

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

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

1
2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_1_1

УДК : 616.433, 616.45, 616-005.1

¹ Альтшулер Н.Э., ² Куцый М.Б., ³ Бахарев С.А., ⁴ Квасников А.М., ⁵ Попугаев К.А.
**СИНДРОМ КОРТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ:
ДАННОСТЬ ИЛИ РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ?**

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

² АО «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

⁴ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21;

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Цель исследования. Разработка дополнительного диагностического критерия раннего выявления надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС) и сопровождающейся сосудистой недостаточностью у пациентов в критическом состоянии при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование было выполнено в отделении реанимации (29 пациентов на ЭКМО). Пациенты с НДВКС были распределены на следующие группы: Ia (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией) и Ib (с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии). В обеих группах проводилось лечение гидрокортизоном при потребности в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин. Индекс кортикорезистентности (ИКР) = 536 (нмоль/л) / значение общего кортизола у пациента (нмоль/л).

Результаты. По результатам сравнительного анализа в группе Ia индекс кортикорезистентности по сравнению с группой Ib в день инициации ЭКМО был выше $Me\ 2,2-1,2$, $p=0,03$; в последние сутки ЭКМО был ниже – $Me\ 0,2-0,8$, $p=0,003$. Пациенты группы Ia были старше по возрасту ($Me\ 58$ против $Me\ 33$ лет). В день инициации ЭКМО по шкале SOFA пациенты достоверно значимо не различались. Смертность в группе Ia – 90,9%, в группе Ib – 50%, $p<0,05$.

Заключение. Прогностически высокий риск развития кортикорезистентности и высокой летальности наблюдался у пациентов старшей возрастной группы с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией при подключении к ЭКМО с индексом кортикорезистентности $\geq 2,2$. Пациенты старшей возрастной группы ($Me\ 58$ лет) нуждаются в назначении гидрокортизона до развития гипонатриемии, увеличения индекса кортикорезистентности $\geq 2,2$, а следовательно, не рекомендовано ориентироваться на потребности в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, экстракорпоральная мембранная оксигенация, глюкокортикоиды, резистентность

¹ Altshuler N.E., ² Kutcyi M.B., ³ Bakharev S.A., ⁴ Kvasnikov A.M., ⁵ Popugaev K.A.
CORTICORESISTANCE SYNDROME IN CRITICAL ILLNESS:

A GIVEN OR A GUIDE TO ACTION?

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

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

³ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health
of the Russian Federation, 24 Kashirskoe highway, Moscow, Russia, 115478;

⁴ N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department,
3 B. Suharevskaia sq, build. 21, Moscow, Russia, 129090;

⁵ National Medical Research Center of Paediatrics, 2 Lomonosov avenue, build. 1,
Moscow, Russia, 119296

The aim of the research. Development of an additional diagnostic criterion for the early detection of CIRCI accompanied by vascular insufficiency in critically ill patients using ECMO.

Materials and methods. A prospective cohort study was performed in the intensive care unit (29 patients on ECMO). Patients with CIRCI were divided into: Ia (with vascular insufficiency and hyponatremia) and Ib (vascular insufficiency without hyponatremia). Both groups were treated with hydrocortisone when vasopressor requirements were $\geq 0,2$ mcg/kg/min. Corticoresistance index CRI = 536 (nmol/l) / patient's total cortisol value (nmol/l).

Results. According to the results of a comparative analysis, in group Ia the CRI compared to group Ib on the day of initiation of ECMO was higher $Me\ 2,2-1,2$, $p = 0,03$; in the last day ECMO was lower – $0,2-0,8$, $p = 0,003$. Patients in group Ia were older in age ($Me\ 58$ vs. 33 years). On the day of ECMO initiation, patients did not differ significantly on the SOFA. Mortality in group Ia is $90,9\%$, in group Ib – 50% , $p < 0,05$.

Conclusions. A prognostically high risk of developing corticoresistance and high mortality was observed in patients of the older age group with vascular insufficiency and hyponatremia when connected to ECMO with a corticoresistance index $\geq 2,2$. Patients in the older age group ($Me\ 58$ years old) need to be prescribed hydrocortisone before the development of hyponatremia, an increase in the corticoresistance index $\geq 2,2$, and therefore, it is not recommended to focus on the need for vasopressors $\geq 0,2$ mcg/kg/min.

Keywords: critical illness, hydrocortisone, extracorporeal membrane oxygenation, glucocorticoids, resistance

Критическое состояние (КС) – это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти [1, 2]. С точки зрения течения КС и выживания пациента, принципиально важными является адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1]. При КС изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники рассматриваются как надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС), характеризующаяся снижением выработки кортизола и/или резистентностью тканей-мишеней к кортизолу [3]. На сегодняшний день НДВКС характеризуют как нарушение регуляции системного воспаления, обусловленного неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДВКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, гиперкоагуляцией, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии и летальностью [3]. Следует отметить, что НДВКС может сопровождаться сосудистой недостаточностью. Данное дополнение не прописано в понятии НДВКС, следовательно, и не позволяет клиницисту рассматривать надпочечниковую дисфункцию у пациентов с сосудистой недостаточностью в рамках дифференциальной диагностики.

Целью назначения глюкокортикоидных препаратов при НДВКС является снижение системного воспаления и купирование сосудистой недостаточности. Однако до сегодняшнего дня окончательное решение в отношении времени назначения гидрокортизона при развитии сосудистой недостаточности, вызванной критическим состоянием, не принято. В международных рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока от 2021 года впервые было предложено введение гидрокортизона пациентам, находящимся в септическом шоке, не дожидаясь достижения нормоволемии через 4 часа

от момента введения норадреналина или адреналина в дозе не менее 0,25 мкг/кг/мин [4]. Отрицание в применении гидрокортизона наблюдалось у пациентов с септическим шоком до 2016, когда проблема «надпочечниковая дисфункция при критических состояниях» прошла свой путь от «не нужно лечить» до «необходимо лечить» [5].

Рассмотрение НДВКС в рамках КС вне септического шока, требующей проведения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном при сосудистой недостаточности и потребности в вазопрессорах, остается не решенным вопросом на сегодняшний день из-за ряда факторов: отсутствия согласованных диагностических критериев оценки НДВКС вне септического шока; НДВКС является динамическим процессом и может развиваться в любой момент при проведении интенсивной терапии. Особую проблему при развитии НДВКС составляет не только снижение выработки кортизола, но и развитие резистентности тканей-мишеней к кортизолу, что, в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови – кортикорезистентностью на фоне сосудистой недостаточности и нечувствительностью к проводимой терапии вазопрессорами [3, 6].

