medical Journal*. 2019. 10(II). 116-122. in Russian.
2. Zarkhanov T.S., Lozhkina N.G. Metabolomic predictors of cardiovascular complications in newly detected non-small cell lung cancer. *Bulletin of Medical Science*. 2024. 1(33). 128-135. DOI 10.31684/25418475-2024-1-128. in Russian.
3. Bermudez V., Salazar J., Martínez M.S., et al. Rojas J. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Advances in Preventive Medicine*. 2016. 9405105. DOI 10.1155/2016/9405105.
4. Qu H-Q., Li Q., Rentfro A.R., et al. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE*. 2011. 6. e21041. DOI 10.1371/journal.pone.0021041.
5. Barsukov I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: pathogenesis and ways of correction. *Russian Medical Journal*. 2021. 2. 26-30. in Russian.
6. Yaribeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. 234. 8152-8161. DOI 10.1002/jcp.27603.
7. Barazzoni R., Cappellari G.G., Ragni M., et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disorders*. 2018. 23. 149-157. DOI 10.1053/j.jrn.2007.10.015.
8. Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019. 16(4). 3-17. DOI 10.14341/omet12218. in Russian.
9. Osegebe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African Medicine*. 2016. 15(1). 14-19. DOI 10.4103/1596-3519.158524.
10. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 2006. 52(5). 853-859. DOI 10.1373/clinchem.2005.060509.

11. Andreeva E.N., Pishchulin A.A., Akmaev R.I., et al. A comparative study of the effect of insulin resistance on androgenic activity of the adrenal glands and ovaries in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism*. 2010. 7(2). 29-35. DOI 10.14341/2071-8713-5206. in Russian.
12. Tait A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V., et al. Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2020. 3(2). 19-25. in Russian.
13. Capllonch-Amer G., Lladó I., Proenza A.M., García-Palmer F.J., et al. Opposite effects of 17- $\beta$  estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *The Journal of Molecular Endocrinology*. 2014. 52. 203-214. DOI 10.1530/JME-13-0201.
14. Yan H., Wang L., Zhang G. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024. 22(1). 159. DOI 10.1186/s12958-024-01337-0.
15. Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. *Gynecology*. 2018. 20(1). 35-38. DOI 10.26442/2079-5696\_20.1.35-38. in Russian.
16. Phielix E., Szendroedi J., Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a minireview. *Gerontology*. 2011. 57. 387-396. DOI 10.1159/000317691.
17. Özer A., Bakacak M., Kıran H., et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*. 2016. 87(11). 733-738. DOI 10.5603/GP.2016.0079.
18. Onyango A.N. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 8765972. DOI 10.1155/2017/8765972.
19. Rojo M., Pérez H., Millán AL. et al. Mitochondrial DNA oxidation and content in different metabolic phenotypes of women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. 15. 1501306. DOI 10.3389/fendo.2024.1501306.
20. Mishenko O.I., Mozes V.G., Kosinova M.V., et al. Gestational diabetes mellitus – modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2020. 1. 111-120. DOI 10.52485/19986173\_2020\_1\_111. in Russian.
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al., Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020. 12(5). 1474. DOI 10.3390/nut12051474.
22. Onyango A.N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of InsulinResistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 4321714. DOI 10.1155/2018/4321714.
23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators of inflammation*. 2013. 986734. DOI 10.1155/2013/986734.
24. Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016. 31(4). 283-293. DOI 10.1152/physiol.00041.2015.
25. Jobira B., Frank D.N., Pyle L., et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. 105(6). e2134-e2144. DOI 10.1210/clinem/dgz263.
26. Guo J., Shao J., Yang Y., et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*. 2021. 29. 69-83. DOI 10.1007/s43032-020-00430-0.
27. Liang Z., Di N., Li L., et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. 44(8). 1727-1737. DOI 10.1007/s40618-020-01481-5.
28. Ren X., Wu W., Li Q., et al. Different supplements improve insulin resistance, hormonal functions, and oxidative stress on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 15. 1464959. DOI 10.3389/fendo.2024.1464959.
29. Lim S.S., Hutchison S.K., Van Ryswyk E., et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary



- syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. 3(3). CD007506. DOI 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
30. Morley L.C., Tang T., Yasmin E., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. 11. CD003053. DOI 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
  31. Han Y., Li Y., He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. Reproductive BioMedicine Online. 2019. 39(2). 332-342. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.04.017.
  32. Berg V.O., Semenyuk T.G., Vdovin V.M. An evidence-based perspective on the correction of metabolic syndrome with vitamins. Literature review. Bulletin of Medical Science. 2024. 3(35). 114-122. DOI 10.31684/25418475-2024-3-114. in Russian.
  33. Yelgina S.I., Zakharov I.S., Rudaeva E.V. Women's reproductive health and features of eating behavior. Fundamental and Clinical Medicine. 2019. 4(3). 48-53. DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-3-48-53. in Russian.
  34. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015. 528(7581). 262-266.
  35. Chernukha G.E., Udovichenko M.A., Naydukova A.A. Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol. Doctor.Ru. 2019. 11(166). 55-60. DOI 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60. in Russian.
  36. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol. 2023. 21(1). 10. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z.
  37. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. Nutrients. 2021. 13(10). 3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
  38. Zhang F., Ma T., Cui P., et al. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone – induced PCOS rats and the pharmacologic effects of Diane-35, probiotics, and berberine. Frontiers in Microbiology. 2019. 10. 175. DOI 10.3389/fmicb.2019.00175.
  39. Chernukha G.E., Miroshina E.D., Pripitnevich T.V. Polycystic ovary syndrome and intestinal microbiota. Obstetrics and gynecology. 2021. 3. 36-43. DOI 10.18565/aig.2021.3.36-43. in Russian.
  40. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. 16(10). 605-616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.

### **Информация об авторах:**

1. **Захаров Игорь Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии; e-mail: [isza@mail.ru](mailto:isza@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6167-2968, Author ID: 231781, SPIN-код: 2870-2520, Author ID Scopus: 57471508300.
2. **Глушаков Руслан Иванович**, д.м.н., начальник научно-исследовательской лаборатории (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии; e-mail: [glushakovruslan@gmail.com](mailto:glushakovruslan@gmail.com), ORCID ID: 0000-0002-0161-5977, Author ID: 621995, SPIN-код: 6860-8990, Author ID Scopus: 55263592100.
3. **Панкратова Валерия Сергеевна**, врач-акушер-гинеколог Военно-медицинской академии; e-mail: [ms.vsbond@mail.ru](mailto:ms.vsbond@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-1516-5396, Author ID: 1190281, SPIN-код: 7767-9995.

### **Author information:**

1. **Zakharov I.S.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy; e-mail: [isza@mail.ru](mailto:isza@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-6167-2968, Author ID: 231781, SPIN-код: 2870-2520, Author ID Scopus: 57471508300.

2. **Glushakov R.I.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Medical and Biological Research of the Research Center, Military Medical Academy; e-mail: [glushakovruslan@gmail.com](mailto:glushakovruslan@gmail.com), ORCID ID: 0000-0002-0161-5977, Author ID: 621995, SPIN-код: 6860-8990, Author ID Scopus: 55263592100.
3. **Pankratova V.S.**, obstetrician-gynecologist, Military Medical Academy; e-mail: [ms.vsbond@mail.ru](mailto:ms.vsbond@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-1516-5396, Author ID: 1190281, SPIN-код: 7767-9995.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

Рашидов Г.Х., Судницын А.С.

**УПРАВЛЯЕМЫЙ ЧРЕСКОСТНЫЙ КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННЫЙ  
ОСТЕОСИНТЕЗ ПО Г.А. ИЛИЗАРОВУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ СТОПЫ**

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии  
имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения РФ, 640021, Россия, г. Курган,  
ул. М. Ульяновой, 6**

**Введение.** Лечение больных хроническим остеомиелитом костей стопы является сложной хирургической проблемой. Распространенные, общепринятые методы лечения не решают проблемы восстановления опороспособности и функции конечности, часто приводят к рецидиву гнойного процесса, что в последующем обуславливает формирование еще большего дефекта тканей.

**Цель исследования** – проанализировать особенности и показания разработанных методик лечения остеомиелита костей стопы, основанных на управляемом чрескостном компрессионно-дистракционном остеосинтезе по Г.А. Илизарову, представленных в литературе.

**Материалы и методы.** Произведен поиск литературы в различных информационных системах (PubMed, MedLine, eLibrary.ru, ГНТБ, ЦНТБ и др.) с использованием терминов: «osteomyelitis of the foot»; «osteomyelitis of the foot bones»; «the Ilizarov method», «treatment of osteomyelitis of the foot bones» за последние 10 лет.

**Результаты.** Дифференцированное использование управляемого чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Г.А. Илизарову в лечении больных остеомиелитом костей стопы дает ряд преимуществ по сравнению с существующими методами лечения – стойкое купирование остеомиелитического процесса и заживление инфицированной язвы без использования микрохирургической техники, восстановление опороспособности конечности с максимальной возможной функцией стопы.

**Заключение.** Метод Илизарова позволяет избежать сложных микрохирургических вмешательств и восстанавливает опорную функцию конечности. Дальнейшие исследования помогут оптимизировать подходы и улучшить клинические результаты, что важно для повышения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез, метод Илизарова, остеомиелит костей стопы, замещение остеомиелитических дефектов

Rashidov G. Kh., Sudnitsyn A.S.

**CONTROLLED TRANSOSSENE COMPRESSION-DISTRACTION OSTEOSYNTHESIS  
ACCORDING TO G.A. ILIZAROV IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC  
OSTEOMYELITIS OF THE FOOT BONES**

**Federal State Budgetary Institution «National Ilizarov Medical Research Centre of Traumatology and  
Ortopaedics» named after academician G.A. Ilizarov" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
6 M. Ulyanova st., Kurgan, Russia, 640014**

**Introduction:** Treatment of patients with chronic osteomyelitis of the foot bones is a complex surgical problem. Common, generally accepted methods of treatment do not solve the problem of restoring the ability to support and function of the limb; they often lead to a relapse of the purulent process, which subsequently causes the formation of an even larger tissue defect. Purpose: To analyze the features and indications of the developed methods for the treatment of osteomyelitis of the foot bones, based on controlled transosseous compression-distraction osteosynthesis according to G.A. Ilizarov presented in the literature.

**Materials and methods:** A literature search was conducted in various information systems (PubMed, MedLine, eLibrary.ru, State Scientific Library, Central Scientific Library, etc.) using the terms: “osteomyelitis

*of the foot”; “osteomyelitis of the foot bones”; “the Ilizarov method”, “treatment of osteomyelitis of the foot bones” over the past 10 years.*

**Results.** *Differentiated use of controlled transosseous compression-distraction osteosynthesis according to G.A. Ilizarov, in the treatment of patients with osteomyelitis of the foot bones, provides a number of advantages compared to existing treatment methods: persistent relief of the osteomyelitic process and healing of an infected ulcer without the use of microsurgical techniques, restoration of the weight-bearing ability of the limb with the maximum possible **function of the foot**.*

**Conclusion.** *The Ilizarov method allows avoiding complex microsurgical interventions and restores the supporting function of the limb. Further studies will help optimize approaches and improve clinical results, which is important for improving the quality of life of patients.*

**Keywords:** *transosseous compression-distraction osteosynthesis; Ilizarov method; osteomyelitis of the foot bones, replacement of osteomyelitic defects.*

## **Введение.**

По данным ряда авторов, остеомиелит нижних конечностей диагностируют у 60% пациентов среди всех больных с гнойно-некротическими заболеваниями. Из них примерно 21,3% случаев приходится на остеомиелит стопы, который может быть вызван разнообразными этиологическими факторами [1, 2]. При этом в 8% случаев на фоне прогрессирования гнойного процесса в области стопы и голеностопного сустава прибегают к вынужденной ампутации сегмента. Следует отметить, что остеомиелит стопы обладает важной социальной значимостью, так как в 25–50% случаев приводит к инвалидности [3, 4, 5].

В клиническом течении остеомиелита костей стопы выделяют специфические особенности, отличающие его от гнойных раневых осложнений в других анатомических областях:

1. Остеомиелит стопы может возникать не только вследствие открытых травм или огнестрельных ранений, но также в результате нейрогенно-трофических нарушений, связанных с поражением спинного мозга и региональных нервов. В подобных случаях, при сниженной чувствительности, даже незначительные повреждения, такие как укол, ссадина или потёртость, могут инициировать и способствовать распространению гнойной инфекции.
2. Анатомические особенности строения костей стопы, при которых они получают питание через мелкие артерии, а также наличие плотных фасциальных капсул и слабо развитого мышечного массива, способствуют быстрому развитию гнойного воспаления, деструкции и распаду костной ткани.
3. В силу анатомически обусловленных особенностей стопы (дефицит покровных тканей, осевая нагрузка в виде массы тела, малый калибр сосудистой сети и т. д.) могут возникать затруднения при лечении хронических ран.

В научной литературе представлено значительное количество исследований, направленных на лечение пациентов с хроническим остеомиелитом костей стопы и голеностопного сустава [4, 6, 7, 8, 9]. Тем не менее, до настоящего времени не решены ключевые проблемы, связанные с устранением гнойного процесса, восстановлением костной и мягких тканей, а также восстановлением функциональности и биомеханики стопы [5, 10, 11, 12, 13].

Целью нашего исследования является анализ современной литературы для изучения особенностей и определения показаний известных методик лечения остеомиелита костей стопы, на основе управляемого чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Г.А. Илизарову.

**Материалы и методы.** В обзоре рассмотрены публикации, полученные в различных информационных системах (PubMed, MedLine, eLibrary.ru, ГНТБ, ЦНТБ и др.) с использованием терминов: «osteomyelitis of the foot»; «osteomyelitis of the foot bones»; «the Ilizarov method», «treatment of osteomyelitis of the foot bones». Глубина поиска литературных источников – с 2014 по 2024 год.

**Результаты и их обсуждение.** В хирургическом лечении остеомиелита пяточной кости применяются два основных этапа: секвестрнекрэктомия и последующее замещение сформировавшегося дефекта в костной и мягких тканях пяточной области [14, 15, 16].

Секвестрнекрэктомия представляет собой основную операцию, направленную на санацию гнойного очага при остеомиелите. Выбор объема секвестрнекрэктомии критически важен для определения последующих методик восполнения дефектов как костной, так и мягких тканей в области пятки [17, 18, 19, 20, 21].

Следует отметить, что экономная секвестрнекрэктомия может привести к высокой частоте рецидивов остеомиелитического процесса, достигающей до 60%. При этом риск ампутации в таких случаях может достигать 15%. Применение широкой резекции с удалением гнойно-некротического очага может привести к значительным функциональным нарушениям стопы, в том числе с образованием субтотального или тотального дефекта пяточной кости. Такие случаи требуют длительного и сложного лечения, что подчеркивает необходимость тщательной оценки показаний к операции и выбору оптимального объема вмешательства [17, 18, 19, 20, 21].

Немаловажным вопросом в лечении остеомиелита костей заднего отдела стопы и голеностопного сустава является наличие мягкотканых дефектов (обширные раны, трофические язвы, свищевые ходы), устранение которых нередко требует владения навыками в области транспозиции комплексов тканей (микрохирургии), что в свою очередь повышает планку требований к специалисту, занимающемуся лечением подобной патологии [24].

Кроме того, остаётся недостаточно изученным вопрос функционального восстановления повреждённой конечности. Нередко пациенты, освободившись от гнойного процесса на стопе, сталкиваются с долгосрочными функциональными нарушениями, значительно влияющими на качество их жизни [27]. Нельзя не отметить, что сохраняющиеся функциональные нарушения являются потенциальным триггером рецидива гнойно-некротического процесса на стопе. В этом плане принципиальное значение приобретает вопрос раннего восстановления/улучшения биомеханики стопы и конечности в целом, что по своей сути будет являться одной из мер профилактики рецидива гнойно-воспалительного процесса. Для решения вопроса раннего функционального восстановления конечности больного лечение остеомиелитического процесса важно одновременно сочетать как с ликвидацией мягкотканого и костного дефектов, так и с выбором коррекции ортопедических нарушений. При этом нередко способ ортопедической коррекции биомеханических нарушений сопряжен с необходимостью восполнения, утраченной в результате секвестрнекрэктомии костной ткани. В случаях, когда биомеханические нарушения не выражены, но в результате секвестрнекрэктомии остается полостной костный дефект, наиболее распространенным вариантом лечения является двухэтапный подход, предложенный Masquelet, известный как метод индуцированной мембраны. Этот метод предполагает двухэтапный подход, когда первоначально после резекции остеомиелитического очага в сформировавшийся дефект имплантируется спейсер, импрегнированный антибиотиком, а затем в отсроченном порядке (спустя 2–6 месяцев) выполняется возмещение костной полости трансплантатом [19, 20, 21, 22, 23].

Следует отметить, что подобный метод не применим в случаях тотальных дефектов костей стопы и голеностопного сустава. Кроме того, сохраняется высокий уровень рецидива гнойного процесса уже после первого этапа вмешательства. По мнению ряда авторов причиной этому является отсутствие стабильной фиксации сегмента, так как в подобных случаях чаще всего используются гипсовые лонгеты или их аналоги. Эти устройства не обеспечивают необходимую жёсткость фиксации конечности, что критически важно для создания функционального покоя тканям и как следствие успешного заживления. Кроме того, они не позволяют придать конечности функционально выгодное положение, необходимое для оптимального заживления послеоперационной раны [25, 26].

В 1961 году Г.А. Илизаров представил инновационный метод остеосинтеза, основанный на использовании специализированного аппарата для фиксации костных отломков. Метод чрескостного остеосинтеза предполагает чередование процессов компрессии и дистракции, что делает его эффективным для лечения различных патологий костей конечностей, включая переломы, остеомиелит и опухоли. Кроме того, аппарат Г.А. Илизарова предоставляет возможность создания условий функционального покоя тканям в зоне вмешательства, в том числе за счет временного придания конечности положения вынужденной деформации [26, 27, 29, 30, 31].

При вмешательствах на костях стопы с использованием метода чрескостного остеосинтеза основной целью, наряду с санацией остеомиелитического очага, является восстановление целостности костей, исправление деформаций и замещение дефектов в том числе мягких тканей. Выбор техники остеосинтеза по Г.А. Илизарову определяется этиологией заболевания, клиническими проявлениями и рентгенологической картиной. Для лечения хронического остеомиелита был разработан ряд техник применения чрескостного остеосинтеза (табл. 1), учитывающих эти факторы [32, 33, 34, 35].

Таблица 1.

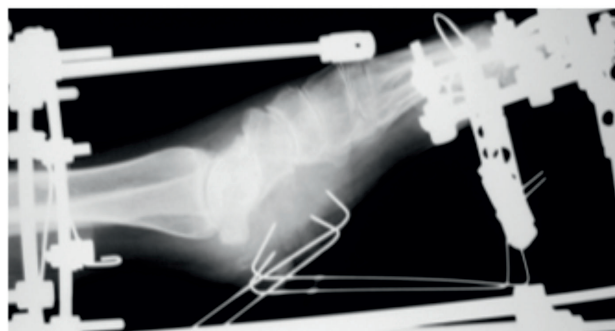
Техники управляемого чрескостного дистракционного остеосинтеза, используемые при лечении больных хроническим остеомиелитом костей стопы

Наименование	Авторы,	Год	Вид публикации
Методика секвестрнекрэктомии пяточной и таранной костей с замещением постоперационного дефекта за счет остеотомии большеберцовой кости	Клюшин Н.М., Бурнашев С.И. Злобин А.В.,	2010	[36]
Методика секвестрнекрэктомии последующей транспозицией стопы относительно большеберцовой кости	Клюшин Н.М., Шляхов В.И., Злобин А.В.,	2011	[37]
Методика секвестрнекрэктомии с наложением аппарата Илизарова в функционально выгодном, для заживления мягкотканного дефекта, положении стопы	Степаненко П.А., Клюшин Н.М.	2012	[38]

Так, при лечении пациентов, страдающих остеомиелитическим поражением, возникшим вследствие травматических повреждений или нейрогенно-трофических расстройств, и локализованным в пределах одной кости, с краевым расположением очага и наличием язвы диаметром от 1 см, а также с отсутствием или минимальной выраженностью рубцовых изменений в тканях, расположенных на опорной поверхности стопы, предложена методика секвестрнекрэктомии с последующим наложением аппарата Илизарова в функционально выгодном для заживления мягкотканного дефекта положении стопы (рис. 1).



а



б

Рисунок 1. Пример функционально выгодного положения стопы для заживления мягкотканного дефекта: а – внешний вид стопы на этапе вынужденного эквинусного положения стопы; б – рентгенограмма стопы на этом этапе

Методика предполагает в ходе хирургического вмешательства после выполненной радикальной секвестрнекрэктомии наложение аппарата Илизарова на голень и стопу, при этом последняя



выводится в функционально выгодное положение (эквинус) для ушивания раны. В последующем, после появления признаков заживления раны (25–30 суток) стопа дозированно выводится в среднее физиологическое положение и производится демонтаж аппарата. Таким образом, в кратчайшие сроки, без применения специальных навыков микрохирургии полностью ликвидируется раневой дефект покровных тканей. В случаях с тотальным поражением костей заднего отдела стопы остеомиелитическим процессом, с наличием свища или язвы, со слабовыраженными рубцовыми изменениями тканей предложена методика секвестрнекрэктомии с замещением тотального послеоперационного дефекта костей за счет полилокального перемещения большеберцовой кости [39].

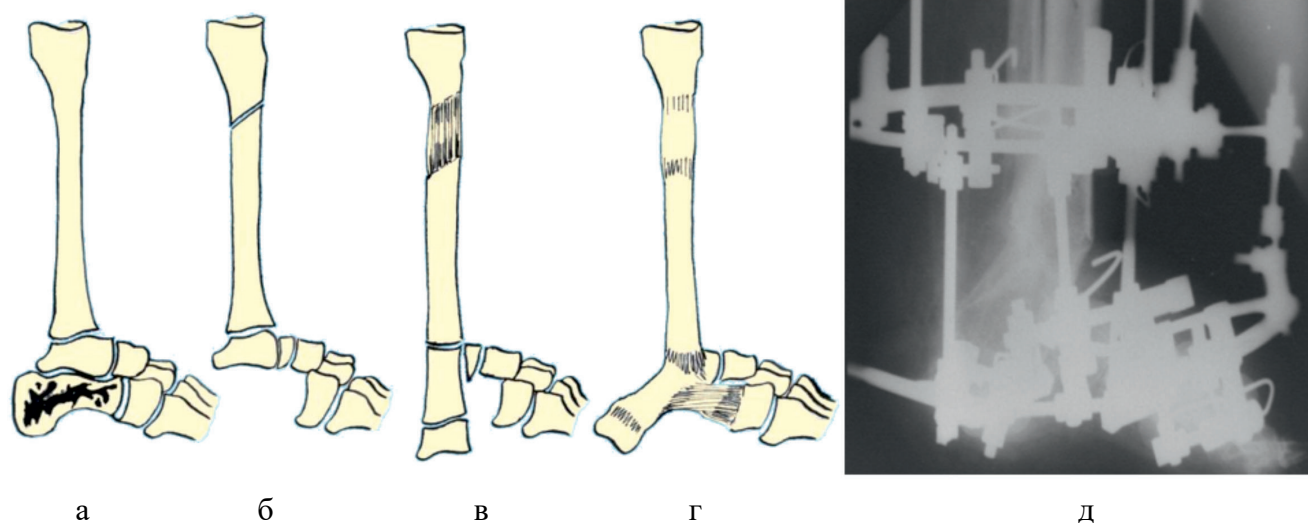


Рисунок 2. Замещение дефекта пяточной кости: а – тотальный дефект пяточной кости; б – состояние после секвестрнекрэктомии; в – этап замещения дефекта пяточной кости; г – результат лечения; д – рентгенограмма стопы в процессе лечения

Методика предполагает двухэтапный подход: 1 этап – ликвидация гнойного процесса с созданием функционального покоя мягким тканям за счет наложения фиксационного варианта аппарата внешней фиксации; 2 этап – восполнение дефекта костей заднего отдела стопы за счет последовательного выполнения остеотомии большеберцовой кости на уровне проксимального метадиафиза с последующим костным транспортом в зону дефекта, а после необходимого по объему костного транспорта осуществление корригирующей остеотомии в проекции дистального метафиза, для формирования анатомически правильных контуров стопы [39].

В случае остеомиелитического поражения пяточной кости и наличия гнойной раны на подошвенной поверхности площадью более 8 см<sup>2</sup> предложена методика секвестрнекрэктомии с последующей транспозицией стопы относительно большеберцовой кости для изменения точек опоры (рис. 3).

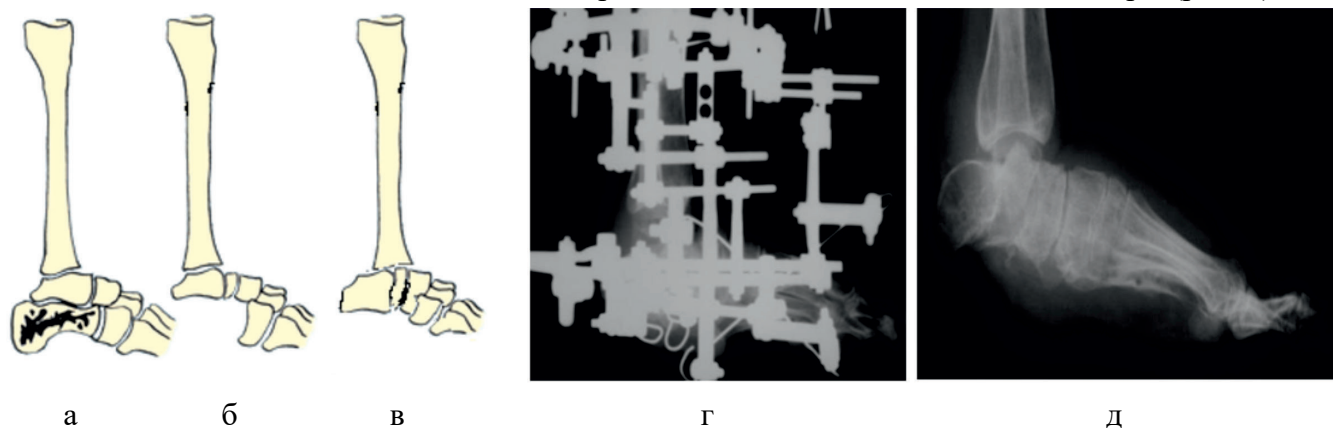


Рисунок 3. Транспозиция стопы в процессе изменения точек опоры на подошвенной поверхности: а – остеомиелитический дефект пяточной кости; б – состояние после секвестрнекрэктомии; в – этап транспозиция стопы; г – рентгенограмма стопы в процессе лечения; д – результат лечения

Целью методики является создание условий пассивной профилактики рецидива раневого процесса на подошвенной поверхности за счет изменения биомеханических точек опоры. Для этого после выполненной секвестрнекрэктомии в дозированном режиме с помощью предварительно наложенного аппарата внешней фиксации производится транспозиция стопы относительно голени кзади до уровня, соответствующего контакту головки таранной и большеберцовой костей. При этом режим транспозиции составляет 5 мм/сутки, одновременно с этим осуществляется контроль капиллярного ответа и динамики неврологического дефицита. После достижения желаемого уровня транспозиции продолжается фиксация в аппарате в течение 25–30 дней для формирования фиброзных связей в зоне измененных взаимоотношений между костями голени и стопы. Далее, после демонтажа аппарата оперированная конечность иммобилизуется гипсовой повязкой или ее аналогом, а после уменьшения отека конечности больному рекомендуется изготовление индивидуальной ортопедической обуви.