В приведенной статье Ананне Д. и соавт. кортикорезистентность рассматривалась в день начала септического шока при уровне кортизола 938 нмоль/л и выше в плазме крови и была сопряжена с высокой смертностью [7]. Аналогичные данные получены в целом ряде исследований [8].

На сегодняшний день нет работ, анализирующих причины, которые привели к развитию кортикорезистентности и к высокой летальности в рамках НДВКС; не рассматривается степень проявления клинико-лабораторных признаков НДВКС; отрицается оценка эффективности лечения гидрокортизоном (положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона) без диагностического теста с синтетическим адренкортикотропным гормоном.

Целью работы явилась разработка дополнительного диагностического критерия раннего выявления надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием и сопровождающейся сосудистой недостаточностью.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 29 пациентов, нуждающихся в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации ЭКМО. Подключение к ЭКМО происходило как на этапе первичного госпиталя с последующей транспортировкой пациентов в центр ЭКМО, так и в отделении реанимации и интенсивной терапии в центре ЭКМО, где и проводилось дальнейшее их лечение.

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с сосудистой недостаточностью, потребностью в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин при проведении ЭКМО. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний надпочечников. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Пациенты были разделены на две группы – Ia и Ib. Группу Ia (n=11) составляли пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (СН+, ГипоNa+). В группу Ib (n=18) входили пациенты с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (СН+, ГипоNa-).

Дополнительно к лечению норадреналином в обеих группах была назначена внутривенная заместительная гормональная терапия гидрокортизоном с целью поддержания систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше или среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки составляла 300 мг (100 мг внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки болюсно), вторые и последующие сутки – по 200 мг 4 раза в сутки (6.00-12.00-18.00-24.00) [8]. Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно, осуществлялось по 25-50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина с последующим переводом пациента (при необходимости) на таблетированную форму гидрокортизона.

Период наблюдения пациентов начинался с момента проведения ЭКМО и велся до его завершения. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был

осуществлен согласно медицинской документации, также регистрировался момент подключения и длительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до начала проведения ЭКМО. Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку состояния пациента по следующим шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Критерии начала проведения вено-венозной ЭКМО основывались на существующих рекомендациях [9, 10, 11, 12, 13]. У пациентов на ЭКМО контролировались: сатурация, парциальное давление кислорода и углекислого газа, уровень лактата в плазме крови, электролитный состав крови, кислотно-щелочное равновесие. Забор крови для мониторинга перечисленных параметров осуществлялся из 4 мест: заборная канюля, после оксигенатора, из центрального венозного катетера и из артериальной крови пациента.

Лабораторные исследования включали в себя взятие крови на нулевые сутки (C0) в день начала применения ЭКМО, далее первые, третьи, пятые, седьмые сутки (C1, C3, C5, C7) и далее через каждые двое суток до момента отлучения от ЭКМО/смерть на ЭКМО. Проводилась оценка гипофизарно-надпочечниковой оси (общий кортизол, АКТГ). Время забора крови на АКТГ и общий кортизол на C0 зависели от времени начала применения ЭКМО. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась до 8.00 из центрального венозного катетера. В рамках исследования было решено ориентироваться на существующие референсные значения АКТГ и общего кортизола в плазме крови.

Наша гипотеза состояла в том, что разработанный индекс кортикорезистентности поможет выделить категорию пациентов с высоким риском развития кортикорезистентности в будущем и позволит рекомендовать выделенную категорию пациентов для рассмотрения в рамках НДВКС с сосудистой недостаточностью до применения ЭКМО. Учитывая существующие разночтения во мнениях об уровне общего кортизола в диагностике НД при КС, было принято решение основываться на общепринятом верхнем референсном значении – 536 нмоль/л – для расчета индекса кортикорезистентности. Индекс кортикорезистентности (ИКР) рассчитывали, основываясь на верхней границе (536 нмоль/л) референсных значений общего кортизола (171-536 нмоль/л) в плазме крови. $ИКР = 536 \text{ (нмоль/л)} / \text{значение общего кортизола у пациента (нмоль/л)}$.

В ниже представленных таблицах приведены только те лабораторные показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), можно получить по запросу у корреспондента.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, Q1 – первая квартиль и Q3 – третья квартиль). Достоверность данных определялась непараметрическими критериями. Для проверки нормальности выборки использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении исследуемого показателя был использован параметрический критерий. Учитывая, что большинство показателей не подчинялись нормальному распределению, мы воспользовались непараметрическими критериями. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $< 0,05$.

Результаты. Пациенты группы Ia (СН+, ГипоNa+) были достоверно старше по возрасту (Me 58 против 33 лет), при этом количество пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией и частота переводов из клиники первичной госпитализации преобладали в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-) (таб. 1).

Сравнение подгрупп Ia (СН+, ГипоNa+) и Ib (СН+, ГипоNa-) по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии, основному заболеванию, тяжести состояния пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Подгруппа Ia (СН+, ГипоNa+), n=11	Группа Ib (СН+, ГипоNa-), n=18	P
Возраст, лет	58 (46-67)	33 (32-46)	0,012
Пол, м/ж, n	6-Май	10-Aug	
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	25 (23-29)	24 (23-27,6)	0,09
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	0	0	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (3,4)	0	–
- геморрагический шок, n (%)	1 (3,4)	0	–
- лейкоз, n (%)	0	1 (5,6)	–
- антифосфолипидный синдром, n (%)	0	1 (5,6)	–
- криптогенная эпилепсия, n (%)	0	1 (5,6)	–
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	0	1 (5,6)	–
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	2 (16,7)	5 (41,7)	0,01
- вирусная пневмония, n (%)	5 (45,5)	13 (72,2)	0,001
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	3 (75)	0	–
- острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (25)	0	–
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	0	–
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	10 (91%)	17 (94%)	0,001
Длительность от начала заболевания до:			
- поступления в ОРИТ, сутки	3 (2-10)	3,5 (1-7)	0,1
- начала ЭКМО, Ме (Q1-Q3), сутки	4 (3-9)	4 (2-8)	0,2

По результатам оценки состояния пациентов на момент подключения ЭКМО по шкале APACHE II, количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+). Период наблюдения за пациентами в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-) был длительнее, чем в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) (таб. 2).

Таблица 2.