### **Заключение.**

Применение метода управляемого чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза, разработанного Г.А. Илизаровым, в лечении пациентов с остеомиелитом костей стопы демонстрирует ряд существенных преимуществ по сравнению с традиционными подходами.

Во-первых, данный метод способствует надёжному купированию остеомиелитического процесса и заживлению инфицированных язв без необходимости применения сложных микрохирургических техник. Это особенно важно для пациентов с противопоказаниями к более инвазивным вмешательствам [3, 5, 28].

Во-вторых, управляемый чрескостный остеосинтез восстанавливает опорную функцию конечности, обеспечивая максимально возможное сохранение функции стопы. В некоторых случаях этот метод может рассматриваться как органосохраняющий, что делает его уникальным способом сохранения целостности конечности.

Кроме того, метод отличается простотой применения, не требует специализированных навыков и высокотехнологичного оборудования, что делает его доступным для использования в травматологических отделениях городских больниц. Это значительно расширяет возможности лечения пациентов с остеомиелитом и улучшает результаты терапии [28, 29, 40, 41, 42].

Таким образом, управляемый чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез по методике Г.А. Илизарова является эффективным и доступным методом, способным значительно улучшить качество жизни пациентов с остеомиелитом костей стопы.

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

Судницын Анатолий Сергеевич: концепция и дизайн работы, итоговая переработка статьи окончательное утверждение версии для публикации.

Рашидов Гаджи-Мурад Хабибович: сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи.

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

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### ***Соответствие статьи научной специальности:***

3.1.8. – «Травматология и ортопедия».

### **Список литературы:**

1. Аникин А.И., Деденков О.А., Князев В.В., Самойлова В.О. Опыт лечения хронического огнестрельного остеомиелита пяточной кости с некротической раной пяточной области. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. 2022; 9 (4): 32–37.
2. Борисов И.В. Хирургическая обработка при остеомиелите длинных костей. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костючёнка. 2023; 10 (1): 30–37.



3. Абдурасулов Э.М., Сагымбаев Э.А., Буларкиева М.К. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с посттравматическим хроническим остеомиелитом трубчатых костей на фоне использования традиционных технологий. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2021; (4): 62–68.
4. Кривенко С.Н., Попов С.В. Особенности металлоостеосинтеза при замещении костных дефектов у больных с травматическим остеомиелитом длинных костей. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2020; 5 (2): 138–145.
5. Сергеев С.В. Ампутации нижних конечностей и протезирование. *Практическая медицина*. 2021; 19 (3): 126–128.
6. Искусов П.В., Брагина С.В., Совершаев А.Е., Соболев Е.И., Зворыкин А.С., и соавт. Частичная травматическая ампутация заднего отдела правой стопы с повреждением задней большеберцовой артерии. *Гений ортопедии*. 2023; 29 (4): 419–424.
7. Панков И.Ю., Емелин А.Л., Сиразитдинов С.Д., Чрескостный остеосинтез при лечении импрессионнокомпрессионных переломов пяточной кости. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2023; 110: 29–33.
8. Судницын А.С., Гребенюк Л.А. Клиническая и патофизиологическая оценка тканей при оперативном лечении больных с нейроостеоартропатией стопы, осложненной хроническим остеомиелитом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 15 (2): 52–59.
9. Римашевский Д.В., Ахтямов И.Ф., Федуличев П.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению остеомиелита. *Практическая медицина*. 2021; 19 (1): 54–61.
10. Бадалов В.И., Самохвалов И.М., Коскин В.С., Петров А.Н., Рудь А.А., и соавт. Хирургическое лечение обширных дефектов мягких тканей конечностей и таза. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2022; 4 (10): 16–23.
11. Оболенский В.Н., Реконструкция среднего отдела инфицированной стопы Шарко. *Хирург*. 2020; 9 (10): 52–61.
12. Кубанов А.А., Мураховская Е.К., Комаров Р.Н., Дзюндзя А.Н., Винокуров И.А. Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы. *Лечащий Врач*. 2021; 8 (24): 57–61.
13. Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Корейба Д.К., Гаджимурадов Р.У., Гатина Л.Н. Современный взгляд на проблему: комплексное лечение раневых дефектов при деструктивной форме нейроостеоартропатии синдрома диабетической стопы. *Инфекции в хирургии*. 2023; 21 (2): 39–41.
14. Подкосов О.Д., Паршиков М.В., Казахмедов Р.М., Говоров М.В., Алиев М.М. Перспективы хирургических технологий в лечение посттравматического остеомиелита длинных костей конечностей с крупными сегментарными дефектами. *Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2021; (S2): 62.
15. Лечение остеомиелита пяточной кости с применением аутомиело-фибринозно-тромбоцитарного сгустка. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2022; 21 (3): 102–107.
16. Самодай В., Лакатош К.О., Кузнецова В.П. Современные возможности хирургического лечения пациентов с тяжелыми открытыми переломами костей голени, сопровождающимися дефектами перифрактурных тканей. *VIII Пироговский форум травматологов-ортопедов: Сборник материалов*, 2023; 274.
17. Bury D.C., Rogers T.S., Dickman M.M. Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021; 104 (4): 395–402.
18. Pinder R., Barlow G. Osteomyelitis of the hand. *J Hand Surg Eur*. 2016; 41 (4): 431–40. doi: 10.1177/1753193415612373.
19. Jha Y., Chaudhary K. Diagnosis and Treatment Modalities for Osteomyelitis. *Cureus*. 2022; 14 (10): e30713. doi: 10.7759/cureus.30713.
20. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G., et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117 (7): 212–238. doi: 10.1097/01.prs.0000222737.09322.77.

21. Mooney M.L., Haidet K., Liu J., et al. Hematogenous Calcaneal Osteomyelitis in Children. *Foot Ankle Spec.* 2017; 10 (1): 63–68. doi: 10.1177/1938640016679704.
22. Баранов С.В., Зайцев А.Б. Современный взгляд на реконструктивное хирургическое лечение больных остеомиелитом дистальных отделов нижних конечностей (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2020; 4 (56): 17–27.
23. Morelli I., Drago L., George D.A. et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2016; 47 (6): 68–76. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30842-7.
24. Ганиев Р.Р., Неведров А.В., Валиева Р.И., Заднепровский Н.Н., Иванов П.А., и соавт. Аутооттрансплантация лоскутов при лечении периимплантной инфекции после на костного остеосинтеза (анализ клинических наблюдений). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2021; 10 (3): 575–581.
25. Зайцев А.Б., Баранов С.В., Толмосов Ю.В. Комплексный подход к лечению больных хроническим остеомиелитом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 4 (52): 40–49.
26. Артемьев А.А., Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Абакиров М.Д., Плетнев В.В. внешний остеосинтез по Илизарову как метод окончательной фиксации сложных переломов голеностопного сустава. *Клиническая практика.* 2015; 6 (1): 10–16.
27. Оснач С., Оболенский В., Процко В., Борзунов Д., Загородний Н., и соавт. Метод двухэтапного лечения пациентов с тотальными и субтотальными дефектами стопы при нейроостеоартропатии Шарко. *Гений ортопедии.* 2022; 28 (4): 523–531.
28. Мамакеев К.М., Уметалиев Ю.К., Абдышев Э.А., Ниязов Б.С., Ниязова С.Б., и соавт. Современные принципы лечения гнойных ран мягких тканей (обзор литературы). *Бюллетень науки и практики.* 2024; 10 (4): 333–344.
29. Способ сращения костей при переломах и аппарат для осуществления этого способа: а.с. 98471 СССР. № 102/17- 762/4179/417962 ; заявл. 9.06.52 ; опубл. 17.08.54, Бюл. № 6.
30. Илизаров Г.А. Остеосинтез перекрещивающимися спицами. *Сборник научных работ.* 1954; 1: 136–146.
31. Илизаров Г. А. Новый принцип остеосинтеза с применением перекрещивающихся спиц и колец. *Сборник научных работ.* 1954; 1: 146–160.
32. Kliushin N.M., Sudnitsyn A.S., Subramanyam K.N., et al. Management of Neurologic Deformity of the Ankle and Foot With Concurrent Osteomyelitis With the Ilizarov Method. *Foot Ankle Int.* 2018; 39 (2): 226–235. doi: 10.1177/1071100717739396.
33. Zhang L., Chen Y., Wang X., et al. Simultaneous treatment of traumatic calcaneal osteomyelitis and defect deformity with near-arc bone transport by Ilizarov technique. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2021; 35 (3): 323–329. doi: 10.7507/1002-1892.202010064.
34. Osman W., Alaya Z., Kaziz H., et al. Treatment of high-energy pilon fractures using the ILIZAROV treatment. *Pan Afr Med J.* 2017; (27): 199. doi: 10.11604/pamj.2017.27.199.11066.
35. Alammam Y., Sudnitsyn A., Neretin A., et al. Closed arthrodesis in infected neuropathic ankles using Ilizarov ring fixation. *Bone Joint J.* 2020; (4): 470–477. doi: 10.1302/0301-620X.102B4.BJJ-2019-1158.R1.
36. Патент № 2381760 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56. Способ реконструкции заднего отдела стопы после удаления остеомиелитически пораженной пяточной кости: № 2008152551/14: заявл. 29.12.2008: опубл. 20.02.2010 / Н.М. Ключин, А.Ю. Злобин, С.И. Бурнашов; заявитель Федеральное государственное учреждение Российский научный центр Восстановительная травматология и ортопедия имени академика Г.А. Илизарова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи.
37. Патент № 2457804 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56. способ реконструкции заднего отдела стопы при отсутствии пяточной кости : № 2011120144/14 : заявл. 19.05.2011 : опубл. 10.08.2012 / Н.М. Ключин, В.И. Шляхов, А.В. Злобин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное учреждение Российский научный центр Восстановительная травматология и

ортопедия имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

38. Патент № 2506918 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56. Способ реконструкции заднего отдела стопы при дефекте покровных тканей его подошвенной поверхности и отсутствии пяточной кости : № 2012135208/14 : заявл. 16.08.2012 : опубл. 20.02.2014 / П.А. Степаненко, Н.М. Ключин; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский научный центр Восстановительная травматология и ортопедия имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
39. Судницын А., Ключин Н., Щурова Е. Органосохраняющая методика лечения больных с хроническим остеомиелитом костей голеностопного сустава и заднего отдела стопы (случай из практики). Гений ортопедии. 2016; (2): 94–96.
40. Osaki T., Hasegawa Y., Tamura R., et al. Combined treatment using cross-leg free flap and the Masquelet technique: a report of two cases. Case Reports Plast Surg Hand Surg. 2022; 9 (1): 99–104. doi: 10.1080/23320885.2022.2039667
41. Колмогоров Ю.Н., Успенский И.В., Маслов А.Н., Новиков А.Е., Тарасов Д.А., и соавт. Костнозамещающие имплантаты из материала «рекост-м» на основе 3d-моделирования для закрытия посттравматических дефектов черепа: доклинические и клинические исследования. Современные технологии в медицине. 2018; 10 (3): 95–103.
42. Ларионова Т., Бегимбетова Н., Судницын А., Александров С. Клинико-статистическая и рентгенологическая характеристика больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей, лечившихся в Центре гнойной остеологии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им акад. Г.А. Илизарова». Гений ортопедии. 2016; (2): 46–50.

#### References:

1. Anikin A. I., Dedenkov O. A., Knyazev V. V., et al. Management of chronic calcaneus gunshot osteomyelitis with a necrotic wound in the calcaneal region. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2022; 9 (4): 32-37 (in Russian)] DOI: 10.25199/2408-9613-2022-9-4-32-37.
2. Borisov I. V. Surgical debridement in long bones osteomyelitis. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2023; 10 (1): 30-37 (In Russian)] DOI 10.25199/2408-9613-2023-10-1-30-37.
3. Abdurasulov M.G., Sagymbaev E.M., Bularkieva E.A. Immediate and long-term results of surgical treatment of patients with post-traumatic chronic osteomyelitis of tubular bones against the background of the use of traditional technologies . Healthcare of Ky 2021;(4):62-68. (In Russian)] DOI 10.51350/zdravkg2021124762.
4. Krivenko S. N., Popov S.V. Replacement of osteal defects at the patients with a traumatic osteomyelitis of long bones. Bulletin of emergency and recovery surgery. 2020;5(2):138-145. (In Russian).
5. Sergeev S.V. Amputations of lower extremities and prosthetics. Practical medicine. 2021;19(3):126-128. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2021-3-126-128.
6. Iskusov P.V., Bragina S.V., Sovershaev A.E., et al. Traumatic partial hindfoot amputation with injury to the posterior tibial artery. Genij Ortopedii. 2023;29(4):419-424. (In Russian) org/10.18019/1028-4427-2023-29-3-419-424.
7. Pankov I. Yu., Emelin A. L., Sirazitdinov S. D. Transosseous osteosynthesis for impressed-compression calcaneous fractures. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2023;110:29-33 (In Russian) doi.org/10.5281/zenodo.8037154.
8. Sudnitsyn A.S., Grebenyuk L.A. Clinical and pathophysiological evaluation of the tissues in the surgical treatment of patients with neuroosteoarthropathy foot complicated by chronic osteomyelitis. Journal of New Medical Technologies. 2021;15(2):52-59. (In Russian) DOI24412/2075-4094-2021-2-1-8.
9. Rimashevskiy D.V., Akhtyamov I.F., Fedulichev P.N. Interdisciplinary approach to diagnostics and treatment osteomyelitis. Practical medicine. 2021;19(1):54-61. (In Russian) DOI: 10.32000/2072-1757-2021-1-54-61

10. Badalov V.I., Samokhvalov I.M., Koskin V.S., et al. Surgical tactics in cases with large wounds of soft tissue of limbs and pelvis. Medical bulletin of the main military clinical hospital named after n.n. burdenko. 2022;4(10):16-23. (In Russian) DOI 10.53652/2782-1730-2022-3-4-16-23.
11. Obolensky V. N., Reconstruction of the middle section of Charcot's infected foot. The Surgeon. 2020;9(10):52-61.
12. Kubanov A. A., Murakhovskaya E. K., Komarov R. N., et al. Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot. Lechaschy Vrach. 2021;8(24):57-61 (In Russian) DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.010
13. Koreiba K. A., Minabutdinov A. R., Koreiba D. K., et al. Modern view of the problem: complex treatment of wound defects in the destructive form of neuroosteoarthopathy diabetic foot syndrome. Infections in surgery. 2023;21(2):39-41 (In Russian).
14. Podkosov O. D., Parshikov M. V., Kazakhmedov R. M., et al. Emergency surgery named after I.I. Dzhanelidze. 2021;(S2):62. (In Russian).
15. Bulavkin V.P., Fedzianin S.D., Matusevich E.A., et al. The treatment of osteomyelitis of the calcaneus with the use of automyelo-fibrinous-platelet clot. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University . 2022;21(3):102-107 (In Russian) DOI 10.22263/2312-4156.2022.3.102.
16. Samodai V., Lakatos K. O., Kuznetsova V. P. Modern possibilities of surgical treatment of patients with severe open fractures of the shin bones accompanied by defects of the perifractural tissues. VIII Pirogov Forum of Orthopedic Traumatologists: Collection of materials, 2023;274.
17. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2021;104(4):395-402.
18. Pinder R, Barlow G. Osteomyelitis of the hand. J Hand Surg Eur. 2016;41(4):431-40. doi: 10.1177/1753193415612373.
19. Jha Y, Chaudhary K. Diagnosis and Treatment Modalities for Osteomyelitis. Cureus. 2022;14(10):e30713. doi: 10.7759/cureus.30713.
20. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Plast Reconstr Surg. 2006;117(7):212-238. doi: 10.1097/01.prs.0000222737.09322.77.
21. Mooney ML, Haidet K, Liu J, et al. Hematogenous Calcaneal Osteomyelitis in Children. Foot Ankle Spec. 2017;10(1):63-68. doi: 10.1177/1938640016679704.
22. Baranov S. V., Zaytsev A. B. A modern view on reconstructive surgical treatment of osteomyelitis of distal ends of inferior limbs (literature review). University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2020;4(56):17-27 107 (In Russian) DOI 10.21685/2072-3032-2020-4-2.
23. Morelli I, Drago L, George DA et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. Injury. 2016;47(6):68-76. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30842-7.
24. Ganiyev R.R., Nevedrov A.V., Valiyeva R.I., et al. Autotransplantation of Flaps in the Treatment of Peri-Implant Infection After Osteosynthesis (Analysis of Clinical Observations). Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care. 2021;10(3):575-581. (In Russian) org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-575-581.
25. Zaytsev A. B., Baranov S. V., Tolmosov Yu. V. Integrated approach to treatment of patients with chronic osteomyelitis. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2019;4(52):40-49. (In Russian) DOI 10.21685/2072-3032-2019-4-4.
26. Artem'ev A.A., Zagorodnij N.V., Ivashkin A.N., et al. Ilizarov frame for final treatment of severe ankle fractures. Journal of Clinical Practice. 2015;6(1):10-16. (In Russian) doi: 10.17816/clinpract6110-16.
27. Osnach S., Obolensky V., Protsko V., et al. Method of two-stage treatment of total and subtotal defects of the foot in Charcot neuroosteoarthopathy. Genij Ortopedii. 2022;28(4):523-531 (In Russian) DOI 10.18019/1028-4427-2022-28-4-523-531.
28. Mamakeev, K., Umetaliev, Y., Abdyshev, E., et al. (2024). Modern Principles of Treatment of Purulent Wounds of Soft Tissue (Literature Review). Bulletin of Science and Practice. 2024;10(4):333-344. (in Russian) DOI 10.33619/2414-2948/101/37.

29. The method of bone fusion in fractures and the apparatus for carrying out this method: A.S. 98471 USSR. No. 102/17- 762/4179/417962 ; application No. 9.06.52 ; publ. 17.08.54, Bul. No. 6.
30. Ilizarov G. A. Osteosynthesis with crossed spokes. Collection of scientific papers.1954;1:136-146.
31. Ilizarov G. A. A new principle of osteosynthesis using intersecting spokes and rings. Collection of scientific papers. 1954;1:146-16.
32. Kliushin NM, Sudnitsyn AS, Subramanyam KN, George J. Management of Neurologic Deformity of the Ankle and Foot With Concurrent Osteomyelitis With the Ilizarov Method. *Foot Ankle Int.* 2018;39(2):226-235. doi: 10.1177/1071100717739396.
33. Zhang L, Chen Y, Wang X, et al. Simultaneous treatment of traumatic calcaneal osteomyelitis and defect deformity with near-arc bone transport by Ilizarov technique. *Zhongguo Xiu Fu, Chong Jian Wai, Ke Za Zhi.* 2021;35(3):323-329. doi: 10.7507/1002-1892.202010064.
34. Osman W, Alaya Z, Kaziz H, et al. Treatment of high-energy pilon fractures using the ILIZAROV treatment. *Pan Afr Med J.* 2017;(27):199. doi: 10.11604/pamj.2017.27.199.11066.
35. Alammr Y, Sudnitsyn A, Neretin A, et al. Closed arthrodesis in infected neuropathic ankles using Ilizarov ring fixation. *Bone Joint J.* 2020;(4):470-477. doi: 10.1302/0301-620X.102B4.BJJ-2019-1158.R1.
36. Patent No. 2381760 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/56. Method of reconstruction of the posterior part of the foot after removal of the osteomyelitic calcaneus : No. 2008152551/14 : application. 29.12.2008 : published. 20.02.2010 / N. M. Klyushin, A. Y. Zlobin, S. I. Burnashov; applicant Federal State Institution Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarova of the Federal Agency for High-Tech Medical Care.
37. Patent No. 2457804 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/56. method of reconstruction of the posterior part of the foot in the absence of the calcaneus: No. 2011120144/14: application 19.05.2011 : published 10.08.2012 / N. M. Klyushin, V. I. Shlyakhov, A.V. Zlobin et al. ; applicant Federal State Institution Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation.
38. Patent No. 2506918 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/56. A method for reconstructing the posterior part of the foot in case of a defect in the integumentary tissues of its plantar surface and the absence of a calcaneus : No. 2012135208/14 : application 08/16/2012 : published 02/20/2014 / P. A. Stepanenko, N. M. Klyushin ; applicant Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation.
39. Sudnitsyn A., Kliushin N., Shchurova E. The technique of organ-saving when treating patients with chronic osteomyelitis of the ankle and hindfoot bones (a case report). *Genij Ortopedii.* 2016;(2):94-96. (In Russian.) doi.org/10.18019/1028-4427-2016-2-94-96
40. Osaki T, Hasegawa Y, Tamura R, et al. Combined treatment using cross-leg free flap and the Masquelet technique: a report of two cases. *Case Reports Plast Surg Hand Surg.* 2022;9(1):99-104. doi: 10.1080/23320885.2022.2039667
41. Kolmogorov Yu.N., Uspensky I.V., Maslov A.N., et al. Rekost-M bone replacement implants based on 3D modeling for closing postcraniotomy skull defects: pre-clinical and clinical studies. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2018;10(3):95–103. (in Russian) doi.org/10.17691/stm2018.10.3.11
42. Larionova T., Begimbetova N., Sudnitsyn A., et al. Clinical-statistical and radiological characteristic of the patients with chronic long tubular bone osteomyelitis who treated in pyogenic osteology departments of FSBI RISC “RTO”. *Genij Ortopedii.* 2016;(2):46-50. (In Russian) org/10.18019/1028-4427-2016-2-46-50

***Информация об авторах:***

1. Рашидов Гаджи-Мурад Хабибович, аспирант 2 года, Врач-травматолог-ортопед, e-mail: [Rashidovg@yandex.ru](mailto:Rashidovg@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0006-2513-1199.
2. Судницын Анатолий Сергеевич, к.м.н., заведующий научной лабораторией Клиники гнойной остеологии, врач-травматолог-ортопед, e-mail: [anatol\\_anatol@mail.ru](mailto:anatol_anatol@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-2602-2457, Author ID Scopus: 57195315430.

***Author information***

1. Rashidov G-M Kh., 2nd year graduate student of the Clinic of Purulent Osteology. Traumatologist-orthopedist, e-mail: [Rashidovg@yandex.ru](mailto:Rashidovg@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0006-2513-1199.
2. Sudnitsyn A.S., Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory of the Clinic of Purulent Osteology, Traumatologist-orthopedist, e-mail: [anatol\\_anatol@mail.ru](mailto:anatol_anatol@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-2602-2457, Author ID Scopus: 57195315430.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

Тепляшина Е.А., Малиновская Н.А., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю.

**ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА****ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет****имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия,  
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1**

Ключевым процессом для изучения нейропластичности выступает нейрогенез и участие в нём гормонов. Цель настоящего обзора состоит в анализе новейших данных, полученных исследователями в этой области, и формировании общего представления о молекулярных механизмах действия гормонов на этапы нейрогенеза. Изучена литература, включающая научные отечественные и зарубежные публикации, которые были подготовлены преимущественно за последние пять лет.

Методами исследования выступали анализ первоисточников и научных результатов, полученных другими авторами. Использование сравнительного анализа позволило исследовать и сопоставить виды действия гормонов в зависимости от места их синтеза. Применение системно-структурного метода позволило сформировать авторскую схему, отображающую влияние гормонов на нейрогенез.

В обзоре рассматривается влияние гормонов на нейрогенез. Установлено, что снижение концентрации гормонов или нарушение их метаболизма может выступать причиной развития патологических состояний. Выявлено сходство нейронных и сосудистых сетей в механизмах их роста и развития.

Сформулирован вывод о необходимости изучения механизмов взаимосвязи нейрогенеза и ангиогенеза с целью выявления новых молекул, регулирующих активность пронеурогенных или проангиогенных клеток.

**Ключевые слова:** нейрогенез, гормоны, нейропластичность, факторы роста

Teplyashina E.A., Malinovskaya N.A., Endrzheevskaya-Shurygina V.Yu.

**HORMONAL REGULATION OF NEUROGENESIS****Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak St.,  
Krasnoyarsk, Russia, 660022**

*The key process for studying neuroplasticity is neurogenesis and the participation of hormones in it. The purpose of this review is to analyze the latest data obtained by researchers in this field and to form a general understanding of the molecular mechanisms of the action of hormones on the stages of neurogenesis. The literature was studied, including scientific domestic and foreign publications that were prepared mainly over the past five years.*

*The research methods were the analysis of primary sources and scientific results obtained by other authors. The use of comparative analysis made it possible to study and compare the types of action of hormones depending on the place of their synthesis. The use of the systemic-structural method made it possible to formulate the author's diagram reflecting the influence of hormones on neurogenesis.*

*The review examines the influence of hormones on neurogenesis. It has been established that a decrease in the concentration of hormones or disruption of their metabolism can cause the development of pathological conditions. The similarities between neural and vascular networks in the mechanisms of their growth and development have been revealed.*

*The conclusion is formulated about the need to study the mechanisms of the relationship between neurogenesis and angiogenesis in order to identify new molecules that regulate the activity of proneurogenic or proangiogenic cells.*

**Keywords:** neurogenesis, hormones, neuroplasticity, growth factors

**Введение.**

Нейрогенез выступает сложным процессом, связанным с формированием новых нейронов из нервных стволовых клеток (НСК). К основным стадиям нейрогенеза относят пролиферацию эндогенных стволовых клеток, миграцию и дифференциацию клеток в зрелый нейрон. В этой связи особый научный интерес вызывает влияние гормонов на отдельные стадии нейрогенеза.

Предварительно следует отметить, что история изучения нейрогенеза имеет глубокие корни. Так, уже в 1990 г. нейробиологами было сделано несколько важных открытий, посвященных нейрогенезу. В независимых исследованиях ученые развили концепцию нейрогенеза у взрослых млекопитающих и было установлено, что процесс роста нейронов продолжается в течение всей жизни [1]. Этот процесс является интегративным и регулируемым. При этом регуляция обеспечивается сигнальными молекулами на разных этапах его развития – факторами роста, гормонами, нейтрофинами, нейротрансмиттерами и др. [2, 3, 4]. Существует мнение о том, что гормоны действуют на нейрогенез, не просто как регуляторные молекулы, а как нейрогенные факторы [5].

Согласно проведенному исследованию установлено, что процесс нейрогенного установления связей между вновь образованными нейронами основан на нейропластичности и синаптогенезе. При нейропластичности затрагиваются все стадии развития головного мозга. Важно отметить, что нейроразвитие – достаточно сложный процесс, в котором большое значение имеют гормоны. Так, половые гормоны и их производные широко распространены как в мужском, так и в женском головном мозге и действуют они посредством геномных и негеномных рецепторов. Воздействие этих гормонов возможно как на нейропластичность, так на синаптическую передачу. Это дает основание предполагать, что влияние гормонов может вносить изменения в структуру и функции развивающегося головного мозга [6, 8].

Молекулярные механизмы, контролирующие нейрогенез, особенно хорошо изучены для эмбрионального периода и объединяют сигнальные, транскрипционные и эпигенетические механизмы [8]. В эмбриональном нейрогенезе нейроэпителиальные клетки симметрично делятся с образованием двух дочерних клеток. Постепенно нейроэпителиальные клетки подавляют свои эпителиальные признаки и приобретают глиальные свойства. В результате формируется однородная популяция клеток радиальной глии. Данные клетки сконцентрированы в субветрикулярной (SVZ) и субгранулярной (SGZ) зонах постнатального и взрослого мозга и представляют собой пул нейрональных стволовых клеток (NSCs) с глиальным фенотипом, характерным для развивающегося мозга [9].