Сравнение подгрупп Ia и Ib по тяжести состояния перед подключением ЭКМО, по длительности проведения ЭКМО

Параметры	Подгруппа Ia (СН+, ГипоNa+), n=11	Группа Ib (СН+, ГипоNa-), n=18	p
APACHE, Ме (Q1-Q3)	27 (23-37)	20,5 (18-23,2)	0,012
Общая длительность ЭКМО, Ме (Q1-Q3)	7 (3-9)	11 (6,7-18)	0,028
Длительность ВВ ЭКМО, Ме (Q1-Q3)	6 (5-10)	12 (8-16)	0,01

При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в группе Ia (СН+, ГипоNa+) уровень креатинина (Ме 214, 103, 99 мкмоль/л) в плазме крови был выше на всем протяжении исследования по сравнению с подгруппой Ib (СН+, ГипоNa-) (Ме 110, 72, 81 мкмоль/л). Заместительную почечную терапию в подгруппе Ia проводили у 7 (63,6%) пациентов (продленная вено-венозная гемодиализация). В подгруппе Ib продленная заместительная почечная терапия была выполнена у 9 (50%) пациентов. Во всех исследовательских точках концентрация общего билирубина при подключении к ЭКМО была статистически значимо выше в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) (Ме 38,

43,9, 53 мкмоль/л) по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-), (Ме 18, 17,5, 18,5 мкмоль/л). На протяжении всего наблюдения печеночный цитолиз достоверно значимо преобладал в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-).

Уровень общего кортизола в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) в исследовательских точках 1 (день инициации ЭКМО) и 2 (третьи сутки ЭКМО) был ниже по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-). В то же время в исследовательской точке 3 (последние сутки на ЭКМО) общий кортизол в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) значительно превышал референсные значения и статистически значимо отличался от подгруппы Iб (СН+, ГипоNa-).

Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами Ia (СН+, ГипоNa+) и Iб (СН+, ГипоNa-). При динамической оценке в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) в исследовательской точке 2 и 3 высокие дозы норадреналина статистически значимо отличались от подгруппы Iб (СН+, ГипоNa-) (таб. 3).

Таблица 3.

Сравнение подгрупп Ia и Iб по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Подгруппа I-a (СН+, ГипоNa+), n=11	Группа I-б (СН+, ГипоNa-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	214 (111-252)	110 (75-161)	0,012
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12 (10-13)	11,5 (7,7-12)	0,1
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	38 (29-49)	18 (16,2 -21)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	123 (89-178)	40 (23-61)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	69 (55-89)	48,5 (42-60,5)	0,04
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	134 (133-135)	147 (142,7-154)	0,001
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (97-110)	110 (108-115)	0,012
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	249 (234-456)	491 (320-1655)	0,04
Индекс кортикорезистентности	2,2 (0,7-2,3)	1,2 (0,9-1,5)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	103 (96-214)	72 (57-131)	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	43,9 (29-105)	17,5 (10,4-21,7)	0,014
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	131 (100-782)	31 (13-184)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	88,5 (48,7-140)	35 (23-123)	0,04
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (104-111)	116 (114-118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,35 (0,11-6,1)	0,04 (0,03-0,1)	0,04
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	38,5 (9,2-54,7)	9,2 (1,9-13,9)	0,007
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	381 (221-675)	606 (448-834)	0,03
Индекс кортикорезистентности	1,1 (0,5-2,2)	0,7 (0,5-1,1)	0,2
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки на ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15)	9 (8-11)	0,009
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	99 (93-245)	81 (66,7-154)	0,039
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	53 (31-98)	18,5 (14,7-61,2)	0,01
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	115 (90-150)	35 (21-49)	0,01

Тромбоциты, 109/л, Ме (Q1-Q3)	80 (35-120)	121 (50-221)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,67 (0,25-4)	0,2 (0,05-0,6)	0,04
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	1986 (1128-2375)	661 (347-1300)	0,028
Индекс кортикорезистентности	0,2 (0,2-0,6)	0,8 (0,5-1,4)	0,003

Индекс кортикорезистентности (ИКР). По результатам сравнительного анализа мы наблюдали, что у пациентов с сосудистой недостаточностью и с явными клинико-лабораторными признаками НДВКС (группа Ia, n=11) ИКР снижался с 2,2 (исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО) до 0,2 (исследовательская точка 3, последние сутки ЭКМО). Важный факт – в подгруппе Ia смертность достигала 90,9%.

В таблице 4 представлена частота и спектр развития осложнений в группах Ia (СН+, ГипоNa+) и Ib (СН+, ГипоNa-) при проведении ЭКМО.

Таблица 4.

Осложнения в подгруппах Ia (СН+, ГипоNa+) и Ib (СН+, ГипоNa-) при проведении ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+), n=11</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1-Q3)
Сердечная дисфункция*	2 (18,2%)	3 (3,5)
Желудочно-кишечная дисфункция*	7 (63,6%)	4 (2-5,5)
Печеночная дисфункция*	5 (45,5%)	2 (1-2,5)
ТЭЛА*	2 (18,2%)	1,5 (1)
ДВС*	2 (18,2%)	1,5
Общая летальность, n (%)	10 (90,9%)	–
<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-), n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1-Q3)
Сердечная дисфункция*	2 (11,1%)	3,5 (3)
Желудочно-кишечная дисфункция*	2 (11,1%)	3,5 (3)
Печеночная дисфункция*	2 (11,1%)	4 (3,5)
ТЭЛА*	1 (5,6%)	2
ДВС*	1 (5,6%)	7
Общая летальность, n (%)	9 (50%)	–

Примечание: * – p<0,05 (сравнение подгрупп Ia и Ib)

В группе Ia (СН+, ГипоNa+) частота осложнений и летальность были статистически значимо выше по сравнению с группой Ib (СН+, гипоNa-). В группе Ia на вторые сутки от момента подключения ЭКМО развитие септического шока наблюдали у 10/11 пациентов (91%). В группе септический шок наблюдался у 14 пациентов (77,8%), из которых: с благоприятным исходом – 9 пациентов (64,3%), с летальным исходом – 5 пациентов (35,7%). Медиана сроков развития септического шока составила 4 дня. Обратимость септического шока у пациентов в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-), тяжесть состояния которых исходно не различалась с подгруппой Ia (СН+, ГипоNa+), показала статистически значимое снижение прогностической шкалы SOFA и лучшую выживаемость на фоне приема гидрокортизона.

Обсуждение. Проведенное исследование посвящено проблеме надпочечниковой дисфункции у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения высокоагрессивного метода интенсивной терапии – ЭКМО. С патофизиологической точки зрения, для выживания пациента, находящегося в КС,

наибольшую значимость имеет функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14]. В связи с этим проведенное исследование было посвящено изучению НД у пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО. По данным различных авторов, при развитии КС частота НД составляет 30-70% [14]. В нашем исследовании, представленном ранее, частота НД у пациентов с ЭКМО составила 61,7% [1]. Можно выделить несколько причин достаточно большого разброса данных о частоте развития НД у пациентов в КС. Во-первых, различные популяции реанимационных пациентов, вероятно, будут иметь различные механизмы формирования НД. Этот аспект будет подробно рассмотрен далее. Во-вторых, большое значение в выявлении надпочечниковой дисфункции, ассоциированной с развитием КС, имеет настороженность лечащей команды и осознание значимости этой проблемы.