Важно отметить существующее сходство молекулярных процессов в нервной и сосудистой системах. Это обусловлено тем, что ряд факторов роста FGF, BMP, Shn, Slit/Robo характеризуются одинаковым участием в развитии этих систем. Примечательно и то, что на нейроваскулярном уровне механизмы взаимодействия этих факторов не до конца изучены [10]. Также взаимосвязь процессов прослеживается на этапе созревания и миграции кровеносных сосудов нейронов или глиальных клеток [11].

Таким образом, изучение молекулярных механизмов ангиогенеза и нейрогенеза с участием гормонов имеет большое значение для нейропластичности мозга [12] и инновационных методов в регенеративной медицине, особенно при лечении неврологических заболеваний с сосудистой патологией. Представляется необходимым рассмотреть отдельные гормоны в контексте характера их влияния на нейрогенез.

**Белково-пептидные гормоны: соматотропный гормон (СТГ).**

Соматотропному гормону отводится важная роль в регуляции нейрогенеза, миелинизации и синаптогенезе. Научный интерес вызывает анализ влияния данного гормона на нейропротекцию как явление, замедляющее повреждение ткани мозга. Так, нейропротекторное действие СТГ способствует сохранению целостности нейронов после повреждения, которое возникает при гипоксически-ишемической энцефалопатии, инфаркте головного мозга, черепно-мозговой травме или нейродегенеративных заболеваниях. Механизм нейропротекции играет важную роль для пролиферации, дифференцировки, выживания нейронов, а также для поддержания энергетического



метаболизма нервных клеток. Сигнальные механизмы нейропротекции, индуцированной СТГ, включают пути PI3K и MAPK [13]. Следовательно, особое значение механизма нейропротекции проявляется в обеспечении клеток необходимой энергией.

Нельзя не заметить, что путь PI3K приводит к фосфорилированию Akt-киназы. Данный фермент является ключевым в сигнальном пути PI3K/AKT и вовлечен в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток посредством ингибирования проапоптотических факторов, таких как каспаза 3, 9 и GSK3 $\beta$ . В свою очередь путь MAPK, являющийся киназным сигнальным путем белковых молекул, передает сигнал от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра, а также способствует выживанию нейронов за счет деактивации Bcl-2 ассоциированного белка и активации транскрипции CREB-опосредованных белков.

В специальных исследованиях отмечается, что при экзогенной терапии СТГ повышается уровень ИФР-1 (insulin-like growth factor-1), эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), оказывающих защитную роль при гипоксическом ишемическом повреждении головного мозга. Кроме того, указывается, что нейропротекция, индуцированная СТГ, приводит также к подавлению генов, вызывающих апоптоз Bax и Bad, соответственно [14].

Интересно отметить об особенностях регуляторного воздействия СТГ на пролиферацию и дифференцировку нейральных стволовых клеток в SVZ и SGZ. Так, рекомбинантный человеческий СТГ способствует пролиферации нейральных стволовых клеток, а также их предшественников, выделенных из коры головного мозга. При этом направленность клеточных процессов во многом зависит от концентрации СТГ: низкие дозировки СТГ индуцируют клеточную пролиферацию, тогда как более высокие концентрации вызывают клеточную дифференцировку и одновременно рост нейритов, что опосредуется участием фермента поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP) [15].

#### **Белково-пептидные гормоны: инсулин.**

Исследования последних десятилетий, посвященные роли инсулина в развитии клеток головного мозга, приобрели практически значимый и научно доказательный характер. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) регулируют биологические процессы посредством рецептора тирозинкиназы (IFR-1R) и рецептора инсулина (IR). В головном мозге сосредоточено достаточно много биохимических процессов, отвечающих за энергетический баланс и гомеостаз важных метаболитов. Такие области головного мозга, как гипоталамус, гиппокамп, обонятельная луковица и кора головного мозга характеризуются высокой экспрессией IR, что может свидетельствовать о разнообразии функций инсулина [16, 17].

Подробно описана роль инсулина в активации нейрональных стволовых клеток, росте и развитии нейрональной сети, синаптогенезе. Было аргументировано, что патогенез некоторых нейродегенеративных заболеваний головного мозга связывают с нарушением метаболизма инсулина и передачей сигналов. Вполне доказанной считается взаимосвязь развития сахарного диабета 2 типа и болезни Альцгеймера, проявляющаяся в общих патогенетических механизмах развития данных заболеваний. Для инсулина характерно нейропротекторное свойство и проявление им нейротрофического действия на нейроны головного мозга. Это связано с проявлением когнитивных функций, включая эмоциональное состояние, внимание, обучение и память [18].

Интересно отметить, что специфическое выключение IR в головном мозге нарушает регуляцию энергетического метаболизма и развитие патологических метаболических фенотипов, приводящих к ожирению или инсулинорезистентности. При этом сниженная чувствительность к инсулину в головном мозге характеризуется также специфическими изменениями в периферических тканях [19].

#### **Глюкокортикостероиды: кортикостерон.**

Роль кортикостероидных гормонов при экзогенном введении в клетки головного мозга приводит к снижению пролиферации, миграции и выживания прогениторных стволовых клеток в эмбриональном периоде развития. Данное воздействие может быть реализовано посредством двух механизмов –

убиквитин-опосредованной деградации  $\text{cyclin D1}$  и  $\text{TGF}\beta\text{-SMAD2/3}$  и Hedgehog сигналинга [20].

Так, при изучении головного мозга стареющего человека были выявлены противоречивые наблюдения. С одной стороны, при увеличении кортикостероидов и их рецепторов нарушается нейрогенез в гиппокампе, а с другой стороны, некоторые глюкокортикоиды (гальцинонид, флутиказон, клобетазол) стимулируют пролиферативную способность клеток за счет активации мембранного рецептора  $\text{Sm}\alpha$ , участвующего в сигнальном пути Hedgehog [21]. Это указывает на то, что физиологические концентрации глюкокортикоидов реализуют своё действие через минералокортикоидный рецептор (МКР), а избыточное количество глюкокортикоидов активирует глюкокортикоидный рецептор (ГКР) и подавляет нейрогенез.

### **Глюкокортикостероиды: альдостерон. В**

Минералокортикоид альдостерон взаимодействует с МКР рецептором и способствует сохранению пролиферирующих свойств стволовых клеток в гиппокампе крыс после удаления эндогенных стероидов надпочечников. Существует интересное мнение о том, что концентрация МКР в прогениторных клетках гиппокампа и нейрональных стволовых клетках одинаково увеличивается во время периода дифференцировки эмбриональных стволовых клеток. И наоборот, если МКР отсутствует в прогениторных клетках гиппокампа, следовательно, будет наблюдаться их отсутствие в нейрональных стволовых клетках. Это свидетельствует о существовании не прямой опосредованной модуляции нейрогенеза кортикостероном посредством реализации двух механизмов – активации нейронной активности (NMDA/глутамат/серотонин) и выработки эндогенных трофических факторов [22].

Необходимо отметить, что МКР регулирует целостность и стабильность нейронных сетей. Экспериментальные данные, полученные в исследовании на возрастных мышах, указывают на то, что альдостерон способствует пролиферации нейральных стволовых клеток гиппокампа и снижает когнитивный дефицит. В целом, это демонстрирует, что наблюдается активация сигнального пути  $\text{PI3K/Akt/GSK-3}\beta$  [23].

### **Стероидные гормоны: эстрадиол.**

Стероидные женские половые гормоны характеризуются многообразным влиянием на нейрогенез. Интересные данные были получены относительно стимулирующего действия эстрадиола на нейрогенез, влияния эстрогенов на функционирование ГЭБ (гематоэнцефалический барьер), а также развитие нейровоспаления у самок млекопитающих [24]. Примечательно, что нейрогенез имеет тесную связь с когнитивными функциями. Было установлено, что эстрон и эстрадиол могут по-разному влиять на нейропластичность и когнитивные функции [25, 26, 27].

Как известно, процесс нейрогенеза достаточно активно протекает в зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне. У человека мультипотентные клетки-предшественники локализованы в миндалевидном теле, лобной и височной коре, субкортикальном белом веществе, гиппокампе и паравентрикулярной зоне. Как отмечалось выше, в перечисленных областях головного мозга активно происходит клеточная пролиферация вследствие патологических процессов. Однако стало известно, что при физиологических условиях также наблюдается пролиферация нейронов. При этом количество новых клеток в зубчатой извилине определяется уровнем эстрогена. Именно эстрадиол увеличивает численность новых нейронов в миндалевидном теле, а также выживаемость вновь образованных нейронов [28].

Примечательно, что контроль над делением и дифференцировкой нейронов осуществляется под прямым действием факторов роста и второстепенным действием эстрадиола, ацетилхолина, серотонина, прогестерона. Потенциальными мишенями для эстрадиола являются фактор роста нервов, нейротрофный фактор мозгового происхождения (BDNF), нейротрофины 3 и 4, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1) и его рецепторы [29]. Важно отметить, что факторы роста играют существенную роль в поддержании функций нейронов. Секреция BDNF отмечается как в астроцитах, так и в эндотелиальных клетках. В свою очередь, BDNF влияет на выработку

серотонина, а ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают экспрессию BDNF. Такое взаимодействие фактора роста и нейромедиатора синергично регулирует пролиферацию нейронов [30, 31].

Еще одним интересным свойством эстрадиола является контроль синтеза нейропрогестерона – одного из основных регуляторов нейрогенеза. Синтезируется нейропрогестерон в астроцитах за счет слаженного взаимодействия мембраносвязанного рецептора эстрогена (РЭ-α) с глутаматным рецептором 1α [32].

Также имеются научные данные о проявлении эстрадиолом ангио- и нейропротекторных эффектов. За счёт данных эффектов улучшается кровоток в течение и после ишемического повреждения тканей. Это становится возможным посредством стимулирующего влияния эстрадиола и РЭ-α на ангиогенез в ишемизированной области мозга посредством увеличения экспрессии ангиопоэтина-1. Эстрогены способствуют повышению в артериях головного мозга белков теплового шока [33].

Таким образом, эстрогены и их рецепторы играют важную роль в ЦНС за счет проявления ими разнообразных молекулярных механизмов. Рассмотренные стероидные гормоны стимулируют нейрогенез, повышают функциональную и метаболическую активность нейронов, поддерживают энергетический баланс клеток, уменьшают последствия окислительного повреждения клеток. Тем не менее, остаются нерешенными некоторые вопросы о потенциальном влиянии эстрогена и эстрадиола на созревание нейронов в гиппокампе.

### **Стероидные гормоны: тестостерон.**

Установлено, что нейрогенез у взрослых самцов грызунов модулируется стероидными гормонами, включая андрогены [34, 35]. Длительное воздействие андрогенов, таких как тестостерон и дигидротестостерон, повышает выживаемость нейронов в зубчатой извилине самцов, посредством андрогенного рецептора. Интересно отметить, что прямое воздействие андрогенов не оказывает существенного влияния на нейрогенез у взрослых или среднего возраста самок грызунов, при этом ингибитор ключевого фермента ароматазы – (летрозол) усиливает нейрогенез в гиппокампе самок мышей среднего возраста. В отличие от других андрогенов, андрогенные анаболические стероиды снижают нейрогенез в гиппокампе самцов грызунов. Результаты проведенного исследования указывают на способность андрогенов усиливать нейрогенез гиппокампа у взрослых грызунов, что зависит от дозы, типа андрогена, пола, продолжительности и возраста [36].

Последовательность событий такого воздействия представляется следующим образом: деление эндотелиальных клеток, запуск ангиогенеза, экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), секреция матриксной металлопротеиназы MMP9 и связывание VEGF с эндотелиальным рецептором VEGFR2. Расширенная микрососудистая сеть зубчатой извилины гиппокампа секретирует нейротрофический фактор (BDNF), который, в свою очередь, поддерживает рекрутирование вновь генерируемых нейронов. Этот процесс характеризуется клеточной ограниченностью и функциональной спецификой [37].

Отмечается, что действие андрогенов на формирование нейронов, их выживаемость и нейропротективные свойства определяется возрастом самцов животных и наиболее выражено для особей молодого и среднего возраста. Так, андрогенные анаболические стероиды оказывают замедляющие действие на нейрогенез в гиппокампе.

Интересно и то, что влияние тестостерона на нейрогенез затрагивает как андрогенные, так и эстрогеновые пути. Индуцированный тестостероном нейрогенез сопровождается усилением формирования капиллярной сосудистой сети и выработкой факторов роста [37].

Андрогены избирательно повышают выживаемость вновь образованных нейронов, мало влияя при этом на пролиферацию клеток. Является ли это результатом действия андрогенов непосредственно на рецепторы новых нейронов, остается неясным, и могут быть задействованы косвенные пути, включающие нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и глюкокортикоиды. Как показали эксперименты *in vitro*, тестостерон обладает широким спектром нейропротекторных эффектов. Следовательно, нарушение метаболизма тестостерона может привести к нарушению нейрогенеза, а

также может способствовать развитию некоторых неврологических заболеваний [38, 39].

### Гормоны щитовидной железы: тироксин и трийодтиронин. Влияние на нейрогенез.

Как известно, гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) оказывают непосредственное влияние на развитие головного мозга и, в частности, на нейрогенез [40, 41]. Так, гормон Т3 и его рецептор TRα1 играет основную роль в направленной дифференцировке стволовых клеток по нейрональному фенотипу. Этот гормон может оказывать репрессирующее действие на гены, кодирующие фактор плюрипотентности – Sox2. Следовательно, можно предположить, что как рецептор TRα1, так и его лиганд Т3 определяют направленность первоначальных стадий дифференцировки стволовых клеток посредством клеточного контроля Т3 и фермента йодтирониндеодиназы 2 (DIO2) [42].

Стоит отметить и тот важный момент, что Т3 способен снижать гибель нейронов и удалять поврежденные митохондрии из клетки за счет механизма митофагии. Примечательно, что Т3 также восстанавливает митохондриальную дисфункцию, вызванную, например, травмой головного мозга. Этот гормон стимулирует нейрогенез посредством взаимодействия зрелых нейронов и нейральных стволовых клеток. В соответствии с результатами одного исследования, культура нейронов подвергалась кислородной и глюкозной депривации. Последующее воздействие на клеточную культуру Т3 способствовало усилению дифференцировки нервных стволовых клеток *in vitro* в зрелые нейроны [44].

Гиппокамп очень чувствителен к уровню гормонов щитовидной железы. Учитывая важную роль гормонов щитовидной железы в регуляции многих метаболических процессов, стоит также отметить, что Т4 необходим для дифференцировки нейрональных клеток, нейропластичности, миелинизации. В дополнение к этому, тироксин поддерживает синаптогенез и участвует в стимуляции нейрогенеза в субгранулярной зоне гиппокампа. Согласно недавно проведенному исследованию было установлено, что гипотиреоз, возникший у взрослых особей крыс-альбиносов, сопровождался повреждающим действием на нейроны гиппокампа, нарушением нейрогенеза, миграции, пролиферации и синаптической передачи клеток с последующими когнитивными нарушениями [45, 46]. В итоге авторы пришли к заключению о том, что дисфункция гиппокампа, возникшая на фоне гипотиреоза, может быть восстановлена благодаря заместительной терапии тироксином.

Таким образом, дисбаланс гормонов щитовидной железы имеет большое значение прежде всего для эмбрионального нейрогенеза. Трийодтиронин является активной биологической формой гормона и регулирует основные внутриклеточные сигнальные пути в клетке. При этом точно не установлено влияет ли данный гормон на начальные стадии нейрогенеза и формирование нейронных связей.

Проанализированный в научной статье материал о влиянии гормонов на нейрогенез показан на оригинальной схеме 1.

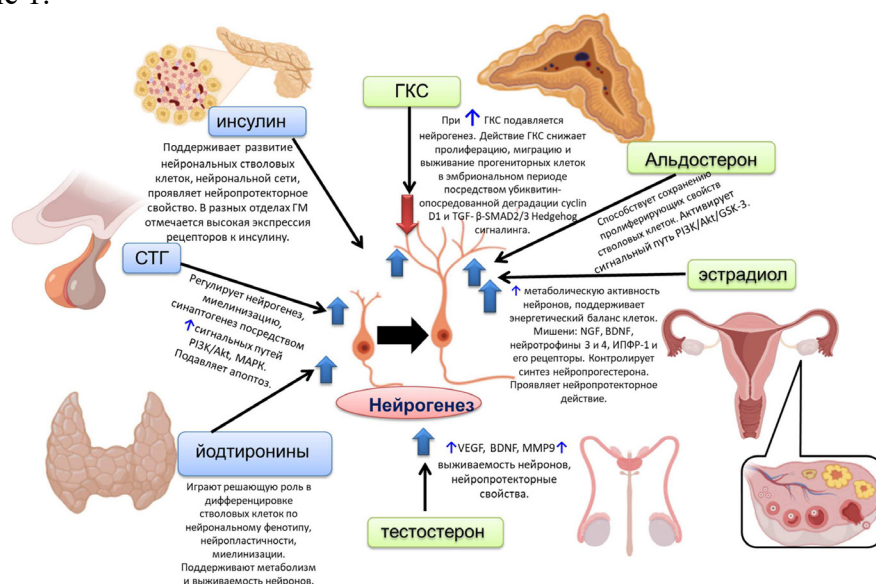


Схема 1. Влияние гормонов на нейрогенез

В табл. 1 представлена информация о влиянии проанализированных гормонов на нейрогенез с учетом первоисточника.

Таблица 1.

## Значение гормонов для нейрогенеза: основные биологические эффекты

Группа гормонов	Представители	Оказываемый эффект на нейрогенез
Белково-пептидные гормоны	Инсулин	Активирует нейрональные стволовые клетки. Участвует в синаптогенезе. Оказывает нейропротекторное свойство [Dakis T., 2023]. Регулирует биологические процессы посредством рецептора тирозинкиназы (IFR-1R) и рецептора инсулина (IR) [Agrawal R. 2021; Firdous S.M., 2022].
	Соматотропный гормон	Оказывает нейропротекторное действие для сохранения свойств нейронов после повреждения. Способствует пролиферации, дифференцировке, выживанию нейронов. Поддерживает энергетический обмен [Pedrolli F., 2022]. Действие на эти клеточные процессы опосредуется ферментом PARP [J.-Y. Chung, J.-S. Sunwoo; M.-W. Kim, M. Kim, 2015].
Гормоны щитовидной железы	Трийодтиронин (T3)	Определяет направление дифференцировки стволовых клеток по нейрональному фенотипу. Действие опосредуется рецептором TR $\alpha$ 1 [Kapri D., Fanibunda S.E. 2022]. Снижает гибель нейронов и удаляет из клетки поврежденные митохондрии за счет механизма митофагии. Восстанавливает митохондриальную дисфункцию [Lin C. et al., 2020].
	Тироксин (T4)	Необходим для дифференцировки нейрональных клеток, нейропластичности, миелинизации. Поддерживает синаптогенез, участвует в стимуляции нейрогенеза в субгранулярной зоне гиппокампа [Farg E.A. et al. 2023].
Глюкокортикостероиды/минералокортикоиды	Кортикостерон	Снижает пролиферацию, миграцию и выживание прогениторных стволовых клеток в эмбриональном периоде развития [Viho E.M., 2019].
	Альдостерон	Стимулирует пролиферативную способность клеток головного мозга за счет активации мембранного рецептора Smo, участвующего в сигнальном пути Hedgehog [Viho E.M., 2019].
Половые гормоны (также гормоны стероидной природы)	Эстрадиол	Увеличивает численность новых нейронов в миндалевидном теле, сохраняет выживаемость вновь образованных нейронов [Arjmand S., 2023]. Проявляет ангио- и нейропротекторный эффекты [Chen P., 2022].
	Тестостерон	Поддерживает свойства нейронов в зубчатой извилине, посредством андрогенного рецептора. Усиливает нейрогенез в гиппокампе [Blankers S.A., Galea L.A. 2021]. Обладает нейропротекторным эффектом [Kuwahara A. et al., 2021].

**Вывод.**

Процесс нейрогенеза характеризуется динамичностью и изменчивостью под влиянием различных стимулов и патологических факторов. При этом гормоны оказывают разнообразное действие на регуляцию нейрогенеза. Механизмы действия гормонов реализуются путем сложного взаимодействия регуляторных молекул. Наблюдается их непосредственное влияние на основные структурно-функциональные характеристики клеток головного мозга в процессе его развития. Наличие в нейрогенных нишах достаточно большого количества рецепторов для гормонов обуславливает специфичность и направленность их действия.

Таким образом, перспективность будущих нейробиологических исследований направлена на выявление клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия гормонов и структур головного мозга с целью более детального изучения явления нейропластичности, возрастных особенностей, а также причин развития неврологических заболеваний. В настоящее время остаются еще не до конца изученными вопросы связанные с фундаментальными различиями в регуляции эмбрионального и

взрослого нейрогенеза.

Учитывая важную роль гормонов в регуляции нейрогенеза, можно отметить, что эти молекулы представляют потенциальную модель для изучения механизмов возникновения патологических состояний, в основе развития которых наблюдается нарушение регуляции нейрогенеза.

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

Тепляшина Е.А. – 60% (сбор и обработка материала, написание текста статьи).

Малиновская Н.А. – 20% (концепция и дизайн исследования).

Ендржеевская-Шурыгина В.Ю. – 20% (иллюстративный материал, редактирование текста рукописи).

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

Написание научного обзора не имело внешнего финансирования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Сведения о соответствии статьи научной специальности:***

3.3.3. – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Owji S., Shoja M.M. The History of Discovery of Adult Neurogenesis. Clin Anat. 2020. 33 (1). 41–55. doi: 10.1002/ca.23447.
2. Respondek M., Buszman E. Regulation of neurogenesis: factors affecting of new neurons formation in adult mammals' brain. Advances in Hygiene and Experimental Medicine. 2015. 69. 1451–1461.
3. Wan L., Huang R.-J., Luo Z.-H., et al. Reproduction-Associated Hormones and Adult Hippocampal Neurogenesis. Neural Plast. 2021. 3651735. doi: 10.1155/2021/3651735.
4. Hussain G., Akram R., Anwar H., et al. Adult neurogenesis: a real hope or a delusion? Neural Regen Res. 2024. 19 (1). 6–15. doi: 10.4103/1673-5374.375317.
5. Jorgensen C., Wang Z. Hormonal Regulation of Mammalian Adult Neurogenesis: A Multifaceted Mechanism. Biomolecules. 2020. 10 (8). 1151. doi: 10.3390/biom10081151.
6. Camacho-Arroyo I., Pina-Medina A.G., Bello-Alvares C., et al. Sex Hormones and Proteins Involved in Brain Plasticity. Vitam. Horm. 2020. 114. 145-165. doi: 10.1016/bs.vh.2020.04.002.
7. Brunne B., Rune G.M. Sex Neurosteroidogenesis and Hippocampal Network Maintenance Network Maintenance. Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2022. 23. 100316. Doi: 10.1016/j.coemr.2022.100316.
8. Jha N.K., Chen W.C., Kumar S., et al. Molecular mechanism of developmental pathways in neurological disorders: a pharmacological and therapeutic review. Open Biology. 2022. 12 (3). <https://doi.org/10.1098/rsob.210298>.
9. Urban N., Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. Front Cell Neurosci. 2014. 8. 396.
10. Ridaura I.E., Sorrentino S., Moroni L. Parallels between the developing Vascular and Neural System: Signaling Pathways and Future Perspectives for Regeneration Medicine. Advanced Science. 2021. 8 (23). <https://doi.org/10.1002/advs.202101837>.
11. Morimoto K., Tabata H., Takahashi R., et al. Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development. BioEssays. 2023. 46 (3). <https://doi.org/10.1002/bies.202300091>.
12. Marzola P., Melzer T., Pavesi E., et al. Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. Brain Sci. 2023. 13 (12). 1610. Doi: 10.3390/brainsci13121610.
13. Pedrolli F., Banfi B., Gesmundo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) promotes survival and proliferation of neural stem cells and reduces amyloid- $\beta$ -induced toxicity. Endocrine Abstracts. 2022. 81. doi: 10.1530/endoabs.81.
14. Olivares-Hernandes J.D., Carranza M., Marques J.E. Neuroprotective and Regenerative Effects of Growth Hormone (GH) in the Embryonic Chicken Cerebral Pallium Exposed to Hypoxic-Ischemic (HI) Injury. Int J Mol Sci. 2022. 23 (16). 9054. doi: 10.3390/ijms23169054.
15. Chung J.-Y., Sunwoo J.-S., Kim M.-W., et al. The neuroprotective effects of human growth hormone as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis. Neural Regen Res. 2015. 10 (8). 1201–1203.
16. Agrawal R., Reno C. M., Sharma S., et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral

- functions. *Endocrinology and Metabolism*. 2021. 321. 156–163. doi: 10.1152/ajpendo.00642.
17. Kundu S., Firdous S.M. Role of Insulin in Brain: An Emphasis on Molecular Functions. *Theranostics and Pharmacological Sciences*. 2022. 4 (2). doi: 10.36922/itps.v4i2.43.
  18. Dakic T., Jevdjovic T., Lakic I., et al. The Expression of Insulin in the Central Nervous System: What Have We Learned So Far? *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (7). 6586. doi: 10.3390/ijms24076586.
  19. Булгакова С.В., Романчук П.И., Тренева Е.В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020. 6 (3). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10>.
  20. Viho E.M., Buurstede J.C., Mahfouz A., et al. Corticosteroid Action in the Brain: The Potential of Selective Receptor Modulation. *Neuroendocrinology*. 2019. 109 (3). 266–276. doi: 10.1159/000499659.
  21. Wang J., Lu J., Bond M.C., et al. Identification of select glucocorticoids as Smoothed agonists: potential utility for regenerative medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. 107. P. 9323-9328. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910712107>.
  22. Meijer O., Buurstede J.C., Shaaf M.J. Corticosteroid Receptors in the Brain: Transcriptional Mechanisms for Specificity and Context-Dependent Effects. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2019. 39. 539–549. doi:10.1007/s10571-018-0625-2.
  - Fan X., Zhao Z., Huang Z., et al. Mineralocorticoid receptor agonist aldosterone rescues hippocampal neural stem cell proliferation defects and improves postoperative cognitive function in aged mice. *World J Biol Psychiatry*. 2023. 24 (2). 149–161. doi: 10.1080/15622975.2022.2082524.
  24. Ahmadpour D., Grange-Messent V. Involvement of Testosterone Signaling in the Integrity of the Neurovascular Unit in the Male: Review of Evidence, Contradictions and Hypothesis. *Neuroendocrinology*. 2021. 111 (5). 403–420.
  25. Negan S.S., Hajali V., Moradi H.R., et al. The Impact of Estradiol on Neurogenesis and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2020. 40 (3). 283–299. doi:10.1007/s10571-019-00733-0.
  26. Yagi S., Wen Y., Burrowes B., et al. Estrogens dynamically regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult female rats. *BioRxiv*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.30.51037>
  27. Xu Q., Huang S., Guo W. Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: a cross-sectional analyses. *Front Aging Neurosci*. 2024. 16. 1356791. doi: 10.3389/fnagi.2024.1356791.
  28. Arjmand S., Bender D., Jakobsen S. Peering into the Brain's Estrogen Receptors: PET Tracers for Visualization of Nuclear and Extranuclear Estrogen Receptors in Brain Disorders. *Biomolecules*. 2023. 13 (9). 1405. doi:10.3390/biom13091405.
  29. Jezierski M.K., Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Mol Brain Res*. 2000. 85. 75–84.
  30. Cefis M., Quirie A., Pernet N., et al. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vasc. Pharmacol*. 2020. 128–129:106674. doi: 10.1016/j.vph.2020.10667.
  31. Honey D., Wosnitzka E., Klann E., et al. Analysis of microglial BDNF function and expression in the motor cortex. *Front. Cell. Neurosci*. 2022. 16:961276. doi:10.3389/fncel.2022.961276.
  32. Mauvais-Jarvis F., Lange C.A., Levin E.R. Membrane-Initiated Estrogen, Androgen, and Progesterone Receptor Signaling in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2022. 43. 720–742. doi:10.1210/edrv/bnab041.
  33. Chen P., Li B., Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front. Endocrinol*. 2022. 13. 839005. doi:10.3389/fendo.2022.839005.
  34. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and Adult Neurogenesis. *Biomolecules*. 2020. 10 (2). 225. doi: 10.3390/biom10020225.
  35. Hodges T.E., Puri T.A., Blankers S.A., et al. Steroid hormones and hippocampal neurogenesis in the adult mammalian brain. *Vitamins and Hormones*. 2022. 118. 129–170.
  36. Hu C., Yang J., Qi Z., et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedCom*. 2022. 3 (3). 161. DOI: 10.1002/mco2.161.
  37. Blankers S.A., Galea L.A. Androgens and Adult Neurogenesis in the Hippocampus. *Androd Clin Res Ther*. 2021. 2 (1). 201–215. doi:10.1089/andro.2021.0016.



38. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and adult neurogenesis. *Biomolecules*. 2020. 10. P. 225. doi:10.3390/biom10020225.
39. Kuwahara A., Nicholson K., Isaacs L., et al. Androgen Effects on Neural Plasticity. *Androg Clin Res Ther*. 2021. 2 (1). 216–230. doi: 10.1089/andro.2021.0022.
40. Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front. Endocrinol*. 2019. 3 (10). 209. doi:10.3389/fendo.2019.00209.
41. Grossklaus R., Liesenkotter K., Doubek K., et al. Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disruptors Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023. 15 (10). 2249. doi:10.3390/nu15102249.
42. Kapri D., Fanibunda S.E., Vaidya V.A. Thyroid hormone regulation of adult hippocampal neurogenesis: Putative molecular and cellular mechanisms. *Vitamins and Hormones*. 2022. 118. 1–33. doi:10.1016/bs.vh.2021.10.001.
43. Bernal J. Thyroid in Brain Development and Function. National Library of Medicine. 2022. V. 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>.
44. Lin C., Li N., Chang H., Shen Y., et al. Dual effects of thyroid hormone on neurons and neurogenesis in traumatic brain injury. *Cell Death & Disease*. 2022. 11. 671. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02836-9>.
45. Farag E.A., Filobbos S.A., Affi N.M., et al. Thyroxine restores hippocampal neurogenesis and synaptogenesis in a male rat model of carbimazole-induced hypothyroidism: a histological study. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2023. 12. 57.
46. Salloum-Asfar S., Shin K.C., Taha R.Z., et al. The Potential role of thyroid hormone therapy in neural Progenitor cell differentiation and its impact on Neurodevelopmental Disorders. *Molecular Neurobiology*. 2024. 61. 3330-3342.

## References:

1. Owji S., Shoja M.M. The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin Anat*. 2020. 33(1). 41-55. doi: 10.1002/ca.23447.
2. Respondek M., Buszman E. Regulation of neurogenesis: factors affecting of new neurons formation in adult mammals' brain. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2015. 69. 1451-1461.
3. Wan L., Huang R.-J., Luo Z.-H., et al. Reproduction-Associated Hormones and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Neural Plast*. 2021. 3651735. doi: 10.1155/2021/3651735.
4. Hussain G., Akram R., Anwar H., et al. Adult neurogenesis: a real hope or a delusion? *Neural Regen Res*. 2024. 19(1). 6-15. doi: 10.4103/1673-5374.375317.
5. Jorgensen C., Wang Z. Hormonal Regulation of Mammalian Adult Neurogenesis: A Multifaceted Mechanism. *Biomolecules*. 2020. 10(8). 1151. doi: 10.3390/biom10081151.
6. Camacho-Arroyo I., Pina-Medina A.G., Bello-Alvares C., et al. Sex Hormones and Proteins Involved in Brain Plasticity. *Vitam. Horm*. 2020. 114. 145-165. doi: 10.1016/bs.vh.2020.04.002.
7. Brunne B., Rune G.M. Sex Neurosteroidogenesis and Hippocampal Network Maintenance Network Maintenance. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res*. 2022. 23. 100316. Doi: 10.1016/j.coemr.2022.100316.
8. Jha N.K., Chen W.C., Kumar S., et al. Molecular mechanism of developmental pathways in neurological disorders: a pharmacological and therapeutic review. *Open Biology*. 2022. 12(3). <https://doi.org/10.1098/rsob.210298>.
9. Urban N., Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Front Cell Neurosci*. 2014. 8. 396.
10. Ridaura I.E., Sorrentino S., Moroni L. Parallels between the developing Vascular and Neural System: Signaling Pathways and Future Perspectives for Regeneration Medicine. *Advanced Science*. 2021. 8(23). <https://doi.org/10.1002/advs.202101837>.
11. Morimoto K., Tabata H., Takahashi R., et al. Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development. *BioEssays*. 2023. 46(3). <https://doi.org/10.1002/bies.202300091>.
12. Marzola P., Melzer T., Pavesi E., et al. Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. *Brain Sci*. 2023. 13(12). 1610. Doi: 10.3390/brainsci13121610.



13. Pedrolli F., Banfi B., Gesmundo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) promotes survival and proliferation of neural stem cells and reduces amyloid- $\beta$ -induced toxicity. *Endocrine Abstracts*. 2022. 81. doi: 10.1530/endoabs.81.
14. Olivares-Hernandes J.D., Carranza M., Marques J.E. Neuroprotective and Regenerative Effects of Growth Hormone (GH) in the Embryonic Chicken Cerebral Pallium Exposed to Hypoxic-Ischemic (HI) Injury. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(16). 9054. doi: 10.3390/ijms23169054.
15. Chung J.-Y., Sunwoo J.-S., Kim M.-W., et al. The neuroprotective effects of human growth hormone as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res*. 2015. 10(8). 1201-1203.
16. Agrawal R., Reno C. M., Sharma S., et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Endocrinology and Metabolism*. 2021. 321. 156-163. doi: 10.1152/ajpendo.00642.
17. Kundu S., Firdous S.M. Role of Insulin in Brain: An Emphasis on Molecular Functions. *Theranostics and Pharmacological Sciences*. 2022. 4(2). doi: 10.36922/itps.v4i2.43.
18. Dakic T., Jevdjovic T., Lakic I., et al. The Expression of Insulin in the Central Nervous System: What Have We Learned So Far? *Int J Mol Sci*. 2023. 24(7). 6586. doi: 10.3390/ijms24076586.
19. Булгакова С.В., Романчук П.И., Тренева Е.В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020. 6(3). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10>.
20. Viho E.M., Buurstede J.C., Mahfouz A., et al. Corticosteroid Action in the Brain: The Potential of Selective Receptor Modulation. *Neuroendocrinology*. 2019. 109(3). 266-276. doi: 10.1159/000499659.
21. Wang J., Lu J., Bond M.C., et al. Identification of select glucocorticoids as Smoothed agonists: potential utility for regenerative medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. 107. P. 9323-9328. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910712107>.
22. Meijer O., Buurstede J.C., Shaaf M.J. Corticosteroid Receptors in the Brain: Transcriptional Mechanisms for Specificity and Context-Dependent Effects. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2019. 39. 539-549. doi:10.1007/s10571-018-0625-2.
23. Fan X., Zhao Z., Huang Z., et al. Mineralocorticoid receptor agonist aldosterone rescues hippocampal neural stem cell proliferation defects and improves postoperative cognitive function in aged mice. *World J Biol Psychiatry*. 2023. 24(2). 149-161. doi: 10.1080/15622975.2022.2082524.
24. Ahmadpour D., Grange-Messent V. Involvement of Testosterone Signaling in the Integrity of the Neurovascular Unit in the Male: Review of Evidence, Contradictions and Hypothesis. *Neuroendocrinology*. 2021. 111(5). 403-420.
25. Negan S.S., Hajali V., Moradi H.R., et al. The Impact of Estradiol on Neurogenesis and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2020. 40(3). 283-299. doi:10.1007/s10571-019-00733-0.
26. Yagi S., Wen Y., Burrowes B., et al. Estrogens dynamically regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult female rats. *BioRxiv*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.30.51037>.
27. Xu Q., Huang S., Guo W. Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: a cross-sectional analyses. *Front Aging Neurosci*. 2024. 16. 1356791. doi: 10.3389/fnagi.2024.1356791.
28. Arjmand S., Bender D., Jakobsen S. Peering into the Brain's Estrogen Receptors: PET Tracers for Visualization of Nuclear and Extranuclear Estrogen Receptors in Brain Disorders. *Biomolecules*. 2023. 13(9). 1405. doi:10.3390/biom13091405.
29. Jezierski M.K., Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Mol Brain Res*. 2000. 85. 75-84.
30. Cefis M., Quirie A., Pernet N., et al. Prigent-Tessier A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vasc. Pharmacol*. 2020. 128-129:106674. doi: 10.1016/j.vph.2020.106674.
31. Honey D., Wosnitzka E., Klann E., et al. Analysis of microglial BDNF function and expression in the motor cortex. *Front. Cell. Neurosci*. 2022. 16:961276. doi:10.3389/fncel.2022.961276.
32. Mauvais-Jarvis F., Lange C.A., Levin E.R. Membrane-Initiated Estrogen, Androgen, and Progesterone Receptor Signaling in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2022. 43. 720-742. doi:10.1210/endrev/bnab041.

33. Chen P., Li B., Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front. Endocrinol.* 2022. 13. 839005. doi:10.3389/fendo.2022.839005.
34. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and Adult Neurogenesis. *Biomolecules.* 2020. 10(2). 225. doi: 10.3390/biom10020225.
35. Hodges T.E., Puri T.A., Blankers S.A., et al. Steroid hormones and hippocampal neurogenesis in the adult mammalian brain. *Vitamins and Hormones.* 2022. 118. 129-170.
36. Hu C., Yang J., Qi Z., et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedCom.* 2022. 3(3). 161. DOI: 10.1002/mco2.161.
37. Blankers S.A., Galea L.A. Androgens and Adult Neurogenesis in the Hippocampus. *Androd Clin Res Ther.* 2021. 2(1). 201-215. doi:10.1089/andro.2021.0016.
38. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and adult neurogenesis. *Biomolecules.* 2020. 10. P. 225. doi:10.3390/biom10020225.
39. Kuwahara A., Nicholson K., Isaacs L., et al. Androgen Effects on Neural Plasticity. *Androg Clin Res Ther.* 2021. 2(1). 216-230. doi: 10.1089/andro.2021.0022.
40. Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front. Endocrinol.* 2019. 3(10). 209. doi:10.3389/fendo.2019.00209.
41. Grossklaus R., Liesenkotter K., Doubek K., et al. Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disruptors Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review. *Nutrients.* 2023. 15(10). 2249. doi:10.3390/nu15102249.
42. Kapri D., Fanibunda S.E., Vaidya V.A. Thyroid hormone regulation of adult hippocampal neurogenesis: Putative molecular and cellular mechanisms. *Vitamins and Hormones.* 2022. 118. 1-33. doi:10.1016/bs.vh.2021.10.001.
43. Bernal J. Thyroid in Brain Development and Function. *National Library of Medicine.* 2022. V. 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>.
44. Lin C., Li N., Chang H., et al. Dual effects of thyroid hormone on neurons and neurogenesis in traumatic brain injury. *Cell Death & Disease.* 2022. 11. 671. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02836-9>.
45. Farag E.A., Filobbos S.A., Afifi N.M., et al. Thyroxine restores hippocampal neurogenesis and synaptogenesis in a male rat model of carbimazole-induced hypothyroidism: a histological study. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences.* 2023. 12. 57.
46. Salloum-Asfar S., Shin K.C., Taha R.Z., et al. The Potential role of thyroid hormone therapy in neural Progenitor cell differentiation and its impact on Neurodevelopmental Disorders. *Molecular Neurobiology.* 2024. 61. 3330-3342.

#### ***Информация об авторах:***

1. **Тепляшина Елена Анатольевна**, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, e-mail: [elenateplyashina@mail.ru](mailto:elenateplyashina@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-7544-3779; Researcher ID: AAN-8547-2020; Author ID РИНЦ: 96478; Author ID Scopus: 56880351500.
2. **Малиновская Наталия Александровна**, д.м.н., заведующий кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, e-mail: [malinovskaya-na@mail.ru](mailto:malinovskaya-na@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-0033-3804; Researcher ID: AAN-4918-2020; Author ID РИНЦ: 603088; Author ID Scopus: 16175595000.
3. **Ендржеевская-Шурыгина Виктория Юлиановна**, канд. хим. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: [9135145077@mail.ru](mailto:9135145077@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1380-0280; ResearcherID: AAN-5687-2020; Author ID РИНЦ: 701303; Author ID Scopus: 57201744515.

#### ***Author information:***

1. **Теплыашина Е.А.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: [elenateplyashina@mail.ru](mailto:elenateplyashina@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-7544-3779; Researcher ID: AAN-8547-2020; Author ID РИНЦ: 96478; Author ID Scopus: 56880351500;
2. **Малиновская Н.А.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Senior Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, e-mail: [malinovskaya-na@mail.ru](mailto:malinovskaya-na@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-0033-3804; Researcher ID: AAN-4918-2020; Author ID РИНЦ: 603088; Author ID Scopus: 16175595000.
3. **Endrzheevskaya-Shurygina V.Yu.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry with a course in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, e-mail: [9135145077@mail.ru](mailto:9135145077@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-1380-0280; ResearcherID: AAN-5687-2020; Author ID РИНЦ: 701303; Author ID Scopus: 57201744515.

**Информация.**

Дата опубликования – 30.04.2025

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_208

УДК: 616-002.2, 616-005.8.

<sup>1</sup>Тымкив Б.Б., <sup>1</sup>Царенок С.Ю., <sup>1</sup>Горбунов В.В., <sup>2</sup>Ничипорук К.А., <sup>2</sup>Ильямакова Н.А.**МЕХАНИЗМЫ ЭКТОПИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

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

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы»,

672039, Россия, г. Чита, ул. Ленина, 4

**Резюме.** Вопросы эктопической кальцификации коронарных артерий (ККА) привлекают внимание исследователей. Отложение кальция в атеросклеротических бляшках ставит перед сердечно-сосудистыми хирургами задачу о выборе способа реваскуляризации, а именно – выбор точки фиксации анастомозов при выполнении аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Пациентов с эктопическим отложением кальция в коронарных сосудах чаще всего определяют как группу очень высокого кардиоваскулярного риска, в связи с чем активно обсуждают применение лекарственных препаратов, способных оказывать влияние на образование кальцинатов в коронарных артериях. В большинстве публикаций авторы обсуждают механизмы формирования и поиск маркеров коронарной кальцификации. Мнения о том, что ККА является финалом атеросклеротического процесса, разделены. В настоящее время ряд исследователей рассматривает процесс формирования ККА как активный с вовлечением механизмов воспаления. Доказательством этого является увеличение содержания провоспалительных цитокинов и с-реактивного белка. Активное системное воспаление на фоне атеросклеротического поражения стенок артерий ведет к развитию фиброзирования и кальцификации межклеточного вещества артериальной стенки. Имеющиеся на сегодняшний день публикации показывают, что развитие ККА может быть обусловлено генетической предрасположенностью, но генетические маркеры до сих пор четко не определены, поэтому их поиск может способствовать раскрытию механизмов эктопической кальцификации. В обзоре представлены данные литературы по изучению механизмов ККА.

**Ключевые слова:** кальцификация коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, системная воспалительная реакция, ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз

<sup>1</sup>Tymkiv B.B., <sup>1</sup>Tsarenok S.Yu., <sup>1</sup>Gorbunov V.V., <sup>2</sup>Nichiporuk K.A., <sup>2</sup>Ilyamakova N.A.**MECHANISMS OF ECTOPIC CALCIFICATION OF THE CORONARY ARTERIES: ROLE OF GENETIC FACTORS, INFLAMMATION AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup>CHUZ "Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Chita", 4 Lenin st, Chita, Russia, 672039**Resume.**

The issues of ectopic coronary artery calcification (ECC) attract the attention of researchers. Calcium deposition in atherosclerotic plaques poses the problem of choosing a revascularization method for cardiovascular surgeons, namely, choosing an anastomosis fixation point when performing aortocoronary bypass grafting (ACB). Patients with ectopic calcium deposits in the coronary vessels are most often defined as a group of very high cardiovascular risk, in this regard, the use of drugs capable of influencing the formation of calcinates in the coronary arteries is actively discussed. In most publications, the authors discuss the mechanisms of formation and the search for markers of coronary calcification. Opinions that CAC is the final stage of the atherosclerotic process are divided. Currently, a number of researchers consider the process of CAC formation as active with the involvement of inflammatory mechanisms. Evidence of this is

*an increase in the content of proinflammatory cytokines and C-reactive protein. Active systemic inflammation against the background of atherosclerotic lesions of the arterial walls leads to the development of fibrosis and calcification of the intercellular substance of the arterial wall. Publications available to date show that the development of CAC may be due to genetic predisposition, but genetic markers have not yet been clearly defined, so their search can help to uncover the mechanisms of ectopic calcification. The review presents literature data on the study of the mechanisms of CAC.*

**Keywords:** *calcification of the coronary arteries, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, systemic inflammatory reaction, coronary heart disease, coronary atherosclerosis*

**Проблема эктопической кальцификации коронарных артерий.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается значимой проблемой современной кардиологии, что связано с высокой распространенностью и неизменными высокими показателями смертности от данного заболевания. Атеросклероз коронарных артерий начинает формироваться с 30 лет в мужской популяции и не имеет на этом этапе клинических проявлений. Вскоре начинают развиваться начальные участки ККА, у мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет можно установить их значительное распространение в области атеросклеротических бляшек. [1]. У женщин риск выявления кальцификатов в коронарных артериях утраивается после наступления менопаузы [2]. Врачи многих специальностей интересуются проблемой коронарного кальциноза. Это связано с тем, что перед сердечно-сосудистыми хирургами встает вопрос выбора метода реваскуляризации и точки фиксации анастомозов в условиях индивидуальных особенностей анатомии коронарных артерий, которые могут представлять определенные сложности при принятии решения. Данная категория пациентов зачастую имеет коморбидные заболевания – остеопороз, сахарный диабет и другие метаболические нарушения, что относит их к группе очень высокого кардиоваскулярного риска и определяет важность медикаментозной коррекции процесса формирования ККА [3].

В настоящее время основным методом для диагностики и количественной оценки ККА является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), начало практического использования МСКТ предложил Артур Агатстон, который в 1990 году разработал алгоритм количественной оценки ККА на электронно-лучевом томографе [4]. Оценка степени кальцификации коронарных артерий относится к ключевым инструментам определения риска кардиоваскулярных событий у пациентов с предполагаемой ИБС и промежуточной предтестовой вероятностью данного заболевания. Данный диагностический метод позволяет установить объем участка кальцификации и определить так называемый индекс Агатстона, или кальциевый индекс (КИ), в каждой коронарной артерии без контрастирования и инвазивных манипуляций. Математическая производная площадей кальцинатов на срезах томограммы и их рентген-плотность и составляет КИ. Общий балл КИ в единицах Агатстона (AU) определяется путем сложения баллов всех кальцифицированных очагов по всем коронарным артериям. Выделяют 4 степени кальциноза в зависимости от значения КИ: минимальная (1–10 AU), средняя (11–100 AU), умеренная (101–400 AU) и выраженная (>400 AU). В проведенных исследованиях продемонстрирована тесная связь тяжести коронарного атеросклероза, риска кардиоваскулярных событий и КИ [5].

Выраженная ККА является частой находкой при выполнении ангиографии коронарных артерий и представляет рентгенконтрастные тени, располагающиеся за контуром коронарных сосудов, совершающие синхронные движения в фазы сердечного цикла [6]. Отложения кальция в стенке артерии при проведении ангиографии визуализируются как неоднородные внутрисосудистые дефекты контрастирования. Данная рентгенологическая картина требует дифференциальной диагностики с тромбозом коронарной артерии, что может представлять определенные трудности при выполнении обычной коронарографии. Отсюда следует, что информативность коронароангиографии для анализа коронарного кальциноза ниже, чем при выполнении МСКТ, особенно у пациентов, имеющих рестеноз стента. Коронарная ангиография выявляет кальций только в 38% случаев [7].

Более точными методами оценки ККА считают внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Эти методы позволяют провести оценку

депозитов кальция, глубину и особенности их расположения в атеросклеротической бляшке. Кальциевые депозиты, отражая ультразвуковые волны, визуализируются на ВСУЗИ как гиперэхогенная дуга с глубокой акустической тенью. Более высокая диагностическая значимость ВСУЗИ в плане выявления ККА, по сравнению с КАГ, продемонстрирована при аутопсийных исследованиях и последующих клинических испытаниях (73% и 38% случаев, соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако чувствительность ВСУЗИ снижается до 65% при выявлении кальцинатов небольшой площади ( $<0,05 \text{ мм}^2$ ) [8]. Кроме того, при использовании ВСУЗИ для выявления ККА существует ограничение, связанное с тем, что данный метод позволяет визуализировать только передний край кальцинированной дуги и не оценивает толщину кальцината. При ОКТ кальциноз коронарных артерий выглядит как зона просветления с четко определяемой границей, при этом имеется возможность оценить площадь, толщину, длину и объем кальцината в трехмерном пространстве [9].

Таким образом, в настоящее время существуют различные методы диагностики ККА. При стратификации кардиоваскулярного риска большую диагностическую ценность имеет МСКТ, а у пациентов с диагностированной ИБС предпочтение следует отдать ВСУЗИ и ОКТ, которые дают возможность более детально определить протяженность и толщину кальцификатов и поражение дистальных ветвей коронарных артерий. Однако на сегодняшний день МСКТ остается более доступным методом для оценки ККА, в том числе за счет своей неинвазивности и может быть использован у пациентов с диагностированной ИБС.

Наличие кальцификации коронарных артерий ассоциировано с более высоким риском кардиоваскулярных осложнений – инсультом, инфарктом и худшими результатами хирургических интервенций на крупных артериях. Ряд авторов доказывают, что полная реваскуляризация достигается реже у пациентов с коронарным кальцинозом (48% vs 55,6%) при проведении чрескожных вмешательств на коронарных артериях и более высока вероятность неблагоприятного исхода при последующем наблюдении (10,8% vs 4,4%) [10]. Неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ККА связаны с техническими сложностями при выполнении интервенций, а также с высокой коморбидностью [1]. При выраженной кальцинации коронарных артерий недостаточная подготовка участка сосуда, куда планируется установка стента, приводит к повышению риска деструкции и недостаточной дилатации стента. Высока вероятность при выполнении ЧКВ развития реперфузионного синдрома, диссекции и перфорации коронарной артерии [11].

Кальцификация коронарных артерий может стать причиной неблагоприятного послеоперационного периода после коронарного шунтирования (КШ). В одном из исследований авторы показали, что пациенты с выраженной кальцификацией в 1,5 раза чаще развивают периоперационные инфаркты, чем больные без кальцифицированных артерий [12]. Такие исходы при наличии кальцификации исследователи объясняют эндотелиальной дисфункцией, эмболиями и в целом худшим состоянием дистальных отрезков коронарных артерий. Кроме того, при кальцифицированных артериях усложняется анастомозирование сосудов и увеличивается время проведения искусственного кровообращения, снижается вероятность полной реваскуляризации коронарных артерий. Кальцификаты атеросклеротических бляшек аорты могут приводить к увеличению риска кровотечений и объемов кровезамещения при выполнении КШ. В работе других авторов в качестве причины неблагоприятных исходов после реваскуляризации миокарда у пациентов с ККА указывается более частое развитие кальцификации аутовенозных шунтов в группе пациентов с исходным кальцинозом коронарных артерий [13].

Развитие эктопической кальцификации является сложным патофизиологическим процессом, который включает атерогенез, системное воспаление и костно-минеральные нарушения. Определенный вклад в процесс формирования кальцификации вносят и генетические факторы. В одном из исследований было показано, что варианты аллели сайтов IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 выступали в качестве факторов утяжеления аортального стеноза, осложненного кальцификацией [14]. Во франко-канадской популяции исследователи обнаружили противоположный эффект вариантного аллеля сайта rs1800896, который выступал защитным фактором, также не было

установлено зависимости между носительством данного вариантного аллеля и тяжести кальцификации аортального клапана [15]. Разнонаправленность полученных данных может быть объяснена особенностями популяций, в которых проведены исследования, поэтому вопрос о геномных маркерах эктопической кальцификации остается открытым. Поэтому установление таких маркеров в будущем позволит разработать методы эффективного фармакологического контроля и персонализированных подходов к профилактике с целью повышения качества жизни у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

### **Связь воспаления и кальцификации коронарных артерий.**

Формирующаяся в последнее время концепция характеризует процесс коронарной кальцификации как активный с лежащей в основе системной воспалительной реакцией, которая характерна для метаболического синдрома и хронической болезни почек.

Процесс кальцификации сосудистой стенки характеризуется депонированием минералов кальция в межклеточном веществе меди и эндотелии коронарного сосуда. В качестве матрицы могут выступать гликозаминогликаны межклеточного вещества, структурные компоненты клетки, волокна коллагена и эластина, входящие в состав соединительной ткани [16]. В состав кальцификата входят компоненты, встречающиеся в костной ткани – коллаген 1 типа, кальций, фосфаты, остеопонтин, остеокальцин, костный морфогенный белок, матриксный GLA-белок [17]. Процесс кальцификации стимулируется рядом факторов: дислипидемией, повышением уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, матриксных металлопротеиназ, дисфункцией эндотелия, активацией системы RANK/RANKL/остеопротегерин и снижением активности противовоспалительных систем, в последующем формируются участки коллагеновых волокон как центров будущей кальцификации в проекции атеросклеротической бляшки [18].

На ранних этапах формирования кальцификации минерализация сосудистой стенки и дифференцировка костных клеток развиваются при воздействии провоспалительных цитокинов. В дальнейшем прогрессирование минерализации ассоциируется с уменьшением количества макрофагов и дальнейшей деструкцией костной ткани. Многие авторы считают эти процессы основой патогенеза кальцификации аорты и коронарных артерий и нарушения костного метаболизма. Установлены и другие патогенетические звенья кальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС. Так, развитие данных нарушений ассоциировалось с гиперфосфатемией, снижением уровня витамина D и ионизированного кальция, увеличением уровня щелочной фосфатазы и остеокальцина [1, 16].

Процессы образования атеросклеротической бляшки и эктопической кальцификации сосудистой стенки – это параллельно развивающиеся и во многом взаимосвязанные патологии. При этом коронарный кальциноз может сопровождать и формирование нестабильной бляшки, и стабилизацию ее при делипидации на фоне терапии статинами. Формирование микрокальцификатов коронарных артерий на начальных стадиях происходит при активации воспалительной реакции и ассоциирован с риском разрыва бляшки и атеротромбозом. При лечении высокими дозами статинов через 18–24 месяца отмечается уменьшение объема атеросклеротической бляшки, однако одновременно с этим увеличивается содержание кальция в коронарных артериях. Плотный очаг кальцификата ассоциирован со стабилизацией бляшки и высокими функциональными классами стенокардии. У пациентов, не получающих статины, отмечался прогрессивный рост бляшки, при этом дополнительных отложений кристаллов кальция не происходило [17].

**Сахарный диабет и кальцификация коронарных артерий.** Глобальной проблемой в настоящее время остается сахарный диабет, приобретший масштабы неинфекционной пандемии. Диабетическая макроангиопатия, имеющая клинические проявления, развивается у половины больных к моменту постановки диагноза. При сахарном диабете на первый план вышли именно сосудистые осложнения, ассоциированные с прогрессирующим и ранним развитием коронарного атеросклероза и определяющие прогноз пациента [19].

Ключевым фактором изменений стенки артерий при сахарном диабете выступает хроническая гипергликемия, приводящая к повреждению эндотелия, выделению вазоактивных веществ, нарушающих его целостность, гликозилированию и окислению белков, участвующих в липидном

обмене, свертывающей системе и сосудистом гомеостазе [20].

В проводимых в последнее время исследованиях показана роль воспаления в повреждении стенки сосудов при сахарном диабете. Одним из ключевых маркеров воспаления при атеросклерозе, в том числе и коронарных артерий, является С-реактивный белок, который выступает в роли прогностического фактора и отражает тяжесть сосудистого повреждения. Доказана роль провоспалительных цитокинов в местной и системной воспалительной реакции при сахарном диабете [21]. Синтезируемый многими клетками интерлейкин-1 (ИЛ-1) способен приводить к активации специфических иммунных реакций, что относят к его основным биологическим эффектам. У пациентов с сахарным диабетом уровень ИЛ-1 прямо коррелирует с выраженностью гликемии. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), продуцируемый клетками мононуклеарного ряда, обладает выраженным провоспалительным действием, участвует в процессах регуляции апоптоза, синтеза белков острой фазы воспаления, простагландинов. Синтезируемый в больших количествах жировой тканью больных сахарным диабетом, ФНО-α поддерживает воспаление, что способствует прогрессированию атеросклероза. Продуцируемый моноцитами, фибробластами, макрофагами, лимфоцитами и эндотелиоцитами, под влиянием ИЛ-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6) оказывает провоспалительный и гепатоцит-активирующий эффект. ИЛ-6 оказывает большее влияние на образование белков острой фазы воспаления, чем ИЛ-1 и ФНО-α. Основным биологический эффект ИЛ-6 – иммунорегуляция. Он завершает процесс воспаления, ингибируя образование ИЛ-1 и ФНО-α. Показано, что уровень ИЛ-6 увеличивается при сахарном диабете и ожирении, участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции у данной категории больных [21].

В исследовании Burke A.P. и соавт. 2004 года при морфологическом исследовании лиц с внезапной смертью показано, что у пациентов с сахарным диабетом встречался более высокий процент бляшек с кальцификатами и высокая степень выраженности кальциноза [22]. В этой же группе пациентов более значимой была инфильтрация бляшек Т-лимфоцитами и макрофагами, что указывает на хроническое воспаление, протекающее на фоне сахарного диабета и усиливающее развитие кальциноза как механизма заживления. Пациенты с ИБС и сахарным диабетом характеризуются более ранним развитием мультифокального и кальцинирующего атеросклероза, что связано с перестистирующей гипергликемией, инсулинорезистентностью, системными воспалительными реакциями [21].

**Заключение.** В настоящее время изучение механизмов эктопической кальцификации коронарных артерий является одной из актуальных научно-практических проблем. В патогенез образования кальциевых депозитов в атеросклеротических бляшках вносят свой вклад многие факторы. Доказана роль системного и местного воспаления с участием цитокинов и С-реактивного белка, нарушения углеводного обмена, что ведет к гликозилированию белков, в том числе входящих в стенку артерий, и поддерживает воспалительную внутрисосудистую реакцию. Выполнен поиск генетических маркеров кальцификации, однако результаты противоречивы и могут быть применены для отдельных популяций. Не до конца понятна роль нарушений костно-минерального обмена в процессах эктопической кальцификации. Изучение молекулярных механизмов воспаления при диабетической ангиопатии в дальнейшем должно сыграть свою роль в выявлении новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предотвращения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД.

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

Тымкив Б.Б. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Царенок С.Ю. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Ничипорук К.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ильямакова Н.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование,



утверждение окончательного текста статьи).

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

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

***Сведения о соответствии научной специальности:***

Статья соответствует научной специальности 3.1.18. – Внутренние болезни.

**Список литературы:**

1. Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е. и соавт. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. Кардиологический вестник. 2018. 4. 4–10.
2. Качурина Е.Н., Коков А.Н., Кареева А.И., Барбараш О.Л. Оценка распространенности коронарного кальциноза у лиц, проживающих на территории Западной Сибири (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. 4. 33–40. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-33-40.
3. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Хрячкова О.Н. и соавт. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ИБС: атерокальциноз, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения. Наука, 2019. 228 с. ISBN 978-5-02-038842-0.
4. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. A. Agatston, W. Janowitz., F. Hildner F. et al. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. J Am Coll Cardiol. 1990. № 15. P. 827–33.
5. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. А.Н. Коков, Е.Б. Малюта, В.Л. Масенко и соавт. Терапевтический архив. 2014. Том 86, № 3. С. 65–70.
6. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. P.Généreux, M.V. Madhavan, G.S. Mintz et al. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.034. J Am Coll Cardiol. 2014. V.6. P. 1845-5184.
7. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard et al. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1959. Circulation. 1995. V. 91. P. 1959-1965.
8. Detection of intraluminal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. GJ Friedrich, NY Moes, VA Mühlberger et al. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90614-9. Am Heart J. 1994. V. 128, № 3. P. 435–441.
9. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. A. Fujino, GS Mintz, M. Matsumura et al. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00962. Euro Intervention. 2018. V. 13. P. 2182-2189.
10. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. CV Bourantas, YJ Zhang, S. Garg et al. – DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305180. Heart. 2014. V.100. P. 1158–1164.
11. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. N. Kuriyama, Y. Kobayashi, M. Yamaguchi. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.11.017. J Am Coll Cardiol Interv. 2011. № 4. P. 588–589.
12. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). K. Ertelk, P. Généreux, GS Mintz et al. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038. Am. J. Cardiol. 2013.V.112. P. 1730–1737.
13. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an

- intravascular ultrasound and angiographic study. M.T. Castagna, G.S. Mintz, P. Ohlmann et al DOI: 10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55. *Circulation*. 2005. V. 111, № 9. P. 1148–1152.
14. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL-6 и IL-10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. К.Б. Тимижева, А.В. Агаджанян. Л.В. Цхолребова и соавт. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-21-1-48-54. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2021. Том 25. С. 48–54.
  15. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. N. Gaudreault, V. Ducharme, M. Lamontagne et al. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.050. *Am. J. Cardiol*. 2011. V. 108, №9. P. 1305–1310.
  16. Rajamannan NM. *Osteocardiology. Cardiac bone formation*. Springer. 2018. V. 110 p ISBN 978-3-319-64994-8.
  17. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant?. PE Cailleaux, D. Biau, L. Philippe et al. DOI: 86 (6): 777–781.doi: 10.1016/j.jbspin.2019.03.009. *Joint Bone Spine*. 2019.
  18. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease Nutrients. Tacey A., Qaradakh T., Brennan-Speranza T. et al. DOI: 10.3390/nu10101426. *Nutrients*. 2018. V.10, № 10. P. 1426.
  19. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроангиопатия. – DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000109. *Терапевтический архив*. 2019. № 10. с. 138–143.
  20. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. DOI: 10.2337/dc14-0360. *Diabetes Care*. 2015. V. 38. P. 66–71.
  21. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors E. Hasheminasabgorji, JC Jha. DOI: 10.3390/biomedicines9111602. *Biomedicines*. 2021.V. 9, № 11. P. 1602.
  22. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. AP Burke, FD Kolodgie, A. Zieske et al.DOI: 10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004. V. 24. P. 1266–1271.

## References:

1. G.B. Mayorov, S.K. Kurbanov, E.E. Vlasova et al. The problem of calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis, and treatment choice. *Cardiological Bulletin*. 2018. 4. 4-10.
2. E.N. Kachurina, A.N. Kokov, A.I. Kareeva, et al. Assessment of the prevalence of coronary calcification in people living in Western Siberia (according to the ESSE-RF study). *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2018. 4. 33-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-33-40
3. O.L. Barbarash, M.V. Zykov, O.N. Khryachkova et al. Pathogenetic mechanisms of comorbidity formation in coronary heart disease: atherocalcinosis, renal dysfunction, and bone mineral disorders. *Nauka*, 2019. 228 p. ISBN 978-5-02-038842-0.
4. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. A. Agatston, W. Janowitz., F. Hildner F. et al. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. *J Am Coll Cardiol*. 1990. №15. P. 827-33.
5. Assessment of coronary artery lesions in men with osteopenic syndrome and coronary heart disease. A.N. Kokov, E.B. Malyuta, V.L. Masenko et al. *Therapeutic archive*. 2014. Volume 86, No. 3. P. 65-70.
6. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. P.Généreux, M.V. Madhavan, G.S. Mintz et al. - DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.034 *J Am Coll Cardiol*. 2014. V.6. P. 1845-5184.
7. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard et al. DOI: 10.1161/01.cir.91.7.1959. *Circulation*. 1995. V. 91. P. 1959-1965.
8. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. GJ Friedrich, NY Moes, VA Mühlberger et al. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90614-9. *Am Heart J*. 1994. V.

- 128, № 3. P. 435-441.
9. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. A. Fujino, GS Mintz, M. Matsumura et al. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00962. Euro Intervention. 2018. V. 13. P. 2182-2189.
  10. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. CV Bourantas, YJ Zhang, S. Garg et al. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305180 Heart. 2014. V.100. P. 1158-1164.
  11. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. N. Kuriyama, Y. Kobayashi, M. Yamaguchi. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.11.017. J Am Coll Cardiol Interv. 2011. №4. P. 588-589.
  12. Impact of severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial). K. Ertelk, P. Génereux, GS Mintz et al. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038. Am. J. Cardiol. 2013.V. 112. P. 1730-1737.
  13. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. M.T. Castagna, G.S. Mintz, P. Ohlmann et al DOI: 10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55. Circulation. 2005. V. 111, №9. P. 1148-1152.
  14. Assessment of the role of polymorphic variants of the IL-6 and IL-10 genes as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents. K.B. Timizheva, A.V. Aghajanyan. L.V. Tskholrebova and [others]. - DOI: 10.22363/2313-0245-2021-21-1-48-54. Bulletin of RUDN University. Series: Medicine. 2021. Volume 25. P. 48-54.
  15. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. N. Gaudreault, V. Ducharme, M. Lamontagne et al DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.050. Am. J. Cardiol. 2011. V. 108, №9. P. 1305-1310.
  16. Rajamannan NM. Osteocardiology. Cardiac bone formation. Springer. 2018. V. 110 p ISBN 978-3-319-64994-8.
  17. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant? PE Cailleaux, D. Biau, L. Philippe et al. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.03.009. Joint Bone Spine. – 2019.
  18. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease Nutrients. Tacey A., Qaradakh T., Brennan-Speranza T. et al. DOI: 10.3390/nu10101426. Nutrients. 2018. V.10, №10. P. 1426.
  19. Diabetic macroangiopathy. A.F. Verbovoy, A.V. Pashentseva, N.I. Verbovaya. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000109. Therapeutic archive. 2019. No. 10. With. 138-143.
  20. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. DOI: 10.2337/dc14-0360. Diabetes Care. 2015. V. 38. P. 66-71.
  21. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. E. Hasheminasabgorji, JC Jha. DOI: 10.3390/biomedicines9111602. Biomedicines. 2021.V. 9, № 11. P. 1602.
  22. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. AP Burke, FD Kolodgie, A. Zieske et al DOI: 10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004. V. 24. P. 1266-1271.

### *Информация об авторах:*

1. **Тымкив Богдан Богданович**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ассистент кафедры анатомии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, врач-кардиолог, e-mail: [myhalev@yandex.ru](mailto:myhalev@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0008-4268-3336.
2. **Царенок Светлана Юрьевна**, д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID

РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS ААН-3323-2019.

3. **Горбунов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS ААН-1272-2019.
4. **Ничипорук Ксения Александровна**, врач-кардиолог, e-mail: [ksenya.nichiporuk@mail.ru](mailto:ksenya.nichiporuk@mail.ru), ORCID ID: 0009-0006-5638-9416.
5. **Ильямакова Наталья Александровна**, к.м.н., главный врач, e-mail: [iljamakovy@yandex.ru](mailto:iljamakovy@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0003-1169-6480.

***Author information:***

1. **Tymkiv B.B.**, Postgraduate student of the Department of propaedeutics of Internal Medicine , Assistant of the Department of Anatomy with a course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, cardiologist, e-mail: [myhalev@yandex.ru](mailto:myhalev@yandex.ru), ORCID ID: 0009-0008-4268-3336;
2. **Tsarenok S.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Vinternal Medicine, e-mail: [sveta-tsarenok@yandex.ru](mailto:sveta-tsarenok@yandex.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0002-7065-5737>, Author ID РИНЦ 556884, Author ID Scopus 26031817400, Researcher ID WoS ААН-3323-2019;
3. **Gorbunov V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, e-mail: [gorbunovvv2008@mail.ru](mailto:gorbunovvv2008@mail.ru); ORCID ID: <http://orsid.org/0000-0001-7352-6618>, Author ID РИНЦ 614809, Author ID Scopus 7102169976, Researcher ID WoS ААН-1272-2019;
4. **Nichiporuk K.A.**, Cardiologist, e-mail: [ksenya.nichiporuk@mail.ru](mailto:ksenya.nichiporuk@mail.ru), ORCID ID: 0009-0006-5638-9416;
5. **Iljamakova N.A.**, Candidate of Medical Sciences, Head doctor, e-mail: [iljamakovy@yandex.ru](mailto:iljamakovy@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0003-1169-6480.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173\_2025\_1\_217

УДК: 616-006.65

<sup>1</sup>Каюкова Е.В., <sup>1</sup>Троицкая Н.И., <sup>2</sup>Номоконова Ю.А., <sup>2</sup>Бурдинская Т.В., <sup>2</sup>Конюкова С.Н., <sup>2</sup>Апатова А.В.**АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

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

<sup>2</sup>ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»,

672027, Россия, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104

Анапластический рак щитовидной железы является высоко агрессивным злокачественным новообразованием, характеризующимся быстрым ростом и крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости данной опухоли составляет 1-2% от всех случаев рака щитовидной железы. Диагностика указанного вида злокачественной опухоли часто сопряжена со значительными сложностями, связанными с большим морфологическим разнообразием опухолевых клеток. В статье приведен клинический случай, отражающий сложности в диагностике анапластического рака щитовидной железы. Обсуждены роль и возможности лучевых, цитологических, патологоанатомических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования для своевременной диагностики указанного вида злокачественного новообразования. Следует помнить о возможности выявления анапластического рака щитовидной железы у больных при наличии опухоли с признаками в органе злокачественности не только врачам-онкологам, но и терапевтам, эндокринологам и хирургам для своевременного направления и дообследования больных, учитывая крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** анапластический рак щитовидной железы, диагностика рака щитовидной железы, морфологическая верификация, иммуногистохимическое исследование

<sup>1</sup>Kayukova E.V., <sup>1</sup>Troitskaya N.I., <sup>2</sup>Nomokonova Y.A., <sup>2</sup>Burdinskaya T.V., <sup>2</sup>Konyukova S.N., <sup>2</sup>Apatova A.V.**ANAPLASTIC THYROID CANCER: DIAGNOSTIC CHALLENGES**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup>Transbaikal Regional Oncology Dispensary, 104 Leningradskaya st., Chita, Russia, 672027

Anaplastic thyroid cancer is a highly aggressive malignant neoplasm characterized by rapid growth and an extremely unfavorable prognosis. The incidence of this tumor is 1-2% of all thyroid cancer cases. Diagnosis of this type of malignant tumor is often associated with significant difficulties associated with a large morphological diversity of tumor cells. The article presents a clinical case reflecting the difficulties in diagnosing anaplastic thyroid cancer. The role and capabilities of radiation, cytological, pathological, immunohistochemical and molecular genetic research methods for the timely diagnosis of this type of malignant neoplasm are discussed. It is necessary to remember the possibility of detecting anaplastic thyroid cancer in patients with a tumor with signs of malignancy in the organ not only to oncologists, but also to therapists, endocrinologists and surgeons for timely referral and additional examination of patients, given the extremely unfavorable prognosis of the disease.

**Keywords:** anaplastic thyroid cancer, thyroid cancer diagnostics, morphological verification, immunohistochemical study

**Введение.**

Анапластический рак щитовидной железы (АПРЩЖ) – это высоко агрессивное злокачественное

новообразование щитовидной железы, состоящее из недифференцированных фолликулярных клеток, характеризующееся быстрым ростом и крайне неблагоприятным прогнозом заболевания [1]. На долю указанного заболевания приходится 1-2% от всех случаев злокачественных новообразований щитовидной железы [2]. Средняя продолжительность жизни при АПРЩЖ составляет от 4 до 6 месяцев и сопровождается низким качеством жизни в связи с частым развитием обструкции дыхательных путей, дисфагии, дисфонии, выраженного болевого синдрома [3]. Показатель одногодичной выживаемости при указанном виде рака щитовидной железы составляет не более 20% [4]. АПРЩЖ является одной из самых быстрорастущих опухолей у человека, в результате чего при ее обнаружении уже у 50–80% больных имеются отдаленные метастазы [5]. Только 10–15% больных при диагностике данного злокачественного образования имеют опухоли, ограниченные тканью щитовидной железы [6].

Для клинической картины АПРЩЖ характерен быстрый рост опухоли шеи, нарушения глотания, дыхания, боль в шее, синдром Горднера, развитие инсульта, нарушения голоса из-за паралича голосовых связок. При данной опухоли быстро развивается местная инвазия [7]. Заболеваемость данным видом рака чаще отмечается у пациентов в возрасте старше 60 лет [8].

Согласно действующей в настоящее время классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) от 2017 г., каждый случай АПРЩЖ расценивается как IV стадия заболевания вне зависимости от размеров первичной опухоли, наличия или отсутствия поражения периферических лимфатических узлов, отдаленных метастазов [9].

Диагностика злокачественных опухолей щитовидной железы, в том числе и АПРЩЖ, основывается на сборе жалоб и анамнеза, физикальном обследовании, оценке уровня гормонов щитовидной железы, выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с цитологическим исследованием, компьютерной томографии (КТ) органов шеи и результатах морфологической верификации. Критериями постановки диагноза рака щитовидной железы на дооперационном этапе являются результаты цитологического исследования пунктатов щитовидной железы и измененных лимфоузлов при их наличии, в послеоперационном периоде – результаты патологоанатомического исследования операционного материала с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием при наличии показаний. К обязательным лабораторным критериям, оценивающимися при выявлении у пациента опухоли в щитовидной железе, относятся: исследование в крови уровня кальцитонина для подтверждения или исключения медулярного рака и определение в крови концентрации тиреотропного гормона для уточнения гормонального статуса. Всем пациентам при подозрении на опухоль щитовидной железы рекомендуется выполнение УЗИ щитовидной железы, паращитовидных желез и лимфоузлов шеи. Исследование включает в себя определение размеров, точного расположения и ультразвуковых характеристик очага. Для определения степени злокачественности опухоли и определения показаний для ТАБ в настоящее время используется система EU-TIRADS. ТАБ с цитологическим исследованием является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы. КТ шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием используют при больших размерах опухолей, подозрении на распространение на соседние органы и ткани, выявлении поражения лимфоузлов по данным УЗИ [9]. Несмотря на большое количество современных методов диагностики, имеющих в арсенале врача-онколога, часто постановка диагноза АПРЩЖ практически невозможна до выполнения оперативного лечения и планового гистологического исследования.

Современные подходы к лечению АПРЩЖ включают хирургическое лечение, химиотерапию и использование таргетных препаратов согласно конкретной клинической ситуации. При установлении диагноза АПРЩЖ показано проведение молекулярно-генетического определения мутаций в генах BRAF, ALK, NTRK, RET, TSC2, PI3K/mTOR/AKT, ROS1 в ткани опухоли и исследование экспрессии белка PDL1 методом ИГХ для выбора лекарственного лечения. При наличии мутации BRAF, NTRK, RET у пациентов с нерезектабельной или метастатической опухолью пациентам показана таргетная терапия с дальнейшей оценкой резектабельности опухоли. При возможности радикального оперативного лечения выполняется удаление опухоли и всех видимых пораженных структур для

увеличения выживаемости пациентов с послеоперационным лучевым лечением. При отсутствии мутаций как мишеней для таргетной терапии при АПРЦЖ используется химиотерапия токсанами в сочетании с препаратами платины или антрациклинами [9].

Применение современных подходов к лечению АПРЦЖ невозможно без точной диагностики заболевания, что часто сопряжено со значительными трудностями и может требовать длительного интервала времени. Учитывая, что результаты лечения данной опухоли зависят от времени его начала, то ведущую роль играет максимально быстрая маршрутизация пациента в специализированное учреждение, обладающее достаточными диагностическими возможностями.

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует сложности, возникающие при диагностике АПРЦЖ. Материалы публикуются с согласия пациента.

#### **Клинический случай.**

Больной Ш., 46 лет в сентябре 2024 г. стал отмечать наличие деформации шеи, которую пациент принял за отек, за медицинской помощью по этому поводу не обращался.

В октябре 2024 г. деформация шеи увеличилась, появилось повышение температуры тела до 38,2 °С, в связи с чем обратился в дежурный стационар. Больному выполнено УЗИ органов шеи, по результатам которого в мягких тканях шеи справа на глубине 7 мм визуализируется объемное образование с ровным контуром объемом 141,87 см<sup>3</sup>, рядом второе объемное образование объемом 41,68 см<sup>3</sup>, увеличение передних шейных лимфоузлов справа до 17 x 10 мм. Заключение: образования правой доли щитовидной железы, Ti-Rads 4. Пациент отпущен на амбулаторное лечение и дообследование. Рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ) органов шеи с внутривенным болюсным контрастированием.

Амбулаторно выполнено КТ органов шеи с контрастированием: мягкие ткани несимметричные за счет образования правой доли щитовидной железы неправильной формы общим размером 70 x 110 x 70 мм, не усиливается при контрастировании, образование смещает трахею влево на 18 мм, признаков инфильтрации нет. Заключение: образование правой доли щитовидной железы, более вероятно – коллоидная киста.

По результатам обследования больной был осмотрен эндокринологом, выполнено тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) по результатам которой злокачественные клетки не обнаружены. Пациент был госпитализирован на оперативное лечение в хирургическое отделение. Больному была выполнена тиреоидэктомия. По данным гистологического исследования операционного материала – недифференцированная высокозлокачественная карцинома (анapластический рак) правой доли щитовидной железы с инвазивным ростом в капсулу, прилегающие мягкие ткани и мышцы, с выраженной сосудистой инвазией, метастазами в левую долю, для более точного фенотипирования опухоли необходимо проведение ИГХ исследования в условиях онкологического диспансера.

Больной обратился в Краевой онкологический диспансер, назначено дообследование. Выполнено КТ органов шеи с контрастированием: небные миндалины увеличены в размерах, ассиметричные, за счет увеличения правой миндалины, накапливают контраст. В анамнезе – тиреоидэктомия. В ложе щитовидной железы с двух сторон отмечаются многокамерные образования кистозно-солидной структуры, с нечеткими, бугристыми контурами, размерами справа около 65 x 90 x 121 мм, слева 28 x 46 x 72 мм, с неравномерным накоплением контрастного вещества. Образования сдавливают просвет трахеи, сужая его до 7 мм и оттесняя влево до 11 мм, просвет глотки оттеснен влево до 17 мм. Через образование справа проходит общая сонная артерия, правая яремная вена не определяется. По краю образования слева проходят общая сонная артерия, яремная вена, четких признаков инвазии нет. Отмечаются единичные подключичные лимфоузлы до 19 x 20 мм, с неравномерным накоплением контраста. Дифференцируются множественные лимфоузлы II, III группы размером до 11 мм по короткой оси, накапливают контраст. Заключение: состояние после тиреоидэктомии, признаки продолженного роста образований в ложе щитовидной железы, с инвазией в правую яремную вену. Сужение трахеи. Метастазы в подключичные лимфоузлы. Увеличение лимфоузлов II, III группы (Рис. 1).



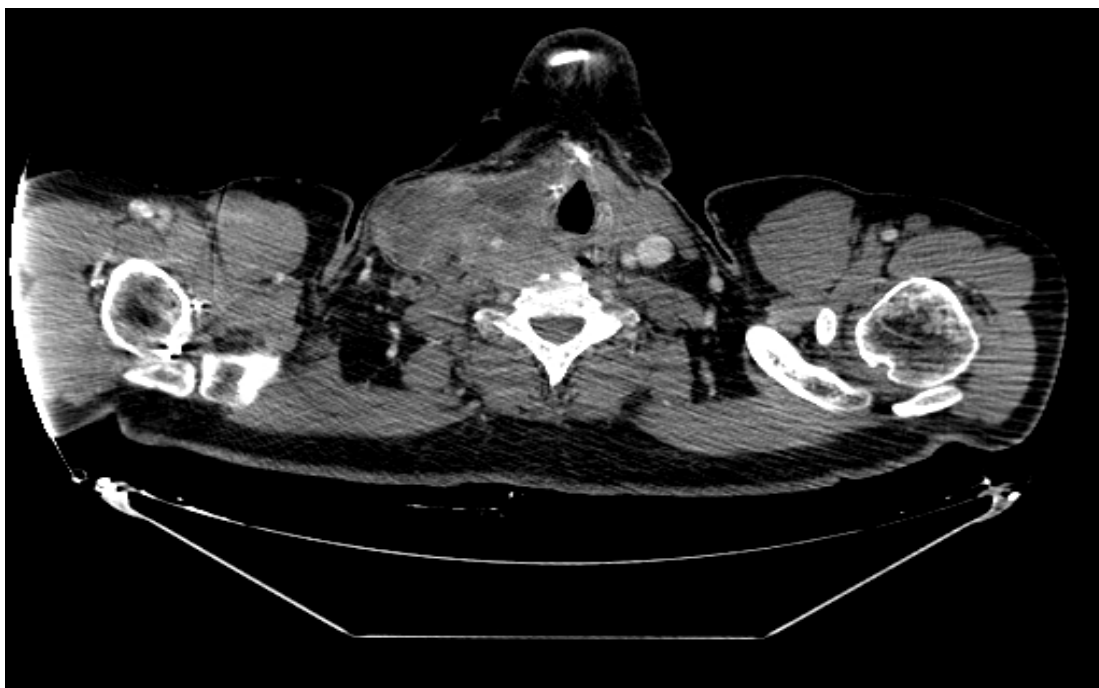


Рис. 1. Компьютерная томография органов шеи

По результатам КТ органов грудной клетки: в периферических и субплевральных отделах легких дифференцируются множественные солидные очаги от 5 до 27 x 16 мм, более крупные с неровными контурами, с неравномерным накоплением контраста. Отмечаются единичные подключичные лимфоузлы до 15 x 20 мм, с неравномерным накоплением контраста. Заключение: метастазы в легкие, подключичные лимфоузлы.