Однако наибольшее значение в выявлении НД, ассоциированной с КС, имеют диагностические подходы, которые используют для интерпретации клинической ситуации. Классические эндокринологические проявления НД у пациентов в КС часто маскируются проявлениями заболеваний, приведших к развитию КС или состояний, обусловленных непосредственно КС [3, 5]. Признанием трудности диагностики надпочечниковой дисфункции, ассоциированной с развитием КС, и одновременно подтверждением высокой значимости этой проблемы является формирование общепринятого подхода к пациентам с септическим шоком. Этот подход предполагает назначение всем пациентам с септическим шоком заместительной терапии гидрокортизоном вне зависимости от клинико-лабораторных данных [15].

Результаты проведенного нами исследования позволили создать критерии для раннего выявления НД и доказать целесообразность выделения комбинации артериальной гипотензии и гипонатриемии в качестве достоверных диагностических критериев НД, ассоциированной с КС. Критическое состояние представляет собой чрезвычайно специфическое клиническое состояние, характеризующееся полиморфностью клинических проявлений и большим количеством вероятных причин, которые могут приводить к одним и тем же клиническим проявлениям. Фактор времени и скорость принятия решений часто играют определяющее значение в исходе заболевания пациента, находящегося в КС. В этой связи простые и доступные диагностические критерии представляют крайне высокий интерес и колоссальную практическую значимость. Представленное исследование, доказавшее высокую диагностическую эффективность комбинации артериальной гипотензии и гипонатриемии в качестве критериев НД, является крайне важным, поскольку позволяет принять своевременное решение о назначении заместительной терапии гидрокортизоном.

Такой диагностический подход к выявлению эндокринопатий, ассоциированных с КС, напоминает общепризнанный на сегодня подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке, когда этот диагноз является достаточным основанием для назначения заместительной гормональной терапии без необходимости исследования уровней АКТГ, кортизола, свободного кортизола и без необходимости проведения стимуляционных тестов с адренокортикотропным гормоном.

Одной из объективных трудностей проблемы НДВКС является выраженная неоднородность популяции пациентов, находящихся в КС и требующих применения высокоагрессивных методов лечения. Неоднородны этиология КС, ведущие патогенетические механизмы, через которые реализуется КС, используемые высокоагрессивные методы лечения. В этой связи разнятся и исходы заболеваний в различных популяциях пациентов, находящихся в КС. Патофизиологические механизмы развития НДВКС, ассоциированных с развитием КС, также отличаются в изучаемой популяции пациентов [3, 16].

В зависимости от характера основного заболевания, приведшего к развитию КС и сопутствующей патологии, НД могут быть первичными, вторичными/третичными или быть обусловленными резистентностью тканей к синтезируемым гормональным препаратам [17]. Результаты представленного исследования позволили выявить, что в группе популяции пациентов с ЭКМО, имевших НД и гипонатриемию (группа Ia), в отличие от пациентов без гипонатриемии (группа Ib) в последние сутки наблюдения уровень общего кортизола существенно возрос (Ме 1986 нмоль/л (ИКР, Ме 0,2) и Ме 661 нмоль/л (ИКР, Ме 0,8) соответственно), что отразилось в высокой смертности среди пациентов с НД и гипонатриемией. Такая эндокринологическая ситуация была интерпретирована как формирование

вторичной/третичной НД на начальных этапах проведения ЭКМО с дальнейшим развитием кортикорезистентности.

Проблема кортикорезистентности не является новой для медицины КС [17]. Однако результаты проведенного исследования позволили определить две важные позиции в отношении кортикорезистентности у пациентов, находящихся в КС. Во-первых, существуют субпопуляции реанимационных пациентов, для которых кортикорезистентность является ведущим патофизиологическим механизмом НД. В представленном исследовании это были пациенты с вено-венозной ЭКМО. Во-вторых, кортикорезистентность может сформироваться на фоне предсуществующих первичной, вторичной или третичной НД, что существенно затрудняет лабораторную интерпретацию эндокринного статуса у пациента, находящегося в КС.

Таким образом, длительное проведение ЭКМО в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-) было обусловлено лучшей выживаемостью по сравнению с подгруппой Ia (СН+, ГипоNa+), несмотря на исходно одинаковую прогностическую оценку тяжести состояния пациентов. Полученный результат свидетельствует об эффективности применения гидрокортизона у крайне тяжелой субпопуляции пациентов, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО, т. е. пациентов «серой зоны» с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией.

Разделение пациентов с СН на две подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия гипонатриемии позволило нам оценить своевременность, а следовательно, и эффективность назначения гидрокортизона у пациентов с явной клинико-лабораторной картиной НД и у пациентов в «серой зоне» с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии.

Уровень АКТГ статистически значимо отличался у пациентов с очевидной НД по сравнению с пациентами «серой зоны», но при этом АКТГ оставался в пределах референсных значений. Данный факт не дает возможности интерпретировать уровень АКТГ с целью диагностики НД/прогнозирования исходов в медицине КС. Содержание кортизола также не является критерием диагностик НД, но необходимо при оценке кортикорезистентности – прогностического критерия.

На основании полученных данных, ИКС (как динамический показатель) подтверждает, что пациенты с явными признаками НДВКС (СН+, гипонатриемия) впоследствии развивают кортикорезистентность и рефрактерный септический шок. Таким образом, следует рассмотреть ИКС в рамках СН при проведении ЭКМО с двух позиций: 1) прогностически высокий риск развития кортикорезистентности, а следовательно, и летальности при ИКС $\geq 2,2$; 2) ИКС $< 0,2$ – высокий риск смертности (рис. 1).

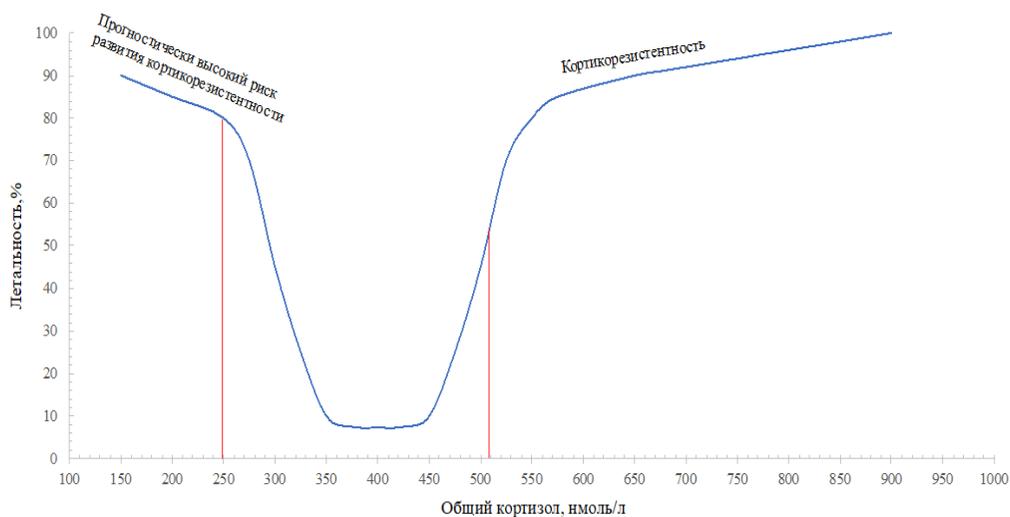


Рис. 1. Зависимость летальности от уровня общего кортизола в плазме

Выполненное исследование продемонстрировало, что надпочечниковая дисфункция у пациентов на ЭКМО является, как минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острой почечной, печеночной дисфункции и сосудистой недостаточности. Вероятно, развитие ПОД в

подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) обусловлено выраженностью и длительностью НД еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД. Гипонатриемия на фоне низкого уровня кортизола в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) сопровождалась высокой потребностью в норадреналине. Данные результаты являются показателем истощения не только мозгового слоя надпочечников, но и его коркового слоя. Следует отметить, что пациенты в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-), были моложе. Данный фактор может являться ключевым моментом, объясняющим компенсаторные возможности организма к развитию КС в момент инициации ЭКМО. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина у пациентов подгруппы Ia (СН+, ГипоNa+) обусловлена более поздним началом лечения гидрокортизоном, отсутствие эффективности которого вызвано развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-), «серой зоне» с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, на фоне введения гидрокортизона имело место повышение чувствительности катехоламиновых, и как результат, происходило снижение и полная отмена норадреналина.

Пациенты подгруппы Ib (СН+, ГипоNa-), показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции по сравнению с группой Ia (СН+, ГипоNa+). Высокая выживаемость в группе Ib в сравнении с группой Ia обусловлена также младшей возрастной группой, низким индексом тяжести по шкале APACHE, несмотря на исходную одинаковую оценку органной дисфункции. Высокая балльная оценка по шкале SOFA в подгруппах Ia (СН+, ГипоNa+) и Ib (СН+, ГипоNa-) была обусловлена длительностью основного заболевания, а также переводом пациентов из клиники первичной госпитализации.

Пациенты группы Ib (СН+, ГипоNa-) получали повышающиеся дозы норадреналина, при этом у них сохранялись высокие плазменные концентрации кортизола. Вероятно, это стало развитием ранней стадии надпочечниковой дисфункции, когда истощение мозгового слоя надпочечников уже имеет клиническое значение, но компенсаторные способности коркового слоя еще не исчерпали себя, что проявилось в отсутствии гипонатриемии.

Таким образом, полученные результаты доказывают корректность тактики, заключающейся в интерпретации комбинации сосудистой недостаточности и гипонатриемии у пациентов в КС, требующих применения ЭКМО, как очевидного наличия НД. В таких ситуациях обязательным является назначение гидрокортизона. Назначение гидрокортизона при НД, проявляющейся сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, позволяет упредить развитие кортикорезистентности, а следовательно, и развитие рефрактерного септического шока. Ключевым критерием эффективности проводимой терапии гидрокортизоном в таких клинических ситуациях является гемодинамический ответ в виде стабилизации артериального давления, снижения потребности или полной отмены вазопрессорной поддержки. Наличие НД маловероятно при отсутствии у пациента в КС и проведении ЭКМО сосудистой недостаточности. В таких ситуациях применение гидрокортизона не требуется.

Для ранней диагностики НД необходимо провести дальнейшие исследования в рамках НД у пациентов в КС с сосудистой недостаточностью и потребностью в вазопрессорах $<0,2$ мкг/кг/мин; рассчитать в динамике индекс кортикорезистентности у данной категории пациентов и подтвердить/опровергнуть концепцию о необходимости ранней терапии гидрокортизоном (на этапе возникновения потребности в вазопрессорах).

Ограничением проведенного исследования является невозможность оценки степени кортикорезистентности на геномном/негеномном уровнях.

Заключение. Индекс кортикорезистентности – интегративный показатель степени обратимости патофизиологических процессов при развитии КС. Прогностически высокий риск развития кортикорезистентности и летальности наблюдался у пациентов старшей возрастной группы с индексом кортикорезистентности $\geq 2,2$, сосудистой недостаточностью и гипонатриемией при подключении к ЭКМО. Пациенты старшей возрастной группы (Me 58 лет) нуждаются в назначении гидрокортизона до развития гипонатриемии и увеличения индекса кортикорезистентности $\geq 2,2$, а следовательно, в этих случаях не рекомендовано ориентироваться на потребность в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Альтшулер Н.Э. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

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

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

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

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

Данные о соответствии научной специальности.

Научная специальность – 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Список литературы

1. Альтшулер Н.Э., Губарев К.К., Куцкий М.Б., Попугаев К.А. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2023. 12 (1). 66–77. doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77
2. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. Гены и Клетки. 2020 (1). 23-28. ISSN 2313-1829.
3. Annane D., Pastores S.M., Rochweg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Crit Care Med. 2017. 45 (12). 2078–2088. PMID 28938253. doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021. 47 (11). 1181–1247. PMID 34599691. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
5. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. Intensive Care Med. 2017. 43 (3). 304–377. PMID 2801605. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6
6. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. Ann N Y Acad Sci. 2004. 1024. 24-53. doi: 10.1196/annals.1321.004.
7. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000 Feb 23. 283 (8). 1038-45. doi: 10.1001/jama.283.8.1038. PMID 10697064.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. et al. Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 2015 (12). CD002243.
9. Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2018. 24. 378(21). 1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
10. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012. 38.1573.
11. Braune S., Sieweke A., Brettner F. et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. Intensive Care Med 2016. 42.1437.

12. Ouweneel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016. 42. 1922. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
13. Debaty G., Babaz V., Durand M. et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
14. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegoni M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022. 37 (1).14-23. doi:10.15605/jafes.037.01.03
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11).1181–1247. PMID 34599691 doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
16. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 Stephen M. Pastores, Djillali Annane, Bram Rochweg and The Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM
17. Nicolaides N.C., Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones Athens.* 2017. 16 (2). 124–138. PubMed

References:

1. Altshuler N.E., Gubarev K.K., Kutsiy M.B., Popugaev K.A. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023. 12 (1). 55–66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77. in Russian.
2. Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Genes and Cells.* 2020. (1). 23-28. ISSN 2313-1829. in Russian.
3. Annane D., Pastores S.M., Rochweg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med.* 2017. 45 (12). 2078–2088. PMID 28938253. doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11). 1181–1247. PMID 34599691. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
5. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43 (3). 304–377. PMID 2801605. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6
6. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2004. 1024. 24-53. doi: 10.1196/annals.1321.004.
7. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000 Feb 23. 283 (8). 1038-45. doi: 10.1001/jama.283.8.1038. PMID 10697064.
8. Annane D., Bellissant E, Bollaert P. et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2015 (12). CD002243.
9. Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24.378(21).1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
10. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012. 38.1573.
11. Braune S., Sieweke A., Brettner F. et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016. 42.1437.