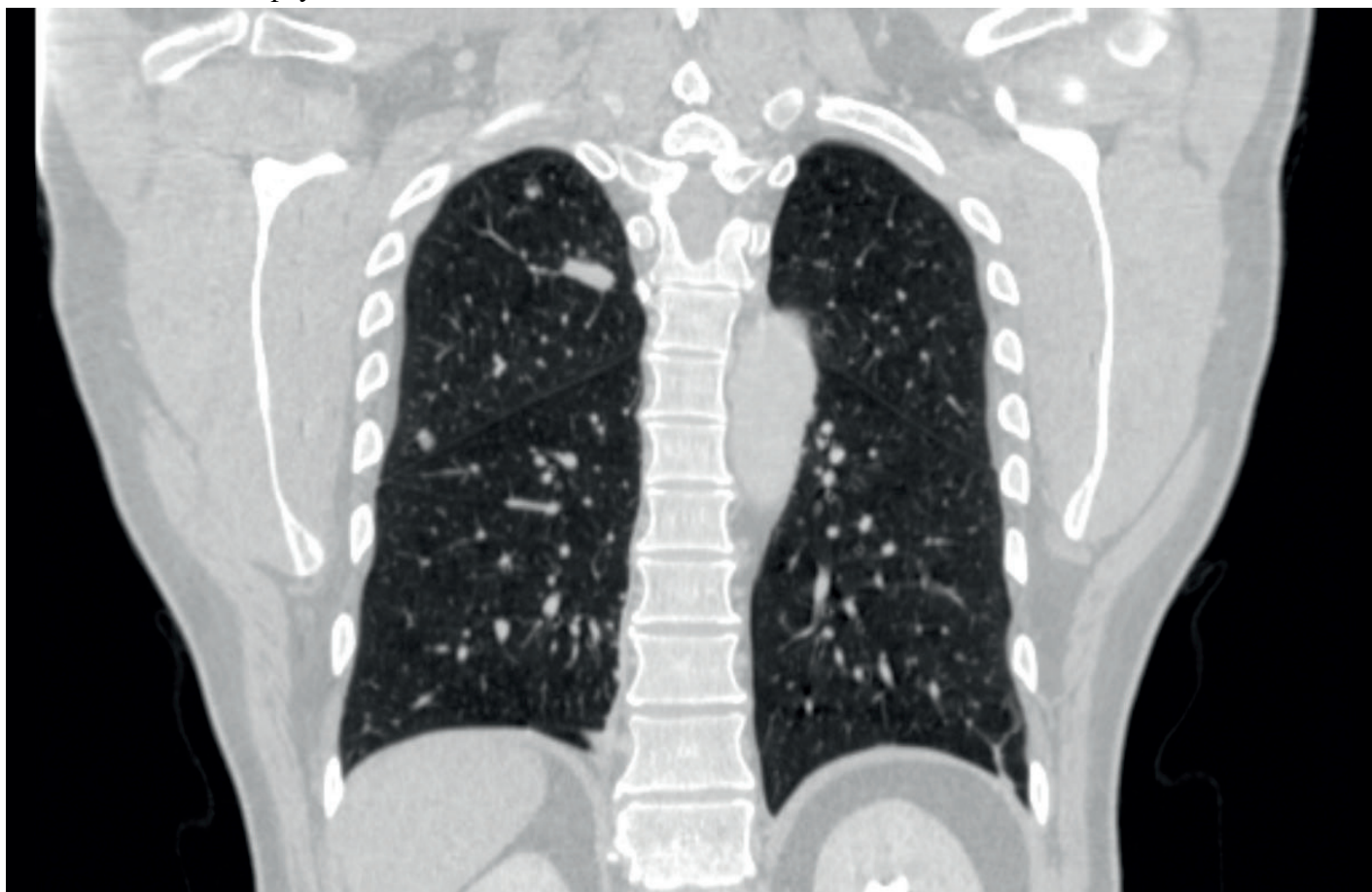


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки



За время прохождения дообследования состояние ухудшилось, появилось удушье, по экстренным показаниям госпитализирован в отделение опухолей головы и шеи Краевого онкологического диспансера, больному была наложена трахеостома.

По данным ИГХ-исследования, проведенного в Краевом онкологическом диспансере, установить морфологический тип опухоли не представлялось возможным.

Больной был представлен на врачебный онкологический консилиум (ВОК). Выставлен диагноз: Неспецифическая злокачественная опухоль щитовидной железы. Тиреоидэктомия от 10.24 г. Продолженный рост опухоли в ложе удаленной щитовидной железы, мягкие ткани боковой поверхности шеи справа с инвазией в сосудистый пучок справа. Метастазы в шейные лимфоузлы справа, надключичный узел справа, легкие. Опухолевый стеноз шейного отдела трахеи. Трахеостомия. Решение ВОК: учитывая невозможность гистологической верификации, проведение телемедицинской консультации в ФГБОУ «НИМЦ им. Н.Н. Блохина» с целью пересмотра гистологического материала, морфологической верификации и определения дальнейшей тактики лечения больного.

По данным телемедицинской консультации ФГБОУ «НИМЦ им. Н.Н. Блохина»: по клинической картине складывается впечатление о анапластическом раке щитовидной железы, даны рекомендации по лечению.

По данным ИГХ-исследования: при фенотипировании отмечена экспрессия тирозиназы, виментина, NNS и белка s100- что свидетельствует в пользу роста высокодифференцированной опухоли с меланоцитарной дифференцировкой. Проводился дифференциальный диагноз с анапластическим раком, лимфомой, саркомой, в том числе и из оболочек периферического нерва, дифференцированной саркомой, меланомой. Негативная реакция с панцитокератином A1/A3, ЭМА, меланином А, HMB45, CKP19, CKP18, GFAR, NGFR, TTF, коллагеном, тиреоглобулином, CD3, CD 20, CD 43, CD 45 RB, HMA, синаптофизин, хроматином А, CD58, десмином, многенном, p63. Реакция с BRAF негативная. PD-L1 статус в опухолевых клетках 70%, в иммунных – 10% (Рис. 3, 4, 5, 6, 7).

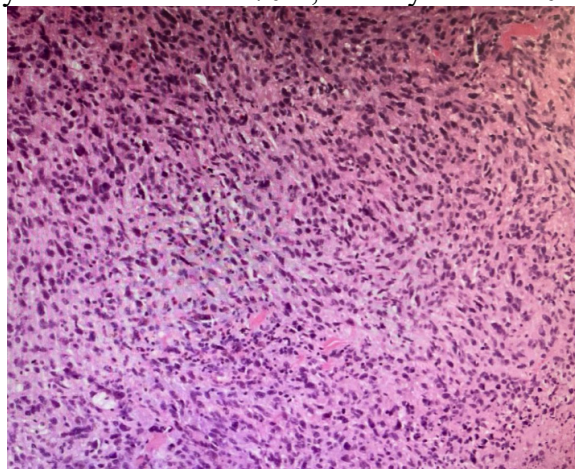


Рис. 3. Анапластический рак щитовидной железы, окраска гематоксилином и эозином

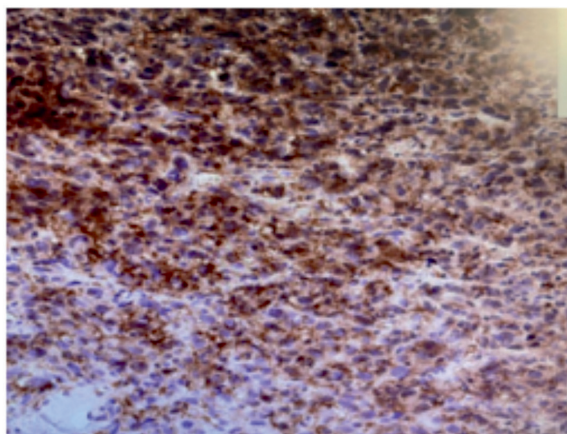


Рис. 4. Экспрессия тирозиназы в клетках опухоли

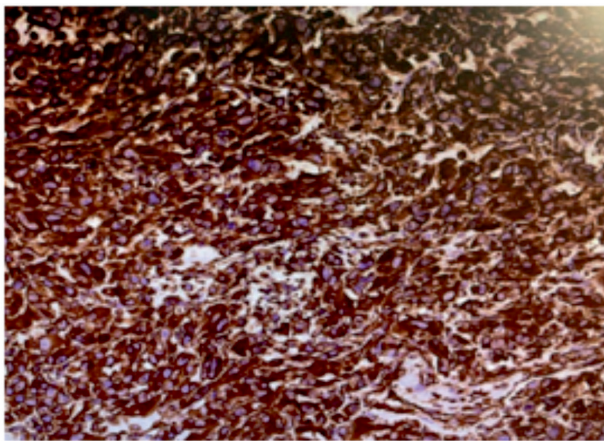


Рис. 5. Экспрессия виментина в клетках опухоли

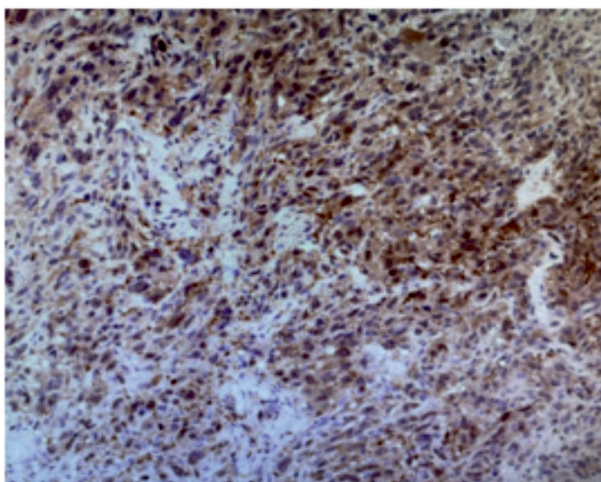


Рис. 6. Экспрессия NNS в клетках опухоли

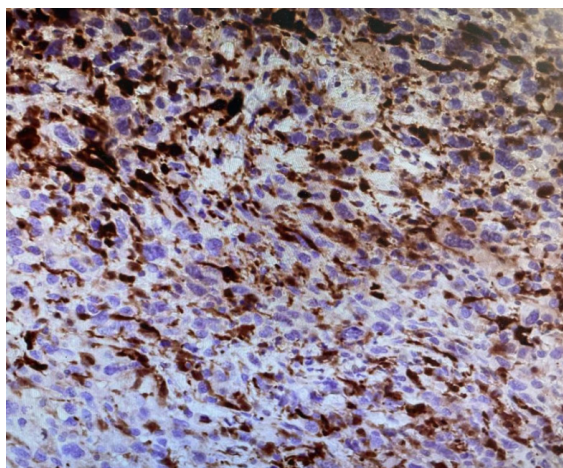


Рис. 7. Экспрессия белка s100 в клетках опухоли

Согласно решению повторного ВОК, пациенту проведен 1 курс полихимиотерапии по схеме ТР, на фоне лечения отмечался продолженный рост опухоли, нарастала дыхательная, церебральная, почечная недостаточность. Несмотря на проводимое лечение, пациент погиб.

#### **Обсуждение.**

Очень часто постановка правильного диагноза АПРЩЖ представляет собой значительные сложности в связи с наличием множественных морфологических признаков заболевания. Бесспорным является факт необходимости выявления случаев указанного злокачественного заболевания как можно в более ранние сроки, поскольку у пациентов с опухолями менее 5 см и без поражения лимфатических

узлов и отдаленных метастазов показатели средней продолжительности жизни выше, чем у пациентов с опухолью большего размера (более 5 см) или с метастазами в лимфатических узлах или в отдаленных органах [6].

Традиционное УЗИ-исследование щитовидной железы широко применяется в клинической практике для диагностики узловых образований щитовидной железы в связи с высокой доступностью и безопасностью метода. Признаками злокачественных узлов щитовидной железы являются: неправильная форма, нечеткие края, неоднородная структура, кальцификация, низкая эхогенность и соотношение сторон больше 1 [10]. Вместе с тем на информативность данного метода исследования существенно влияют размеры узла, площадь охвата шеи, качество изображения [11]. По данным Pavlidis E. T.C. и соавторов, 2023 г., при АПРЦЖ по данным УЗИ можно выявить неоднородную эхогенность, аномальную форму, кальцинаты, повышенную васкуляризацию, диффузную инфильтрацию прилегающих тканей и поражение региональных лимфатических узлов [12]. Вместе с тем наличие указанных ультразвуковых характеристик узловых образований щитовидной железы позволяет заподозрить злокачественный характер опухоли у пациента, но не выявить конкретный вид опухоли. Для оценки вероятности злокачественности опухоли в настоящее время применяется стандартизованная система описания протокола УЗИ щитовидной железы EU-TIRADS, имеющая пять категорий. Согласно данной системе, определяются показания для ТАБ, планируется план лечения и наблюдения пациента [9]. По данным УЗИ-картины в указанном клиническом случае была выявлена опухоль среднего риска злокачественности (EU-TIRADS 4), при данной картине риски выявления рака составляют 6-17%, но, учитывая размеры узла более 1,5 см, больному была показана ТАБ с цитологическим исследованием.

КТ органов шеи с контрастным усилением при опухолях щитовидной железы используется для уточнения характера распространения процесса, оценки состояния глубоких структур шеи и средостения, выявления сдавления пищевода и трахеи, оценки состояния лимфатических узлов, поражения крупных сосудов и наличия отдаленных метастазов [9]. КТ-признаками АПРЦЖ являются неоднородная структура опухоли, наличие некроза, кальцификации, гипervasкуляризации опухоли и возможная инфильтрация трахеи и пищевода [12]. Вместе с тем, указанные признаки не являются специфичными и могут встречаться при разных видах злокачественных опухолей щитовидной железы.

Выполнение ТАБ с цитологическим исследованием играет важную роль в диагностике опухолей щитовидной железы [13, 14]. Чувствительность указанного метода колеблется от 82 до 87% и зависит от размеров очага [15]. При АПРЦЖ морфологически опухоль плеоморфная, эпителиального происхождения с эпителиоидными и веретенноклеточными признаками. Критериями постановки указанного диагноза по данным цитологического исследования являются: наличие аспиратов с вариабельной клеточностью, расположение клеток изолированно и в группах, разный размер клеток – от мелких до гигантских, клетки эпителиоидные (округло-полигональные) и веретенновидные разного размера, могут быть плазмцитоидные и рабдоидные, многоядерные, увеличение ядер, их неправильная форма, ядра резко полиморфные с глыбчатым хроматином и просветленным парахроматином, часто эксцентричные, фон – может быть некроз, клетки воспаления, инфильтрирующие опухолевые клетки, фиброзная соединительная ткань, многоядерные остеокластоподобные неопухолевые гиганты, часто видны митозы, в том числе атипичные [16]. ТАБ при АПРЦЖ не всегда является окончательным методом диагностики в связи с наличием обширных очагов некроза и воспаления, разнообразием дифференцировки клеток и схожестью клеточного состава с другими опухолями. В связи с чем диагностические возможности данного метода при АПРЦЖ значительно ниже, чем при других формах опухолей щитовидной железы [5]. В настоящее время для повышения диагностической ценности цитологического исследования используется 6 стандартных категорий цитологической классификации Bethesda Thyroid Classification, 2008, 2017 г., описывающие изменения, начиная от неинформативности материала до явных признаков злокачественности опухоли, согласно которым определяется дальнейшая тактика наблюдения и лечения пациентов [9]. Описания цитологического исследования, содержащее только описательную



часть без цитологического диагноза, не являются информативными, но к большому сожалению продолжают встречаться в клинической практике, как в данном клиническом примере.

Ведущим методом исследования для диагностики и выбора тактики лечения при АПРЦЖ является морфологическая верификация. При гистологическом исследовании морфологическая характеристика указанной опухоли чрезвычайно разнообразна. Наиболее частые морфологические варианты, которые могут присутствовать в биоптате вместе или по отдельности – это саркоматоидный, гигантоклеточный и плоскоклеточный. Общими признаками, характерными для этих трех вариантов являются: наличие некроза, митозов и инфильтративный характер роста. Часто присутствует сосудистая инвазия. Вторичными гистологическими признаками АПРЦЖ являются: острая воспалительная инфильтрация опухоли и наличие в ней макрофагов, гетерологическая дифференцировка и остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки [1]. На основании указанных гистологических вариантов данный вид опухоли подразделяется на 2 группы: саркоматоидный и эпителиоидно-сквамозный [4]. В большинстве случаев сложность морфологической диагностики связана с частой смешанной формой опухолей и необходимостью дифференциальной диагностики с другими первичными опухолями и метастазами недифференцированного рака в щитовидную железу [6].

Выполнение ИГХ-исследования при АПРЦЖ играет важную роль для дифференциальной диагностики с другими видами недифференцированных злокачественных новообразований и метастазами других опухолей в щитовидную железу [1]. При проведении исследования используются лейкоцитарный антиген (CD45) и другие лимфоидные и меланоцитарные маркеры для исключения лимфом и меланомы. При АПРЦЖ общие тиреоидные маркеры, к которым относятся TTF-1 и тиреоглобулин, обычно не определяются, тогда как экспрессия PAX8 сохраняется примерно в половине случаев. Положительная экспрессия общих цитокератинов позволяет уточнить эпителиальную природу АПРЦЖ, однако отсутствие реакции с цитокератинами не всегда исключает диагноз данной злокачественной опухоли [17].

При АПРЦЖ обнаруживается широкий спектр генетических мутаций, что делает обязательным исследование молекулярно-генетического статуса опухоли [9]. Наиболее распространенные молекулярные изменения при указанной опухоли были обнаружены в генах TERT (75%), TP53 (63%), BRAF (45%), RAS (22%), PIK3CA (18%), EIF1AX (14%), PTEN (14%) [17]. Факт носительства различных мутаций при АПРЦЖ может обуславливать различную гистологическую картину указанной опухоли. По данным Мусоновой А.К. и соавторов, 2022 г., выявлены различия в морфологической картине BRAF- и RAS-положительных опухолей. При BRAF-ассоциированных случаях АПРЦЖ в большинстве случаев отмечалась глубокая инвазия в мягкие ткани паратиреоидной области и метастатическое поражение лимфатических узлов, в то время как сосудистая инвазия и инвазия в капсулу встречались гораздо реже. У носителей RAS-мутаций чаще описывались участки сохранившейся фолликулярной неоплазии, крупноочаговые некрозы, а также опухолевая сосудистая инвазия. По данным автора, BRAF-ассоциированные опухоли щитовидной железы морфологически считаются инвазивной формой рака, склонной к лимфогенной диссеминации, в то же время RAS-ассоциированные варианты характеризуются выраженной сосудистой инвазией и отдаленным метастазированием [18]. Таким образом, мутационный статус опухоли при АПРЦЖ играет существенную роль не только при выборе таргетной терапии, но и может отражаться на морфологических особенностях опухоли.

При наличии мутации в гене BRAF при нерезектабельном или метастатическом АПРЦЖ используются ингибиторы протеинкиназ (Дабрафениб в сочетании с Траметинибом, Вемурафениб в сочетании с Кобиметинибом). При наличии мутации гена NTRK применяются Ларотректиниб или Энтректиниб. При наличии мутации RET используется Селперкатиниб. После проведения таргетной терапии оценивается резектабельность опухоли. При возможности радикального оперативного лечения выполняется удаление опухоли и всех видимых пораженных структур для увеличения выживаемости пациентов с послеоперационным лучевым лечением. При отсутствии мутаций как мишеней для таргетной терапии при АПРЦЖ используется химиотерапия токсанами в сочетании с препаратами платины или антрациклинами [9].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению АПРЩЖ, при диагностике указанного вида опухоли рекомендована срочная маршрутизация пациента в специализированные онкологические центры, не рекомендуется лечение пациентов в онкологических учреждениях общего профиля [9]. В данном клиническом случае состояние пациента на протяжении всей госпитализации в онкологический диспансер было тяжелым, не позволяющим осуществить транспортировку в другое лечебное учреждение.

#### **Заключение.**

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложность диагностики АПРЩЖ. Постановка диагноза указанной формы рака щитовидной железы в большинстве случаев затруднительна даже для специализированных онкологических учреждений, часто требует получения второго экспертного мнения и применения современных методов молекулярного тестирования.

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

Каюкова Е.В. – 20% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Троицкая Н.И. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Номоконова Ю.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Бурдинская Т.В. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Конюкова С.Н. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Апатова А.В. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

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

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

#### **Сведения о соответствии научной специальности:**

3.1.6. – Онкология (медицинские науки);

3.1.1. – Эндокринология (медицинские науки).

#### **Список литературы:**

1. Тараканова О.В., Славнова Е.Н., Коробкова Т.А., Богданов Н.А. Анапластическая карцинома щитовидной железы. Возможности морфологической диагностики. Клинический случай. Новости клинической цитологии России. 2022. 26 (4). 14–18. DOI: 10.17116/patol20208206155.
2. Xu L., Cai L., Zhu Z., et al. Comparison of the cox regression to machine learning in predicting the survival of anaplastic thyroid carcinoma. BMC Endocr Disord. 2023. 23. 129. doi: 10.1186/s12902-023-01368-5.
3. Marchand-Crety C., Pascard M., Debreuve-Theresette A. et al. Prognostic factors and survival score for patients with anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study from a regional registry. Anticancer Research. 2021. 41 (3). 1555–1561. DOI: 10.21873/anticancer.14915.
4. Мудунов А.М., Пхешхова Б.Г., Зейналова П.А. и соавт. Сложности диагностики и особенности клинического течения анапластического рака щитовидной железы. Клинический случай. MD-onco. 2022. 2 (4). 22–26. doi.org/10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26.
5. Лукьянов С.А., Сергейко С.В., Титов С.Е. и соавт. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2021. 11 (1). 34–40. doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40.
6. Cleere E.F., Prunty S., O'Neill J.P. Anaplastic thyroid cancer: Improved understanding of what remains a

- deadly disease. *The Surgeon*. 2024. 22 (1). e48-e53. DOI: 10.1016/j.surge.2023.10.002.
7. Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и соавт. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи. 2020. 10 (1). 10–19. doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19.
  8. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers*. 2022. 14 (4), 1061. DOI: 10.3390/cancers14041061.
  9. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко Э.М. и соавт. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. 56. doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19.
  10. Shi M., Nong D., Xin M., et al. Accuracy of Ultrasound Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022. 2022 (1). 5056082. DOI: 10.1155/2022/5056082.
  11. Shao C., Li Z., Zhang C. et al. Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer. *Materials Today Bio*. 2022. 17. 100441. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100441
  12. Pavlidis E.T., Galanis I.N., Pavlidis T.E. Update on current diagnosis and management of anaplastic thyroid carcinoma. *World Journal of Clinical Oncology*. 2023. 14 (12). 570. DOI: 10.5306/wjco.v14.i12.570.
  13. Marchand-Crety C., Pascard M., Debreuve-Theresette A. et al. Prognostic factors and survival score for patients with anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study from a regional registry. *Anticancer Research*. 2021. 41 (3). 1555–1561. DOI: 10.21873/anticancer.14915.
  14. Podany P., Abi-Raad R., Barbieri A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: Cytomorphologic features on fine-needle aspiration and associated diagnostic challenges. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022. 157 (4). 608–619. DOI: 10.1093/ajcp/aqab159.
  15. Lind P., Jacobson A., Nordenström E. et al. Diagnostic sensitivity of fine-needle aspiration cytology in thyroid cancer. *Scientific Reports*. 2024. 14 (1). 24216. DOI: 10.1038/s41598-024-75677-7.
  16. Костромина Е.В., Красильникова Л.А., Денискин О.Н. и соавт. Мультидисциплинарный подход в диагностике очаговых изменений щитовидной железы при первичной диагностике: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. 158. ISBN 978-5-6046979-4-8.
  17. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers*. 2022. 14 (4). 1061. DOI: 10.3390/cancers14041061.
  18. Мусонова А.К., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и соавт. Молекулярно-генетические особенности анапластической карциномы щитовидной железы. *Российский онкологический журнал*. 2022. 27 (2). 59–70. DOI:10.17816/onco115251.

## References:

1. Tarakanova O. V., Slavnova E. N., Korobkova, T. A., et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Possibilities of morphological diagnostics. Clinical case. *Novosti klinicheskoy citologii Rossii*. 2022. 26(4). 14-18. DOI: 10.17116/patol20208206155. In Russian.
2. Xu L., Cai L., Zhu Z., et al. Comparison of the cox regression to machine learning in predicting the survival of anaplastic thyroid carcinoma. *BMC Endocr Disord*. 2023. 23. 129. doi: 10.1186/s12902-023-01368-5.
3. Marchand-Crety C., Pascard M., Debreuve-Theresette A. et al. Prognostic factors and survival score for patients with anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study from a regional registry. *Anticancer Research*. 2021. 41(3). 1555-1561. DOI: 10.21873/anticancer.14915.
4. Mudunov A. M., Pheshhova B. G., Zejnalova P. A. et al.. Difficulties in diagnostics and clinical features of anaplastic thyroid cancer. Clinical case. *Klinicheskij sluchaj. MD-onco*. 2022. 2(4). 22-26. doi.org/10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26. In Russian.
5. Luk'janov S. A., Sergijko S. V., Titov S. E. et al.. New Possibilities of Preoperative Diagnostics of Anaplastic Thyroid Cancer. *Opuholi golovy i shei*. 2021. 11(1). 34-40. doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40. In Russian.

6. Cleere E. F., Prunty S., O'Neill J. P. Anaplastic thyroid cancer: Improved understanding of what remains a deadly disease. *The Surgeon*. 2024. 22(1). e48-e53. DOI: 10.1016/j.surge.2023.10.002.
7. Pylev A. L., Zhandarova A. A., Petrov K. S. et al. Anaplastic Thyroid Cancer: Is There Light at the End of the Tunnel? *Opuholi golovy i shei*. 2020. 10(1). 10-19. doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19. In Russian.
8. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers*. 2022. 14(4), 1061. DOI: 10.3390/cancers14041061.
9. Bel'ceovich D.G., Mudunov A.M., Vanushko Je.M. et al. Differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines. *Klinicheskie rekomendacii*. 2020. 56. doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19. In Russian.
10. Shi M., Nong D., Xin M., et al. Accuracy of Ultrasound Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022. 2022(1). 5056082. DOI: 10.1155/2022/5056082.
11. Shao C., Li Z., Zhang C. et al. Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer. *Materials Today Bio*. 2022. 17. 100441. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100441
12. Pavlidis E. T., Galanis I. N., Pavlidis T. E. Update on current diagnosis and management of anaplastic thyroid carcinoma. *World Journal of Clinical Oncology*. 2023. 14(12). 570. DOI: 10.5306/wjco.v14.i12.570.
13. Marchand-Crety C., Pascard M., Debreuve-Theresette A. et al. Prognostic factors and survival score for patients with anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study from a regional registry. *Anticancer Research*. 2021. 41(3). 1555-1561. DOI: 10.21873/anticancer.14915.
14. Podany P., Abi-Raad R., Barbieri A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: Cytomorphologic features on fine-needle aspiration and associated diagnostic challenges. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022. 157(4). 608-619. DOI: 10.1093/ajcp/aqab159.
15. Lind P., Jacobson A., Nordenström E. et al. Diagnostic sensitivity of fine-needle aspiration cytology in thyroid cancer. *Scientific Reports*. 2024. 14(1). 24216. DOI: 10.1038/s41598-024-75677-7.
16. Kostromina E.V., Krasil'nikova L.A., Deniskin O.N. et al. Multidisciplinary approach to diagnostics of focal changes in the thyroid gland during primary diagnostics: a teaching aid for students in the system of higher and additional professional education. *Sankt-Peterburg: NMIC onkologii im. N.N. Petrova*, 2022. 158. ISBN 978-5-6046979-4-8. In Russian.
17. Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers*. 2022. 14(4). 1061. DOI: 10.3390/cancers14041061.
18. Musonova A. K., Nazarov V. D., Sidorenko D. V. et al. Molecular genetic features of anaplastic thyroid carcinoma. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2022. 27(2). 59-70. DOI:10.17816/onco115251.

#### ***Информация об авторах:***

1. **Каюкова Елена Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, e-mail: [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5231-9273, eLibrary SPIN-код 1066-9708.
2. **Троицкая Наталья Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры онкологии, e-mail: [troicachita@mail.ru](mailto:troicachita@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8973-753X, eLibrary SPIN-код 6813-7752.
3. **Номоконова Юлия Александровна**, врач отделения опухолей головы и шеи, e-mail: [koshca86@bk.ru](mailto:koshca86@bk.ru).
4. **Бурдинская Татьяна Викторовна**, заведующая патологоанатомическим отделением, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).
5. **Конюкова Светлана Николаевна**, врач- патологоанатом, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).
6. **Апатова Анна Владимировна**, врач- патологоанатом, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).

#### ***Author information:***

1. **Kayukova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Oncology Department, e-mail: [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5231-9273, eLibrary SPIN-code 1066-9708.
2. **Troitskaya N.I.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department,

e-mail: [troicachita@mail.ru](mailto:troicachita@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8973-753X, eLibrary SPIN-code 6813-7752.

3. **Nomokonova Y.A.**, Physician of the Head and Neck Tumors Department, e-mail: [koshca86@bk.ru](mailto:koshca86@bk.ru).
4. **Burdinskaya T.V.**, Head of the Pathological Anatomy Department, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).
5. **Konyukova S.N.**, Pathologist, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).
6. **Apatova A.V.**, Pathologist, e-mail: [burdinskaya74@mail.ru](mailto:burdinskaya74@mail.ru).

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025



<sup>1</sup>Троицкая Н.И., <sup>1</sup>Лузина Е.В., <sup>2</sup>Федорова Л.В.**ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА, СВЯЗАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

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

<sup>2</sup>ГУЗ «Краевая клиническая больница», 672038, Россия, г. Чита, ул. Коханского, д. 7

**Резюме.** Холангиокарцинома — это редкое и агрессивное злокачественное новообразование с продолжительностью жизни в среднем 3–6 месяцев после диагностики. Частота заболевания составляет 0,58 на 100 тысяч населения. Ранние симптомы, такие как дискомфорт и снижение аппетита, неспецифичны, в то время как поздние стадии характеризуются механической желтухой в 90% случаев. В статье рассмотрен случай выявления холангиокарциномы у 37-летней пациентки, диагностированный в послеродовом периоде. Обсуждение случая подчеркивает сложности диагностики данного злокачественного новообразования, особенно во время беременности. Низкая частота заболевания и разнообразие причин механической желтухи затрудняют раннюю диагностику, что часто приводит к выявлению заболевания на терминальных стадиях. Для улучшения исходов необходимо повышенное внимание со стороны врачей к онкологическим заболеваниям у беременных.

**Ключевые слова:** холангиокарцинома, беременность, механическая желтуха, злокачественное новообразование

<sup>1</sup>Troitskaya N.I., <sup>1</sup>Luzina E.V., <sup>2</sup>Fedorova L.V.**CHOLANGIOCARCINOMA ASSOCIATED WITH PREGNANCY**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, 7 Kokhansky St., Chita, Russia, 672038

**Abstract.** Cholangiocarcinoma is a rare and aggressive malignant neoplasm with an average life expectancy of 3–6 months after diagnosis. The incidence of the disease is 0,58 per 100,000 population. Early symptoms, such as discomfort and decreased appetite, are nonspecific, while late stages are characterized by mechanical jaundice in 90% of cases. This article discusses a case of cholangiocarcinoma diagnosed in a 37-year-old patient during the postpartum period. The discussion emphasizes the difficulties in diagnosing this malignant neoplasm, especially during pregnancy. The low incidence of the disease and the variety of causes of mechanical jaundice complicate early diagnosis, often leading to the identification of the disease at terminal stages. To improve outcomes, increased attention from healthcare professionals to oncological diseases in pregnant women is necessary.

**Keywords:** cholangiocarcinoma, pregnancy, mechanical jaundice, malignant neoplasm

**Введение.**

Холангиокарцинома (ХК) — это группа разнородных злокачественных новообразований (ЗНО), происходящих из эпителия желчевыводящих путей и желчного пузыря [1]. Опухоль достаточно редко встречается, характеризуется крайне агрессивным течением, средняя продолжительность жизни при которой составляет 3–6 месяцев. Частота встречаемости указанной патологии составляет 0,58 на 100 тысяч населения. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины болеют чаще мужчин [2]. На долю ХК приходится около 3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта, среди опухолей печени данной ЗНО занимает второе место после гепатоцеллюлярного рака [1].

По сведениям на 2022 г., в Российской Федерации распространенность рака печени и внутрипеченочных желчных протоков составила 6,4 случая на 100 тысяч населения, показатель одногодичной летальности — 63,7% [3].

Все ХК по анатомическому расположению делятся на внутри- и внепеченочные. Опухоль Клацкина

или ХК долевого и общего желчного протоков локализуется выше места слияния общего печеночного и пузырного протоков. Опухоли печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков встречаются редко [4].

Факторами риска развития ХК являются: воспалительные заболевания гепатобилиарной зоны – первичный склерозирующий холангит, хронический инфекционный холангит, хроническая глистная инвазия, курение, воспалительные заболевания кишечника, вирусные гепатиты В и С, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем, жировая болезнь печени [5].

Для ХК характерно длительное бессимптомное течение [4]. Своевременная диагностика может быть сложной, поскольку ранние симптомы заболевания, такие как: дискомфорт, тяжесть в правом подреберье или эпигастрии, снижение аппетита являются неспецифическими. Более значимые симптомы заболевания, такие как боли в верхних отделах живота, отвращение к пище, похудение, снижение веса, зуд, лихорадка являются признаками поздних стадий заболевания. В 90% случаев клиническая картина заболевания проявляется механической желтухой (МЖ) [6].

Среди пациентов хирургического профиля с патологией желчевыводящих путей на долю пациентов с МЖ приходится около 18%. Причины указанного осложнения делятся на несколько групп: пороки развития, доброкачественные заболевания желчевыводящих путей, воспалительные заболевания, опухоли, паразитарные заболевания печени и желчевыводящих путей [7].

К порокам развития относятся атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей. Доброкачественные заболевания представлены желчнокаменной болезнью, стриктурами и стенозами желчных протоков. К воспалительным болезням, вызывающим МЖ, относятся холециститы, холангиты, панкреатиты, папиллиты. У пациентов со злокачественными новообразованиями причиной МЖ может быть опухоль печени, желчных протоков, большого дуоденального сосочка, желчного пузыря, поджелудочной железы, вторичное метастатическое поражение печени. Доброкачественные опухоли дуоденального сосочка или головки поджелудочной железы тоже могут привести к развитию данного симптома. К паразитарным заболеваниям печени и желчевыводящих протоков относятся: эхинококкоз, аскаридоз, альвеококкоз [8].

При обследовании иногда отмечаются изменения биохимических показателей крови — показателей цитолиза и холестаза, онкомаркеров (альфа-фетопротеина, ракового эмбрионального антигена и СА 19–9) [8]. Для оценки состояния органов гепато-дуоденальной зоны, дифференциальной диагностики, стадирования ЗНО используются методы ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография [9].

Хирургическое лечение является основным методом радикального лечения больных с ХК. Выполнение операции возможно при резектабельной опухоли, что определяется стадией процесса и локализацией опухоли. К противопоказаниям для хирургического лечения относят: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзию крупных сосудов, общее тяжелое состояние пациента. При выявлении ХК, осложненной механической желтухой, проводят предоперационную декомпрессию желчевыводящих путей для купирования указанного осложнения. Используются методы: чрескожная чрезпеченочная холангиостомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование [10].

После радикального хирургического лечения для улучшения прогноза заболевания в настоящее время назначается монотерапия капецитабином в течение 6 месяцев [9]. У пациентов с низкодифференцированными опухолями и/или метастазами в лимфатических узлах, может проводиться полихимиотерапия режимами гемцитабин/цисплатин, гемцитабин/капецитабин. После нерадикальной операции или при наличии метастазов в лимфатических узлах выполняются повторные резекции или используется химио-лучевая терапия (ХЛТ) с аналогами пиримидина. Облучению подвергается ложе удаленной опухоли и регионарные зоны [10].

При поздних стадиях ХК для увеличения продолжительности жизни пациента в настоящее время используются локорегионарные методы, такие как радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная радиоэмболизация, селективная внутривнутрипеченочная

артериальная химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия. При общем удовлетворительном состоянии пациента с метастатической опухолью применяется системная полихимиотерапия гемцитобином в сочетании с соединениями платины или на основе аналогов пиримидина [10].

Скудная неспецифическая симптоматика в начале заболевания, большое количество разнообразных причин развития МЖ, низкая частота встречаемости холангиокарциномы приводит к тому, что имеются объективные сложности в диагностике данной патологии, что часто ведет к выявлению заболевания в запущенных стадиях. Диагностика данного злокачественного новообразования при беременности является крайне сложной задачей в виду наличия ограничений и строгих противопоказаний для лучевых методов диагностики, большого количества ограничений для применения дополнительных способов обследования, что часто приводит к случайному выявлению при клинической манифестации заболевания.

**Клинический случай.** Пациентка Х., 37 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение Краевой клинической больницы г. Читы с жалобами на желтушность склер, кожи, боли в эпигастральной области опоясывающего характера, сосудистые звездочки на теле, общую слабость.

Из анамнеза заболевания установлено, что зуд кожных покровов беспокоил с 37 недель беременности. Лечения по данному поводу не получала. В течение 2 недель до родоразрешения по поводу болей в области правого яичника получала Нурофен. 22.04.2023 г. пациентке проведено оперативное родоразрешение. Желтушность кожных покровов стала отмечать за несколько дней до родов. После родоразрешения желтуха усилилась, появилась желтушность склер, была переведена в отделение гинекологии Краевой клинической больницы г. Читы, где получала консервативное лечение (Ремаксол, Гептрал) в течение 10 дней и была осмотрена врачом-гастроэнтерологом.

Из анамнеза жизни выяснено, что в детстве в росте и развитии от сверстников не отставала. Страдает хроническим гастритом, по поводу которого получает базисную терапию. Количество беременностей 3, 2 родов путем оперативного родоразрешения. Аллергии на лекарства нет. Вредные привычки: курит, периодически употребляет вино из тетрапакетов.

Пациентке было выполнено ФГДС, на котором выявлено: варикозное расширение вен пищевода I ст. Недостаточность кардии. Поверхностный гастрит. Дуоденит.

Выставлен основной диагноз: Цирроз печени смешанной (лекарственной, токсической) этиологии, класс В по Чайлд-Пью, ст. субкомпенсации. Синдром портальной гипертензии (Варикозное расширение вен пищевода I ст., спленомегалия).

Осложнения: Печеночно-клеточная недостаточность I ст. печеночная энцефалопатия I ст.

Сопутствующие заболевания: Хронический поверхностный гастрит, обострение. Хронический идеопатический панкреатит, редко-рецидивирующее течение, I ст. Анемия легкой степени.

Пациентка была переведена в отделение гастроэнтерологии для дообследования и дальнейшего лечения.

При поступлении в отделение состояние удовлетворительное. Кожные покровы иктеричного цвета, обычной влажности, отмечается пальмарная эритема, на коже лица, груди, коленей множественные телеангиоэктазии. Отмечается иктеричность склер. Дыхание везикулярное. ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 78 в минуту. АД – 110 и 70 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот обычной формы, симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, умеренно-болезненный в эпигастрии. Размеры печени – 12 x 11 x 10 см. Стул 1 раз в сутки, оформлен.

При поступлении данные ОАК 05.05.23 г.: лейкоциты –  $10,4 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,13 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 126 г/л, тромбоциты –  $297 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 3 мм ч. Биохимический анализ крови 05.05.23 г.: сахар – 5,9 ммоль/л, общий билирубин – 264 мкмоль/л, прямой билирубин – 140 мкмоль/л, мочевины – 4,5 ммоль/л, креатинин – 74,4 мкмоль/л, АЛТ – 48,9 Ед/л, АСТ – 71,9 Ед/л, общий белок – 44.

Больной проведено дообследование. По УЗИ органов брюшной полости 06.05.23 г.: Выраженные диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Желчно-каменная болезнь. Признаки калькулезного холецистита. Перегиб желчного пузыря. Спленомегалия.

МР-панкреатохолангиография 08.05.23 г.: желчно-каменная болезнь. Гепатоспленомегалия. Асцит. Образование правого надпочечника.

КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием 15.05.23 г.: печень обычной формы, увеличена в размерах за счет левой доли, краниокаудальный размер – 182 мм, контуры ее четкие, ровные. Структура паренхимы печени неоднородная, плотность паренхимы локально снижена до 47 ед. Контрастный препарат накапливается неравномерно, преимущественно в венозную фазу за счет неоднородной структуры печени. На фоне неоднородного накопления контраста в сегменте S4 определяется округлый участок размером до 17 мм, без накопления контрастного вещества во все фазы исследования. Внутривенные желчные протоки не расширены, в левой доле деформированы. Холедох с плотными, утолщенными стенками на протяжении 10 мм, стенки накапливают контрастный препарат. Желчный пузырь обычной формы, размеров, стенки его утолщены до 7 мм, в просвете рентген-контрастные конкременты, размером 17 x 20 мм и 8 x 10 мм. Поджелудочная железа визуализируется на всем протяжении. Обычной формы, размеры не увеличены. Структура железы однородная, накопление контраста в ткани обычное, дольчатое строение сглажено. Панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка обычной формы, увеличена в размерах – 49 x 114 x 142 мм, контуры ее ровные, четкие, структурно не изменена. Контрастирование в артериальную фазу по типу «мраморного рисунка». Заключение: КТ-признаки холангиокарциномы. Не исключается образование в правой доли печени, вероятно вторичного генеза. КТ-признаки цирроза печени. КТ-признаки желчно-каменной болезни. Спленомегалия. Образование правого надпочечника. Увеличение размеров матки. Локальный фиброз легких. Склеротический очаг левой подвздошной кости. Полисегментарная пневмония (рисунок 1).

25.05.23 – больной выполнено чредажное чредаженное дренирование желчных протоков. На фоне проводимого лечения состояние больной оставалось без положительной динамики.

09.06.23 – переведена в отделение хирургии, где получала консервативное лечение, на фоне которого состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления полиорганной недостаточности.

01.07.23 – наступила декомпенсация сердечной, дыхательной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут, без эффекта. Констатируется смерть больной.



Рисунок 1. КТ-признаки холангиокарциномы

На аутопсию направлена с диагнозом: Внутривенная опухоль печени. Отключенная правая доля. Макронодулярный цирроз печени токсической этиологии, класс В по Чайлд-Пью, субкомпенсация. Синдром портальной гипертензии (асцит, варикозно-расширенные вены пищевода, гепатоспленомегалия). Чредажно-чредаженное дренирование холедоха от 25.05.23.

Осложнения: Смешанная желтуха. Печеночно-клеточная недостаточность тяжелой степени. Холестатический гепатит. Острое преренальное повреждение почек. Вторичное поражение легких.

Сопутствующие заболевания: Желчно-каменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, обострение. Анемия легкой степени. Оперативные роды на доношенном сроке.

По данным гистологического заключения: Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома (G3, низкодифференцированная), микроскопически состоит из трубочек, ацинусов, солидных и трабекулярных структур, окруженных соединительнотканной стромой: выстланы кубическим атипичным эпителием с крупными гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, наличием фигур митозов. Строма выражена хорошо, склерозирована. Характерен рост опухоли вдоль синусоидов с внутривнутрипеченочной диссеминацией по ветвям воротной вены.

**Обсуждение.** Нами продемонстрирован клинический случай холангиокарциномы у молодой женщины, выявленный после родов. Факторами риска развития указанного заболевания у пациентки послужили: курение, прием алкоголя. Длительное отсутствие специфической клиники привело к постановке диагноза в терминальной стадии заболевания.

Рак, связанный с беременностью (РСБ) – это рак, диагностированный во время беременности или в первый год после родов [2]. Выявление случаев РСБ растет во всем мире, что связано с тенденцией к деторождению в более поздние сроки и встречается с частотой 1-2 случая на 1 000 беременностей [13]. Ежегодно частота выявления таких случаев возрастает, что связано с тенденцией отложения беременности на более поздний возраст [14].

Сами по себе злокачественные опухоли не возникают во время беременности, а начинаются задолго до неё. Беременность может способствовать развитию рака за счёт изменения уровня гормонов эстрогенов и прогестерона. Одной из основных функций эстрогена является стимуляция клеточного роста для клеток, имеющих рецепторы к этому гормону, а одним из критериев развития злокачественной опухоли является избыточная клеточная пролиферация. В итоге большинство раков, возникающих во время беременности, являются гормоночувствительными [15, 16].

В Швеции Johansson A.L. с соавторами, 2021 г., проведено исследование выживаемости женщин с диагнозом РСБ по данным общенационального реестра за период 50 лет. По данным авторов, за указанный период времени у 5 079 женщин был диагностирован рак, выявленный во время беременности. Самыми распространёнными локализациями являлись: меланома кожи, рак молочной железы, шейки матки, щитовидной железы и центральной нервной системы. Высокая смертность у данной категории пациенток наблюдалась от рака молочной железы и сарком матки, повышенная смертность наблюдалась при раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, диагностированном во время беременности, и раке толстой кишки, диагностированном в течение 1 года после родов. По данным авторов, рак, выявленный во время беременности не всегда связан с более худшим прогнозом для женщины для многих видов опухолей [13].

В Тайване Li S.S. и соавторами, 2020 г., с 2001 г. по 2015 г. было выявлено 512 случаев рака во время беременности и 2 151 случай рака, выявленного в течение 1 года после родов. Наиболее распространён был рак молочной железы. По сравнению с небеременными пациентками РСБ выявлялся в более поздние стадии. Для всех видов РСБ показатели выживаемости не отличались от случаев заболевания, не связанных с беременностью [1].

По данным Cottreau C. M. и соавторов, 2019 г., в США с 2001 г. по 2013 г. выявлено 846 случаев РСБ. Наиболее распространёнными видами опухолей являлись: рак молочной железы, рак щитовидной железы, меланома, гемабластозы и рак шейки матки [14].

Холангиокарцинома, выявленная во время беременности, является чрезвычайно редкой патологией. В период с 1998 г. по 2024 г. в литературе описано всего 8 клинических случаев указанного злокачественного новообразования. Средний возраст пациенток на момент обращения составил 33 года, а средняя продолжительность беременности – 23 недели. Наиболее частыми клиническими симптомами были тошнота, рвота, боли в животе и желтуха. В лабораторных исследованиях наиболее часто отмечались гипербилирубинемия и повышение печеночных показателей, в некоторых случаях также были повышены уровни онкомаркеров СА 19-9 или альфа-фетопротеина. В целом,

зарегистрированные случаи демонстрируют выявление прогрессирующих форм заболевания и неблагоприятный исход. 5 из 8 пациенток умерли в течение 1,5 лет после постановки диагноза [16].

**Заключение.** Представленный случай сочетания холангиокарциномы и беременности демонстрирует сложность диагностики данной опухоли. Отсутствие специфической симптоматики привело к постановке диагноза в терминальной стадии. Для своевременной диагностики данного заболевания при беременности необходима высокая онконастороженность врачей и грамотное назначение методов обследования пациентки.

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

Троицкая Н.И. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Лузина Е.В. – 40% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Федорова Л.В. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

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

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

***Сведения о соответствии научной специальности.***

Материал соответствует научной специальности:

3.1.6. – Онкология (медицинские науки);

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

**Список литературы:**

1. Замотина А.Г., Фалалеева Н.А., Кучеров В.В. и соавт. Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2024. 5 (7). 12–16.
2. Chun-Yee C., Choi-Wah K., William W.K. Cholangiocarcinoma in pregnancy: a case report. Hong Kong Journal of Gynaecology, Obstetrics and Midwifery. 2021. 21. 2.
3. Каприн А.Д., Старновский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Москва. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023. 275.
4. Зинакова М.К., Бручкус Е.А., Бондаренко А.С., Алексишинец А.А. Холангиокарцинома у пациента с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2025. 4. 65–69.
5. Туманова У.Н., Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Факторы риска развития холангиокарциномы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. 11–2. 310–314.
6. Дедов А.В., Мустафин Р.Д., Полухина Е.А. О трудностях диагностики и осложнениях опухоли Клацкина. Астраханский медицинский журнал. 2023. 18 (2). 110–119.
7. Юричев И.Н., Верещак В.В., Платицын И.В. Редкая причина развития механической желтухи. Клиническое наблюдение. MD-Onco. 2022. 2 (4). 63–70.
8. Shin D.W., Moon S.H., Kim J.H. Diagnosis of cholangiocarcinoma. Diagnostics. 2023. 13 (2). 233.
9. Бредер В.В., Базин И.С., Балахин П.В. и соавт. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024. 14 (3s2). 358–403.
10. Алиев С.Б., Базин И.С., Бредер В.В. и соавт. Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. 2020. 51. [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj\\_rak.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf).
11. Шалин В.В., Трошин Е.М., Вашуркина Е.М. и соавт. Сравнительная характеристика механической желтухи различного генеза. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021. 8. 228–233.

12. Li S.S., Hsu Y.T., Yen C.C. et al. Maternal survival of patients with pregnancy-associated cancers in Taiwan—A national population-based study. *Cancer medicine*. 2020. 9 (24). 9431–9444.
13. Johansson A.L., Fredriksson I., Mellemkjaer L. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: An overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. *European Journal of Cancer*. 2021. 155. 106–115.
14. Силькина М.О., Бахтияров К.Р. Рак и беременность. *Архив акушерства и гинекологии В.Ф. Снегирева*. 2018. 5 (4). 182–186.
15. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy. *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. 2016. 20 (3). 193–8.
16. Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E. et al. Pregnancy-associated cancer: a US population-based study. *Journal of Women's Health*. 2019. 28 (2). 250–257.
17. El Tahir O., Bonomi A.M., Van der Wielen N. et al. Pancreatoduodenectomy for Cholangiocarcinoma during Second Trimester of Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Gastroenterology*. 2024. 18 (1). 413–421.

### References:

1. Zamotina A. G., Falaleeva N. A., Kucherov V. V. et al. Cholangiocarcinoma. Epidemiology, classification, diagnostics, treatment methods (literature review). *Klinicheskij razbor v obshhej medicine*. 2024. 5(7). 12-16.
2. Chun-Yee C., Choi-Wah K., William W.K. Cholangiocarcinoma in pregnancy: a case report. *Hong Kong Journal of Gynaecology, Obstetrics and Midwifery*. 2021. 21. 2.
3. Kaprin A.D., Starnovskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow. MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2023. 275.
4. Zinakova M.K., Bruchkus E.A., Bondarenko A.S., et al. Cholangiocarcinoma in a patient with severe cardiovascular pathology. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2025. 4. 65-69.
5. Tumanova U.N., Shhegolev A.I., Mishnev O.D. Risk factors for the development of cholangiocarcinoma. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2018. 11-2. 310-314.
6. Dedov A.V., Mustafin R.D., Poluhina E.A. About the difficulties of diagnosis and complications of Klatskin's tumor. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2023. 18(2). 110-119.
7. Jurichev I.N., Vereshhak V.V., Platicyn I.V. A rare cause of obstructive jaundice. Clinical observation. *MD-Onco*. 2022. 2(4). 63-70.
8. Shin D. W., Moon S. H., Kim J. H. Diagnosis of cholangiocarcinoma. *Diagnostics*. 2023. 13(2). 233.
9. Breder V.V., Bazin I.S., Balahin P.V. et al. Malignant tumors of the liver and biliary system. Practical recommendations RUSSCO, part 1.1. Malignant tumors 2024. 14(3s2). 358–403.
10. Aliev S.B., Bazin I.S., Breder V.V. et al. Biliary system cancer. Clinical guidelines. 2020. 51. [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj\\_rak.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf).
11. Shalin V.V., Troshie E.M., Vashurkina E.M. et al. Comparative characteristics of obstructive jaundice of various origins. *Seriya: Estestvennye i tehnicheckie nauki*. 2021. 8. 228-233.
12. Li S.S., Hsu Y.T., Yen C.C. et al. Maternal survival of patients with pregnancy-associated cancers in Taiwan—A national population-based study. *Cancer medicine*. 2020. 9(24). 9431-9444.
13. Johansson A.L., Fredriksson I., Mellemkjaer L. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: An overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. *European Journal of Cancer*. 2021. 155. 106-115.
14. Sil'kina M.O., Bahtijarov K.R. Cancer and pregnancy. *Arhiv akusherstva i ginekologii V.F. Snegireva*. 2018. 5(4). 182 -186.
15. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy. *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. 2016. 20(3). 193-8.
16. Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E. et al. Pregnancy-associated cancer: a US population-based study. *Journal of Women's Health*. 2019. 28(2). 250-257.

17. El Tahir O., Bonomi A.M., Van der Wielen N. et al. Pancreatoduodenectomy for Cholangiocarcinoma during Second Trimester of Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Gastroenterology. 2024. 18(1). 413-421.

***Информация об авторах:***

1. **Троицкая Наталья Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры онкологии, e-mail: [troicachita@mail.ru](mailto:troicachita@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-8973-753X.
2. **Лузина Елена Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов, e-mail: [el.luz@list.ru](mailto:el.luz@list.ru), ORCID ID: 0000-0002-8282-3056.
3. **Федорова Лариса Викторовна**, заведующая отделением гастроэнтерологии, e-mail: [sirens\\_07@mail.ru](mailto:sirens_07@mail.ru).

***Author information:***

1. **Troitskaya N.I.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, e-mail: [troicachita@mail.ru](mailto:troicachita@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-8973-753X;
2. **Luzina E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Transbaikal Scientific Society of gastroenterologists; e-mail: [el.luz@list.ru](mailto:el.luz@list.ru), ORCID ID: 0000-0002-8282-3056.
3. **Fedorova L.V.**, Head of the Gastroenterology Department, e-mail: [sirens\\_07@mail.ru](mailto:sirens_07@mail.ru).

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025



<sup>1,2</sup>Шилин Д.С., <sup>2</sup>Шильников С.А., <sup>2</sup>Бушина Е.Р., <sup>1</sup>Вечканова Т.С., <sup>1,2</sup>Шаповалов К.Г.**ОТРАВЛЕНИЕ МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;<sup>2</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», 672010, Россия, г. Чита, ул. Ленина, 8.

**Резюме.** Представлен обзор современной литературы, освещающий причины, клинические, лабораторные критерии, тактику ведения пациентов с отравлением метанолом и клинический пример успешной интенсивной терапии отравления метанолом в дозе, многократно превышавшей смертельную.