12. Ouweneel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J. et al. . Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016. 42. 1922. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
13. Debaty G., Babaz V., Durand M. et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
14. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegono M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022. 37 (1).14-23. doi:10.15605/jafes.037.01.03
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11).1181–1247. PMID 34599691 doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
16. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 Stephen M. Pastores^{1*}, Djillali Annane^{2*}, Bram Rochwerg³ and The Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM
17. Nicolaides N.C., Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones Athens.* 2017. 16 (2). 124–138. PubMed

doi : 10.52485/19986173_2024_1_14

УДК : 616.71-007.234-055.2

^{1,2} Верхогурова С.В., ¹ Горбунов В.В., ¹ Царенок С.Ю., ¹ Аксенова Т.А.

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ
У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;

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

Цель исследования. Изучить прогностически неблагоприятные факторы риска возникновения остеопоротических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. Обследована 121 женщина с ОП: 67 русской и 54 бурятской национальностей (средний возраст – 63,5 года). Группу сравнения составили 145 женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Методом ПЦР с использованием стандартных наборов праймеров были изучены генетические полиморфизмы: VDR, LCT и COL1A1. У 80 женщин была исследована концентрация маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови: пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25-гидрокси витамина D.

Результаты. У женщин старше 50 лет, проживающих на территории Забайкальского края, риск развития остеопороза повышен в случае носительства гомозиготного генотипа TT гена LCT-13910 C>T и аллеля A гена рецептора витамина D VDR - BsmI c.IVS7G>A. У женщин русской национальности с риском развития остеопороза ассоциирован генотип GA гена VDR BsmI c.IVS7G>A и генотип TT гена LCT-13910 C>T. У женщин бурятской национальности риск развития остеопороза увеличивается при носительстве генотипа AA гена VDR BsmI c.IVS7G>A. У русских женщин отмечено повышение содержания пиридинолина в сыворотке крови по сравнению с бурятами. Установлены независимые предикторы развития переломов: генотипа TT гена лактазы -13910 T>C и высокая концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа у русских женщин, повышение уровня пиридинолин и β-CrossLaps в сыворотке крови у бурят.

Заключение. Исследование генетического полиморфизма генов-метаболитов костной ткани и маркеров костной резорбции в сыворотке крови может быть использовано в качестве ранней доклинической диагностики низкоэнергетических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае.

Ключевые слова: остеопороз, полиморфизм генов, остеопоротические переломы, пиридинолин, С-концевой телопептид коллагена I типа

^{1,2} Verkhoturova S.V., ¹ Gorbunov V.V., ¹ Tsarenok S.Y., ¹ Aksenova T.A.

**PROGNOSTIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURES
IN WOMEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS OVER 50 YEARS OLD RESIDING IN THE
TRANSBAIKAL REGION**

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

² Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenin str., Chita, Russia, 672039

The aim of the research. To study prognostically unfavorable risk factors of the occurrence osteoporotic fractures in women over 50 years old in Trans-Baikal Region.

Materials and methods. 121 women with OP (67 Russian and 54 Buryat nationalities, average age 63.5 years) and 145 healthy women of the same age were examined. The genetic polymorphisms VDR, LCT and COL1A1 were studied by PCR. The concentrations of bone tissue metabolism markers in the blood serum of 80 women were studied

Results. *Homozygous TT of LCT 13910 C>T and recessive allele A VDR - BsmI c.IVS7 G>A were associated with increased risk of osteoporosis in women over 50 years of age living in the Trans-Baikal Territory. Heterozygous GA of VDR BsmI c.IVS7G>A, homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with increased risk of osteoporosis in Russian women. Homozygous AA of VDR BsmI c.IVS7G>A were associated with osteoporosis risk in Buryat women. The content of pyridinoline is increased in the blood serum of Russian women compared to Buryats. Independent predictors of the development of fractures were established: the TT genotype of the LCT and a high concentration of the β -CrossLaps in Russian women, an increase in the level of pyridinoline and β -CrossLaps in the blood serum of Buryats.*

Conclusion. *The study of genetic polymorphism of bone tissue metabolite genes and markers of bone resorption in blood serum can be used as an early preclinical diagnosis of low-energy fractures in women over 50 years old living in the Trans-Baikal region.*

Keywords: *osteoporosis, gene polymorphism, osteoporotic fractures, pyridinoline, C-terminal telopeptide of type I collagen.*

Остеопороз (ОП) представляет собой системное метаболическое заболевание костной ткани, самым грозным клиническим проявлением которого является перелом при минимальной травме – так называемый низкоэнергетический перелом. В Российской Федерации заболеваемость переломом проксимального отдела бедра среди женщин составляет 794 случая на 100 000 населения. По данным популяционного исследования, к 2035 году прогнозируется увеличение количества переломов данной локализации на 40%, что составит порядка 159 тыс. случаев в год [1]. Пациенты с остеопоротическими переломами свыше полугода вынуждены находиться на листе нетрудоспособности. Кроме того, у пациентов значительно страдает качество повседневной жизни и самообслуживание [2]. У пациентов с переломами проксимального отдела бедра, уровень подвижности восстанавливается только в 40-60% случаев, а 20-60% пациентов через год ещё нуждаются в посторонней помощи при выполнении бытовых задач [3].

Учитывая высокую экономическую и социальную значимость остеопоротических переломов, актуальной задачей современной медицины является начальная диагностика и заблаговременная профилактика низкоэнергетических переломов.

Таким образом, нами была поставлена **цель** – изучить возможные предикторы низкоэнергетических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае. Ранее на территории данного субъекта подобные исследования не проводились.

Материалы и методы. Набор участников исследования проводился среди пациенток терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита, а также на базе амбулаторно-поликлинического подразделения ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское.

В исследование вошли 266 женщин постменопаузального периода старше 50 лет. По наличию или отсутствию остеопороза все пациентки были поделены на 2 группы. Основную клиническую группу составила 121 женщина с ОП: 67 русской и 54 бурятской национальностей (средний возраст – 63,5 года). Группу сравнения составили 145 женщин: 72 русской и 73 бурятской национальностей (средний возраст – 63 года). Перед включением в исследование все участницы подписывали добровольное информированное согласие. Исследование прошло утверждение локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 57 от 13 ноября 2013 г.

Отбор в исследование проводился при наличии следующих критериев: женский пол, возраст 50 лет и старше, естественная менопауза, согласие на участие в исследовании, подтверждённый диагноз постменопаузальный остеопороз в случае наличия малотравматичных переломов и/или снижении минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и/или шейке бедренной кости на $-2,5$ SD и ниже.

В исследование не включались женщины моложе 50 лет, с сохранённой менструальной функцией, при отказе от участия в исследовании, а также в случае вторичного остеопороза, острых и хронических заболеваний в стадии обострения. Диагноз ОП выставлялся согласно клинических рекомендаций

МЗ РФ: «Остеопороз», год утверждения – 2021 [4].

Всем пациенткам проводился забор венозной крови для проведения генетического анализа полиморфизмов генов метаболизма костной ткани: гена рецептора витамина D VDR BsmI c.IVS7 G >A, гена лактазы LCT 13910 C>T и гена альфа-1 цепи коллагена I типа COL1A1 2046 G>T. Молекулярно-генетический анализ был выполнен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением готовых наборов реагентов ООО НПФ «Литех» - «SNP», Москва и «ДНК – технология». Для выполнения анализа из лейкоцитов венозной крови выделяли геномную ДНК, используя реагент «ДНК-экспресс-кровь» фирмы «Литех», Москва. Следующим этапом в термоцикле (модель «Бис»-M111) производили удвоение участков ДНК, содержащие исследуемые гены. После чего добавляли праймеры из стандартных наборов.

Для изучения содержания в сыворотке крови маркеров разрушения костной ткани и 25-гидрокси витамина D (25(OH)D) из всего числа всех обследованных респонденток было отобрано 80 женщин. Группу с постменопаузальным остеопорозом составили 60 пациенток: 30 русской и 30 бурятской национальностей. И группу сравнения – 20 женщин обеих национальностей.

Количественное определение С-концевого телопептида коллагена I типа (β-CrossLaps), 25-гидрокси витамина D (25(OH)D) и пиридинолина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью готовых диагностических наборов «Serum CrossLaps» производство IDS (Англия) и QUEDEL Corporation (США).

У всех пациенток было изучено суточное потребление кальция с продуктами питания с использованием он-лайн калькулятора Международного фонда остеопороза (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>). Суточная норма поступления кальция с пищей у женщин в постменопаузе составляет 1 000-1 500 мг.

Статистическая обработка полученного материала была осуществлена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Исходя из того, что изучаемый признак имел асимметричное распределение, для анализа применялась непараметрическая статистика: критерии Манна-Уитни (U) и Колмогорова-Смирнова. При значении $p < 0,05$ полученные различия считались статистически значимыми. Расчёт отношения шансов (ОШ или OR- odds ratio) с установлением 95% доверительного интервала для исследуемых генов выполнялся в on-line калькуляторе <https://84.201.145.131/>. Для выявления возможных предикторов остеопоротических переломов нами был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты исследования и обсуждение. Группы обследованных пациенток для проведения молекулярно-генетического анализа гена рецептора витамина D VDR BsmI c.IVS7 G>A, гена лактазы LCT 13910 C>T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T были сопоставимы по возрасту и показателям антропометрии (рост, вес, ИМТ) (рисунок 1-2).

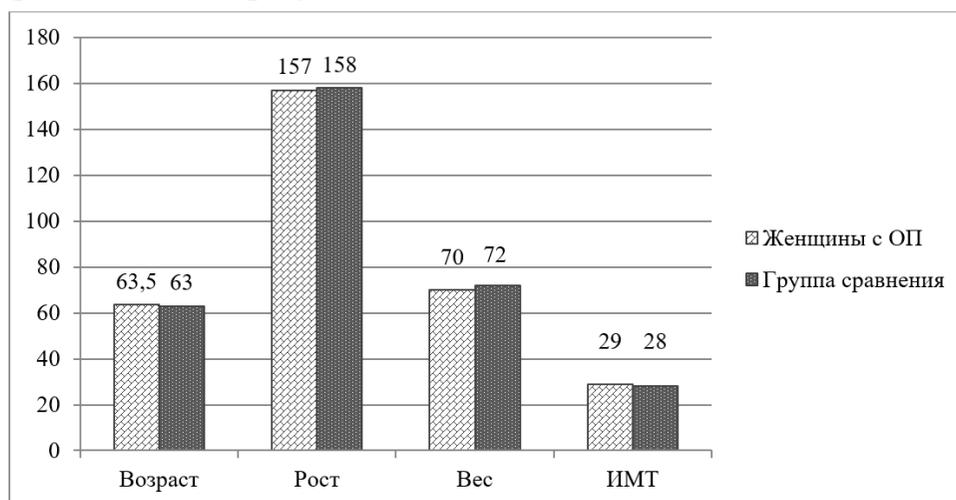


Рис. 1. Общая характеристика женщин с ОП и контрольной группы (Me, [25,75]).

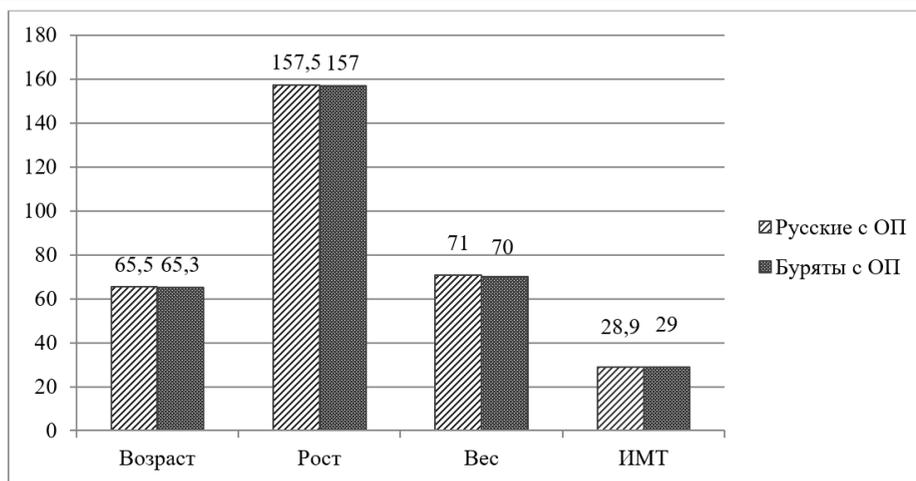


Рис. 2. Общая характеристика женщин с ОП русской и бурятской национальностей (Ме, [25,75])

В таблице 1 представлены результаты молекулярно-генетического анализа, на основании которых можно сделать вывод о том, что на территории Забайкальского края статистически значимые отличия в распределении аллелей и генотипов установлены в отношении гена рецептора витамина D VDR – Bsm1 с.IVS7 G>A и гена лактазы LCT -13910 C>T. У женщин с ОП чаще выявлялся генотип AA гена VDR - Bsm1 с.IVS7 G>A, а в группе сравнения – генотип GG ($p=0,02$). Наличие аллеля A ассоциировано с повышением риска развития ОП в 1,57 раза [$p=0,01$, OR 1,57 (1,1-2,24)]. При этом присутствие G-аллеля характеризуется защитным свойством в отношении развития заболевания [$p=0,01$, OR 0,64 (0,45-0,91)].