**Ключевые слова:** отравление, метанол, токсикология, метиловый спирт

<sup>1,2</sup>Shilin D.S., <sup>2</sup>Shil'nikov S.A., <sup>2</sup>Bushina E.R.,<sup>1</sup>Vechkanova T.S., <sup>1,2</sup>Shapovalov K.G.**METHYL ALCOHOL POISONING**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup>State Healthcare Institution City Clinical Hospital № 1, 8 Lenina st., Chita, Russia, 672010.**Resume.**

A review of contemporary literature is presented, covering the causes, clinical features, laboratory criteria, and management strategies for patients with methanol poisoning. and a clinical example of successful intensive care of methanol poisoning in a dose many times higher than the lethal one.

**Keywords:** poisoning, methanol, toxicology, methyl alcohol

**Rationale/Relevance:** a clinical example of successful intensive therapy of methanol poisoning in a dose many times greater than the lethal dose is presented; a contemporary literature review on the causes, clinical features, laboratory criteria, and management strategies for patients with methanol poisoning.

**Keywords:** poisoning, methanol, toxicology, methyl alcohol.

**Актуальность.**

Метанол (CH<sub>3</sub>OH) – токсичный спирт, используемый в качестве растворителя или в денатурированном промышленном спирте. Производство метанола достигло промышленных масштабов в 1923 году и нашло широкое применение в различных потребительских отраслях, таких как производство моделей автомобилей, авиационного топлива, парфюмерии, жидкости для копировальных аппаратов, антифриза для газопроводов («сухой газ») и т. д. [1].

Токсическое действие метанола обычно проявляется через несколько часов после употребления. Метанол вызывает различные желудочно-кишечные расстройства, такие как боль, тошнота и рвота. Большинство пациентов отмечают нарушения зрения как один из первых симптомов. Нарушение зрения, вторичное по отношению к некрозу зрительного нерва или демиелинизации, может быть от нечеткости зрения до дефицита поля зрения и даже полной слепоты. Тяжелый метаболический ацидоз, гипотония, угнетение центральной нервной системы, спутанность сознания и атаксия являются другими распространенными наблюдаемыми признаками. Метанол в высоких дозах может вызвать кому, а в некоторых случаях и смерть [2]. Высокая растворимость метанола в масле и воде является основной причиной его токсичности [3, 7].

Периодически встречаются групповые отравления метанолом с десятками или сотнями пострадавших, что придает им особую актуальность. В Забайкальском крае и ряде иных регионов проблема злоупотребления алкоголем, к сожалению, сохраняется [4]. Современные возможности

экстракорпоральной детоксикации организма существенно влияют на течение и исход данной патологии. Ввиду особой тяжести отравления и высокой летальности отравления метанолом представляют несомненный интерес в клинической практике.

По оценкам, наименьшая смертельная доза метанола для взрослых составляет около 50 мл, хотя есть сообщения о потреблении более 400 мл без последствий [5, 6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям, уровень метанола в крови не является решающим для определения тяжести, решающее значение имеет наличие или отсутствие клинических проявлений, отмечается разная индивидуальная чувствительность человека к метанолу [7]. Большинство смертельных случаев происходит в течение 48 часов с момента употребления метилового спирта, при этом большинство летальных исходов происходит в течение 12 часов [8].

Метанол обычно быстро всасывается после приема внутрь, подвергается воздействию печени первого прохода и метаболизируется желудочной алкогольдегидрогеназой (АДГ) [9]. Метанол распределяется в воде организма сразу после абсорбции, достигая объема, равного 0,77 л/кг. Период полураспада метанола составляет около 8 мин., что больше периода полураспада абсорбции; таким образом, пиковые концентрации в сыворотке достигаются относительно быстро после приема пищи, а затем падают [10]. Метанол может выводиться из организма в виде неизмененных исходных соединений и он имеет незначительную почечную экскрецию. АДГ и альдегиддегидрогеназа (АЛДГ) являются двумя ключевыми ферментами, ответственными за окисление метанола путем преобразования НАД + в НАДФН с образованием муравьиной кислоты. Согласно данным литературы, уровень метилового спирта в крови у пациентов при поступлении в стационар при тяжелой степени был не более 1,7%. При этом зафиксирован 59% уровень летальности [11].

Интоксикация метанолом является существенной причиной неврологической заболеваемости и смертности. Острая интоксикация метанолом может проявляться легкими симптомами, такими как головная боль, изменение мышления, нечеткость зрения, боль в животе и рвота. Однако в более тяжелых случаях у пациентов может развиваться слепота, тяжелый метаболический ацидоз и кома. Употребление фальсифицированных алкогольных напитков является основной причиной вспышек отравления этим веществом [12]. Хотя пероральный путь является наиболее часто предполагаемым путем токсичности, метанол может всасываться при вдыхании и воздействии на кожу, и они служат необычными путями острой и хронической интоксикации [12].

Зарегистрирован случай с 57-летней женщиной, поступившей в отделение неотложной помощи с прогрессирующей одышкой, метаболическим ацидозом и энцефалопатией. После экстренного гемодиализа пациентка жаловалась на потерю зрения на оба глаза. Первоначальная неконтрастная краниальная магнитно-резонансная томография выявила ограниченную диффузию интраорбитального сегмента обоих зрительных нервов. Тщательный анализ анамнеза показал, что она наносила прозрачную бесцветную жидкость, купленную онлайн, на все тело из-за предполагаемого зуда в течение более года. Жидкость, о которой идет речь, была отправлена на химический анализ, и результат показал, что она на 95,5% состояла из метанола. После лечения пациентка выписалась с минимальным неврологическим дефицитом и практически полной потерей зрения [12].

Даже при понимании в современном обществе вреда суррогатов алкоголя до сих пор случаются массовые отравления метанолом. С 7 сентября по 7 октября 2018 года в Иране произошла вспышка тяжелого отравления алкоголем. Примерно за 4 недели отравились незаконными и нестандартными алкогольными напитками 768 человек, из которых 96 умерли от всех видов отравления алкоголем, 76 умерли от отравления метанолом — летальность от метанола составила 10,1%. Среди погибших было 86 мужчин и 10 женщин, 82 из которых умерли в больнице и 8 — дома. Место смерти в шести случаях не было известно [13].

Чаще всего отравления метанолом проявляются изменениями со стороны зрительной системы: различные глазные проявления после острой алкогольной интоксикации; невриты; врожденные состояния, связанные с употреблением алкоголя матерью. Основной особенностью алкогольной интоксикации глаза является нистагм. При употреблении метилового спирта острый неврит является серьезным глазным заболеванием с потерей зрения или скотомой. Также известно о связи между

хроническим употреблением алкоголя и повышенным риском катаракты, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, различных типов оптической нейропатии, ухудшения качества зрения, заболеваний сосудов сетчатки и заболеваний глазной поверхности [14].

В настоящее время отравление метанолом может давать различные клинические проявления, а также различную клинику. Так, после употребления за ужином около 250 мл спиртного у пациентов развились разные симптомы, в конечном итоге они умерли на 3-й и 5-й день после приема. Первый пациент жаловался на сильный дискомфорт ночью после приема пищи, симптомы сохранялись и на второй день. На 3-й день был госпитализирован в местную больницу с рвотой, вздутием живота и болезненностью, и ему был поставлен диагноз острого панкреатита. У второго пациента напротив, преобладала церебральная недостаточность. После был установлен диагноз: двустороннее кровоизлияние в базальные ганглии и некроз, вызванные метанолом. Правильный диагноз был обоим установлен только посмертно [15].

Также интоксикация метанолом может проявляться выраженными инсультоподобными признаками и острым повреждением почек. В 2016 году в США 24-летний пациент поступил в отделение неотложной помощи с острой энцефалопатией и диффузной мышечной ригидностью. При поступлении наблюдался обширный ишемический инсульт и острое повреждение почек с проявлениями тяжелого метаболического ацидоза. После исключения инфекции, наркотической интоксикации у него были обнаружены высокие уровни метанола в сыворотке. Пациента эффективно лечили заместительной почечной терапией, и он выжил с остаточными неврологическими последствиями [16].

Два критических отравления метанолом описаны на территории КНР. 39-летняя женщина попыталась покончить жизнь самоубийством, проглотив жидкий родентицид, содержащий бромацид. У нее развился метаболический ацидоз и коагулопатия. Отравление метанолом было подтверждено 20 часов спустя. Она получила пероральную этаноловую терапию и гемодиализ. Также был введен витамин K1. У нее не развилось кровотечения или нарушения зрения, и она была выписана через 11 дней. Концентрация метанола в крови была 163,2 г/л. В другом случае, 62-летний мужчина употребил ту же марку родентицида. Лабораторные данные показали легкий метаболический ацидоз с увеличенным осмоляльным разрывом, концентрация метанола в крови составила 67,7 г/л. Он получил гемодиализ и в конечном итоге выздоровел [17].

В Саудовской Аравии было зафиксировано групповое отравление метанолом, в котором пострадали 5 человек. Первые три пациента, поступили в отделение с признаками отравления метанолом, такими как учащенное сердцебиение, рвота и нечеткость зрения. Концентрация метанола в моче у этих пациентов составляла 9,1; 7,5 и 20,9 мг/дл. Все трое в итоге выписались. Двое других были обследованы посмертно. В посмертных случаях образцы показали летальные концентрации: 118 мг/дл в крови, 116,3 мг/дл в крови [18].

### **Клиническое наблюдение**

Мужчина, 41 год, рост 170, вес 80 килограмм, поступил в многопрофильный стационар с жалобами на резкую болезненность в эпигастральной области, тошноту, многократную рвоту желудочным содержимым, помутнение в глазах. Пациент не критичен к своему состоянию, возбужден, суетлив. Анамнез заболевания: длительное время злоупотребляет алкоголем, сегодня ночью перепутал с алкоголем и выпил около 500 мл жидкости синего цвета, после чего появились вышеперечисленные жалобы.

Был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Состояние тяжелое. Оценка сознания по шкале комы Глазго – 15 баллов. Дыхание спонтанное, с частотой 20 в минуту, SpO<sub>2</sub> 97%, ЧСС – 108 уд/мин, АД – 140/100 мм рт. ст. Язык сухой. Живот мягкий, не вздут. Перистальтика выслушивается. Газы отходят.

Лечение включало в себя промывание желудка, и назначение следующих препаратов внутривенно: Sol. Natriichloridi 0,9% – 3 000 ml 1 раз/сут, Sol. Kaliichloridi + Calciichloridi + Magnesiichloridi + Natrriiacetatis + Natriichloridi + Acidimalici – 3 000 ml 1 раз, Sol. Natriihydrocarbonatis 4% – 600 ml 1 раз при поступлении, Sol. Magnesiisulfatis 25% – 10 ml + Sol. Natriichloridi 0,9% – 200 ml 1 раз/сут, Sol.

Calciigluconatis 10% 10,0 + Sol. Natriichloridi 0,9% – 200 ml 2 p/сутки, Sol. Furosemidi 1% – 4 ml после каждых 1,5 литров инфузии. Peros: Этиловый спирт 30 % – 100 мл при поступлении, далее по 100 мл через каждые 2 часа.

После 2-х часов нахождения в стационаре выполнена интубация трахеи в связи с нарастанием церебральной и дыхательной недостаточности. В крови у пациента обнаружены многоатомные спирты (суррогаты) – 6,402 ‰, а также в моче – 9,92‰. Этиловый спирт не обнаружен. После регистрировался следующий уровень этилового спирта и метанола в крови (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация уровня метанола и этанола в крови

Часов с момента поступления	Содержание метанола в крови, ‰	Содержание этанола в крови, ‰
Поступление в стационар	6,402	Не обнаружен
3	Не исследовался	1,21
6	Не исследовался	0,79
9	4,8	1,3
12	Не исследовался	0,86
15	Не исследовался	1,14
18	Не исследовался	1,5
21	2,6	0,9
24	Не исследовался	0,88
27	Не исследовался	0,85
30	Не исследовался	0,67
34	0,64	0,92
36	Не исследовался	1,73
39	Не исследовался	0,93
42	Не исследовался	0,99
45	1,21	1,36
48	1,1	0,77
51	0,72	0,08
54	0,19	0,08
57	0,2	0,66
60	не обнаружен	0,38
63	не обнаружен	0,37
66	не обнаружен	0,34

Объем инфузионной нагрузки в первые сутки составил 16 550 мл, диурез в первые сутки – 15 900 мл, объем вводимых петлевых диуретиков составил 36 мг. Количество диуреза и объем инфузионной терапии собраны в таблице 2.

Таблица 2.

Количество внутривенно введенной жидкости и диурез на фоне стимуляции петлевыми диуретиками в первые 6 суток интенсивной терапии

	Объем инфузии (мл)	Диурез (мл)	Количество петлевых диуретиков (мг)
1 сутки	16 550	15 900	36
2 сутки	16 600	8 900	32
3 сутки	16 500	13 200	42
4 сутки	10 500	6 600	42
5 сутки	3 800	4 700	0
6 сутки	1 900	3 200	0

Спустя 4 часа с момента поступления пациента в стационар, выполнен сеанс гемодиализа длительностью 3 часа, повторный сеанс – на 2-е сутки. На 6-й день ИВЛ выполнена трахеостомия, далее происходило снижение уровня седации. На 7-е сутки сознание оценивалось на 12 баллов по шкале комы Глазго, на 8-е сутки – 14 баллов, на 9-е сутки – 15 баллов. После 13 дней механической вентиляции, переведен на спонтанное дыхание с кислородной поддержкой 5 литров в минуту. На 14-й день госпитализации пациент был переведен из ОРИТ.

При переводе из ОРИТ: Жалоб не предъявляет. Состояние средней степени тяжести. Оценка сознания по шкале комы Глазго 15 баллов. Активный. Дыхание спонтанное ч/з трахеостомическую канюлю, проводится низкопоточная оксигенация увлажненным кислородом через лицевую маску, поток 3 л/минуту. ЧДД – 18 мин, SpO<sub>2</sub> – 95%, ЧСС – 62 уд/мин, АД – 125/86 мм рт. ст. Диурез за сутки – 2 300 мл. В последующем выписан из стационара.

#### **Обсуждение.**

В нашем наблюдении, несмотря накратно превышающую летальный уровень дозу метанола в крови у пациента, наблюдался благоприятный исход. Не сформировались критическая почечная и церебральная недостаточность, отсутствовала слепота. В данном случае можно рассмотреть несколько факторов благоприятного исхода. В первую очередь, пациент одновременно злоупотреблял этанолом, что частично заблокировало летальный синтез АДГ. Далее на госпитальном этапе было принято своевременное решение о введении этилового спирта. Существенным фактором является проведение гемодиализа и форсированного диуреза на ранних стадиях отравления.

#### ***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.***

Шилин Д.С. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шильников С.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Бушина Е.Р. – 10% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Вечканова Т.С. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных)

Шаповалов К.Г. – 30% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

#### ***Соответствие статьи научной специальности:***

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

#### **Список литературы:**

1. Katz K.D., Ruha A.M., Curry S.C. Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion. The Journal of emergency medicine. 2004. Т. 27. №. 4. С. 367–369.
2. Givens M., Kalbfleisch K., Bryson S. Comparison of methanol exposure routes reported to Texas poison control centers. Western journal of emergency medicine. 2008. Т. 9. №. 3. С. 150.
3. Delavar M. et.al. Comparison of methanol concentration in handmade herbal essences produced in Arak city with industrial produced herbal essences with different commercial brands Journal of Arak University of Medical Sciences. 2009. Т. 12. №. 3. С. 85–91.
4. Богомолова И.К., Емельянова О.Н., Левченко Н.В., Нардина И.В. Динамика распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний у детей забайкальского края за период с 2012 по 2021 гг. Забайкальский медицинский вестник. 2023; (4): 8–16. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2023\\_4\\_8](https://doi.org/10.52485/19986173_2023_4_8).
5. Nili-Ahmadabadi A. et.al. Quantitative analysis and health risk assessment of methanol in medicinal herbal drinks marketed in Hamadan, Iran. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2016. Т. 6. №. 7.

C. 049-052.

6. Yousefi M. et al. Measurement of methanol and ethanol contents in most commonly used herbal distillates produced by three famous brands. Iranian journal of public health. 2018. T. 47. №. 6. C. 901.
7. Клинические рекомендации «Токсическое действие метанола и этиленгликоля». М. 2024.
8. Chng K.L. et.al. Methanol related death in National Institute of forensic medicine, hospital Kuala Lumpur: A case series. The Malaysian Journal of Pathology. 2020. T. 42. №. 1. C. 99–105.
9. Bebarta V.S., Heard K., Dart R.C. Inhalational abuse of methanol products: elevated methanol and formate levels without vision loss. The American journal of emergency medicine. 2006. T. 24. №. 6. C. 725–728.
10. Nekoukar Z. et.al. Methanol poisoning as a new world challenge: A review. Annals of medicine and surgery. 2021. T. 66.
11. Яцинюк Б.Б. и соавт. Заболеваемость при токсическом действии метилового спирта, этиленгликоля в структуре химической травмы на территории ХМАО-ЮГРА и развитие синдромов функциональной недостаточности при данных нозологических формах болезни. Токсикологический вестник. 2019. №. 5 (158). С. 3–11.
12. Mojica C.V. et.al. Chronic methanol toxicity through topical and inhalational routes presenting as vision loss and restricted diffusion of the optic nerves on MRI: a case report and literature review. Eneurologicalsci. 2020. T. 20.
13. Aghababaeian H., AraghiAhvazi L., Ostadtaghizadeh A. The methanol poisoning outbreaks in Iran 2018. Alcohol and alcoholism. 2019. T. 54. №. 2. C. 128–130.
14. Karimi S., Arabi A., Shahraki T. Alcohol and the Eye. Journal of ophthalmic & vision research. 2021. T. 16. №. 2. C. 260.
15. Tian M. et.al. Fatal methanol poisoning with different clinical and autopsy findings: Case report and literature review. Legal Medicine. 2022. T. 54.
16. Cheong C.W. et.al. Methanol intoxication after suicidal ingestion of liquid rodenticides: a report of two cases. Journal of Acute Medicine. 2022. T. 12. №. 1. C. 39.
17. Vasquez-Rios G. et.al. Extensive brain infarction and acute kidney injury in a young adult with methanol intoxication: A case report and review of the literature. Clinical Nephrology. 2018. T. 90. №. 2. C. 148.
18. Alnefaie S.A. et.al. Methanol intoxication in the central region of Saudi Arabia: Five case studies. Saudi pharmaceutical journal. 2024. T. 32. №. 4. C. 102018.

### **References:**

1. Katz K.D., Ruha A.M., Curry S.C. Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion. The Journal of emergency medicine. 2004. T. 27. №. 4. C. 367-369.
2. Givens M., Kalbfleisch K., Bryson S. Comparison of methanol exposure routes reported to Texas poison control centers. Western journal of emergency medicine. 2008. T. 9. №. 3. C. 150.
3. Delavar M. et.al. Comparison of methanol concentration in handmade herbal essences produced in Arak city with industrial produced herbal essences with different commercial brands. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2009. T. 12. №. 3. C. 85-91.
4. Bogomolova I.K., Emelyanova O.N., Levchenko N.V., et.al. Dynamics of prevalence of risk factors for non-communicable diseases In children of the trans-baikal territory for the period from 2012 to 2021. TransbaikalMedicalBulletin. 2023;(4):8-16. (In Russian) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2023\\_4\\_8](https://doi.org/10.52485/19986173_2023_4_8)
5. Nili-Ahmadabadi A. et al. Quantitative analysis and health risk assessment of methanol in medicinal herbal drinks marketed in Hamadan, Iran. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2016. T. 6. №. 7. C. 049-052.
6. Yousefi M. et al. Measurement of methanol and ethanol contents in most commonly used herbal distillates produced by three famous brands. Iranian journal of public health. 2018. T. 47. №. 6. C. 901.
7. Clinical recommendations "Toxic effects of methanol and ethylene glycol." M. 2024. In Russian.
8. Chng K. L. et.al. Methanol related death in National Institute of forensic medicine, hospital Kuala Lumpur: A case series. The Malaysian Journal of Pathology. 2020. T. 42. №. 1. C. 99-105.

9. Bebarta V.S., Heard K., Dart R.C. Inhalational abuse of methanol products: elevated methanol and formate levels without vision loss. The American journal of emergency medicine. 2006. T. 24. №. 6. C. 725-728.
10. Nekoukar Z. et.al. Methanol poisoning as a new world challenge: A review. Annals of medicine and surgery. 2021. T. 66.
11. Yatsinyuk B.B., et.al. Morbidity associated with the toxic effect of methyl alcohol and ethylene glycol in the structure of chemical trauma in the territory of khmao-yugra and the development of functional insufficiency syndromes in these nosological forms of the disease. Toxicological Review. 2019;(5):3-11. In Russian.
12. Mojica C. V. et.al. Chronic methanol toxicity through topical and inhalational routes presenting as vision loss and restricted diffusion of the optic nerves on MRI: a case report and literature review. Eneurologicalsci. 2020. T. 20.
13. Aghababaeian H., AraghiAhvazi L., Ostadtaghizadeh A. The methanol poisoning outbreaks in Iran 2018. Alcohol and alcoholism. 2019. T. 54. №. 2.
14. Karimi S., Arabi A., Shahraki T. Alcohol and the Eye. Journal of ophthalmic & vision research. 2021. T. 16. №. 2. C. 260.
15. Tian M. et.al. Fatal methanol poisoning with different clinical and autopsy findings: Case report and literature review. Legal Medicine. 2022. T. 54. C. 101995.
16. Cheong C. W. et.al. Methanol intoxication after suicidal ingestion of liquid rodenticides: a report of two cases. Journal of Acute Medicine. 2022. T. 12. №. 1. C. 39.
17. Vasquez-Rios G. et.al. Extensive brain infarction and acute kidney injury in a young adult with methanol intoxication: A case report and review of the literature. Clinical Nephrology. 2018. T. 90. №. 2. C. 148.
18. Alnefaie S. A. et.al. Methanol intoxication in the central region of Saudi Arabia: Five case studies. Saudi pharmaceutical journal. 2024. T. 32. №. 4. C. 102018.

#### *Информация об авторах:*

1. **Шилин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: [untara100@gmail.com](mailto:untara100@gmail.com), ORCID ID: 0000-0003-4665-1960, SPIN-код РИНЦ: 9520-5175.
2. **Шильников Сергей Александрович**, заведующий отделения острых отравлений, главный внештатный токсиколог Министерства здравоохранения Забайкальского края, e-mail: [Shilnikov@yandex.ru](mailto:Shilnikov@yandex.ru).
3. **Бушина Екатерина Раисовна**, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии общего профиля, главный внештатный токсиколог Министерства здравоохранения Забайкальского края, e-mail: [akhmetgaleeva@mail.ru](mailto:akhmetgaleeva@mail.ru).
4. **Вечканова Татьяна Сергеевна** – студентка 6 курса педиатрического факультета, e-mail: [vechkanowa.tat@yandex.ru](mailto:vechkanowa.tat@yandex.ru).
5. **Шаповалов Константин Геннадьевич**, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: [shkg26@mail.ru](mailto:shkg26@mail.ru), ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN-код РИНЦ: 6086-5984.

#### *Author information:*

1. **Shilin D.S.**, Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, , e-mail: [untara100@gmail.com](mailto:untara100@gmail.com), ORCID ID: 0000-0003-4665-1960, SPINRISC: 9520-5175.
2. **Shil'nikov S.A.**, Head of the Department of Acute Poisonings, Chief Freelance Toxicologist of the Ministry of Health of Zabaykal'sky krai, e-mail: [Shilnikov@yandex.ru](mailto:Shilnikov@yandex.ru).
3. **Bushina E.R.**, Head of the General Resuscitation and Intensive Care Department, Chief Freelance Toxicologist of the Ministry of Health of Zabaykal'sky krai, e-mail: [akhmetgaleeva@mail.ru](mailto:akhmetgaleeva@mail.ru).
4. **Vechkanova T.S.**, 6th year student of the Pediatric Faculty, e-mail: [vechkanowa.tat@yandex.ru](mailto:vechkanowa.tat@yandex.ru).

5. **Shapovalov K.G.**, Doctor of Medical Sciences anesthesiologist-resuscitator, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, e-mail: [shkg26@mail.ru](mailto:shkg26@mail.ru), ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPINRISC:6086-5984.

***Информация.***

Дата опубликования – 30.04.2025



## ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК, № 1 / 2025

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Аксенова Т.А., Цыремпилов Д.Д., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Щербак В.А., Лисовая Н.Л., Маккавеева О.Н.**

МОТИВАЦИЯ К ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КУРЕНИЯ.....3

**Белозерцев Ф. Ю., Романюк С. В., Белозерцев Ю. А.**

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ СОЛОДКИ И ЛЕВЗЕИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ.....13

**Губайдуллин Р.Р.**

АЛГОРИТМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....20

**Дамбаева Б.Б., Онучина Е.В.**

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОЙ PH-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....33

**Иванюк И.С., Ремнёва О.В., Пьянкова И.В., Гальченко А.И.**

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ АНКЕТИРОВАНИЯ.....46

**Локтионов А.В., Сергеева В.А., Трубникова Е.В., Белоус А.С., Кузовлев А.Е.**

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 COVID-19, ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....58

**Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В.**

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ.....72

**Моторина Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П., Иванов Д.П.**

ЗНАЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....80

**Овчинников Е.Н., Стогов М.В., Дюрягина О.В., Киреева Е.А., Тушина Н.В.**

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ОСТЕОГЕНЕЗА ПОСТОЯННЫМ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ.....89

**Смоляков Ю.Н.**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ (ПТСР).....98

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ****Белоусов Д.С., Солпов А.В., Витковский Ю.А.****РОЛЬ ТРОМБИНА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ.....107****Быков Ю.В., Обедин А.Н., Зинченко О.В., Муравьева А.А., Яцук И.В., Волков Е.В., Фишер В.В.****ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.....121****Горбачева Н.С., Веселовская Н.Г., Момот А.П., Чумакова Г.А., Горбачева П.А.****МИКРОВЕЗИКУЛЫ И ИХ РОЛЬ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ.....140****Друк И.В., Сафронова С.С., Кореннова О.Ю., Канунникова О.И., Казаченко А.С.****БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....154****Захаров И.С., Глушаков Р.И., Панкратова В.С.****ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....171****Рашидов Г.Х., Судницын А.С.****УПРАВЛЯЕМЫЙ ЧРЕСКОСТНЫЙ КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПО Г.А. ИЛИЗАРОВУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ СТОПЫ.....183****Тепляшина Е.А., Малиновская Н.А., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю.****ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА.....195****Тымкив Б.Б., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Ничипорук К.А., Ильямакова Н.А.****МЕХАНИЗМЫ ЭКТОПИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....208****НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ****Каюкова Е.В., Троицкая Н.И., Номоконова Ю.А., Бурдинская Т.В., Конюкова С.Н., Апатова А.В.****АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ.....217****Троицкая Н.И., Лузина Е.В., Федорова Л.В.****ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА, СВЯЗАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ.....229****Шилин Д.С., Шильников С.А., Бушина Е.Р., Вечканова Т.С., Шаповалов К.Г.****ОТРАВЛЕНИЕ МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ.....237**

**Забайкальский медицинский вестник**

**электронное научное издание**

**№1 2025**

Компьютерная верстка Э.О. Никифорова

Корректор А.Н.Тришкина

Подписано в печать 04.04.2025

Опубликовано 30.04.2025