Относительно полиморфизма гена лактазы LCT -13910 C>T было установлено, что аллель C наиболее распространен среди пациенток контрольной группы, в то время как у женщин с ОП чаще встречался аллель T ($p=0,005$). Риск развития ОП значительно повышен у носителей гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T [$p=0,002$, OR 6,7 (1,89-23,7)].

Частота встречаемости G и T аллелей гена COL1A1 – 2046 G>T статистически значимо не различалась между пациентками с ОП и группой сравнений, также не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с развитием ОП.

Таблица 1.

Распределение аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, P		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП n=145	КГ n=121		
VDR - Bsm1 с.IVS7 G>A	G	0,58	0,69	6,13 (0,01)	0,64 (0,45-0,91)
	A	0,42	0,31		1,57 (1,1-2,24)
	G/G	36,4	50,3	5,4 (0,02)	0,56 (0,34-0,92)
	G/A	43,8	36,6		1,35 (0,83-2,22)
	A/A	19,8	13,1		1,64 (0,85-3,17)
LCT -13910 C>T	C	0,62	0,73	8,00 (0,005)	0,59 (0,41-0,85)
	T	0,38	0,26		1,7 (1,17-2,45)
	C/C	36,4	49	9,45 (0,002)	0,6 (0,36-0,98)
	C/T	51,2	49		1,1 (0,68-1,77)
	T/T	12,5	2,1		6,7 (1,89-23,7)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,84	0,9	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00)
	T	0,15	0,097		1,69 (1,00-2,85)
	G/G	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09)
	G/T	20,7	15,2		1,46 (0,77-2,74)
	T/T	0,5	2,1		2,47 (0,60-10,0)

Анализ ассоциаций исследуемых генов с развитием ОП у женщин русской и бурятской национальностей показал следующие результаты. Носительство генотипа гетерозиготного GA гена VDR – Bsm1 c.IVS7 G>A в 2,4 раза усиливает риск развития ОП у русских женщин (OR=2,4 [95%CI: (1,19-4,84)], p=0,03) (таблица 2), в то время как у бурят частота развития заболевания в 5,45 раза увеличивается в случае присутствия гомозиготного генотипа AA (OR=5,45 [95%CI: (1,42-20,91)], p=0,03) (таблица 3). Также риск развития остеопороза существенно повышается у русских женщин носителей генотипа TT гена лактазы LCT -13910 C>T (OR=5,25 [95%CI: (1,09-25,25)], p=0,02) (таблица 2).

Дальнейшим этапом работы мы провели регрессионный анализ с целью выявления независимых предикторов остеопоротических переломов. В итоге мы получили следующие результаты: у русских женщин в роли независимого прогностического фактора низкоэнергетических переломов выступает генотип TT гена лактазы LCT -13910 C>T ($\beta=0,253$ p=0,026). У гомозиготного генотипа CC была установлена защитная роль в отношении развития переломов ($\beta= - 0,23$ p=0,04).

Таблица 2.

Ассоциации генов VDR Bsm1 c.IVS7 G>A, LCT 13910 C>T и COL1A1 2046 G>T с развитием остеопороза у женщин русской национальности

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, Р		x ² , (p)	OR (95% CI)
		ОП	КГ		
VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71 (0,44-1,15)
	A	0,46	0,37	0,16	1,41 (0,87-2,29)
	G/G	28,4	47,1	6,91	0,44 (0,22-0,9)
	G/A	50,7	30	0,03	2,4 (1,19-4,84)
	A/A	20,9	22,9		0,89 (0,4-2,01)
LCT -13910 C>T	C	0,54	0,67	5,02	0,58 (0,39-0,94)
	T	0,45	0,32	0,03	1,73 (1,07-2,81)
	C/C	21,7	37,5	7,87	0,46 (0,22-0,98)
	C/T	65,2	59,7	0,02	1,26 (0,64-2,5)
	T/T	13	28		5,25 (1,09-25,2)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77 (0,41-1,45)
	T	0,18	0,15	0,42	1,3 (0,69-3,45)
	G/G	65,7	71,4	0,69	0,77 (0,37-1,58)
	G/T	31,3	27,1	0,41	1,23 (0,59-2,56)
	T/T	3	1,4		2,12 (0,19-29,9)

Ассоциации генов VDR Bsm1 c.IVS7 G>A, LCT 13910 C>T и COL1A1 2046 G>T с развитием остеопороза у женщин бурятской национальности

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, P		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП	КГ		
VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A	G	0,63	0,74	3,48	0,6 (0,35-1,03)
	A	0,36	0,25	0,06	1,67 (0,97-2,85)
	G/G	46,3	53,3	7,32 0,03	0,75 (0,37-1,52)
	G/A	35,2	42,7		0,73 (0,35-1,5)
	A/A	18,5	4		5,45 (1,42-20,9)
LCT -13910 C>T	C	0,74	0,78	0,74	0,77 (0,43-1,39)
	T	0,26	0,21	0,39	1,29 (0,72-2,33)
	C/C	55,8	58,7	0,8	0,89 (0,43-1,82)
	C/T	36,5	40	0,37	0,86 (0,42-1,79)
	T/T	7,7	1,3		6,17 (0,67- 56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,88	0,95	3,82	0,39 (0,15-1,03)
	T	0,11	0,04	0,05	2,55 (0,97-6,72)
	G/G	85,2	93,3	2,39	0,41 (0,13-1,33)
	G/T	7,4	4	0,12	1,92 (0,41-8,95)
	T/T	7,4	2,7		2,92 (0,52-16,5)

Для дальнейшего выявления возможных прогностических факторов низкоэнергетических переломов нами были изучены биохимические маркеры метаболизма костной ткани, такие как С-концевой телопептид коллагена I типа, пиридинолин (PYD) и 25-гидрокс витамин D. Для проведения исследования было отобрано 60 пациенток с постменопаузальным остеопорозом: 30 женщин русской и 30 бурятской национальностей. Группа сравнения составили 20 женщин: по 10 пациенток обеих национальностей. Группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим параметрам.

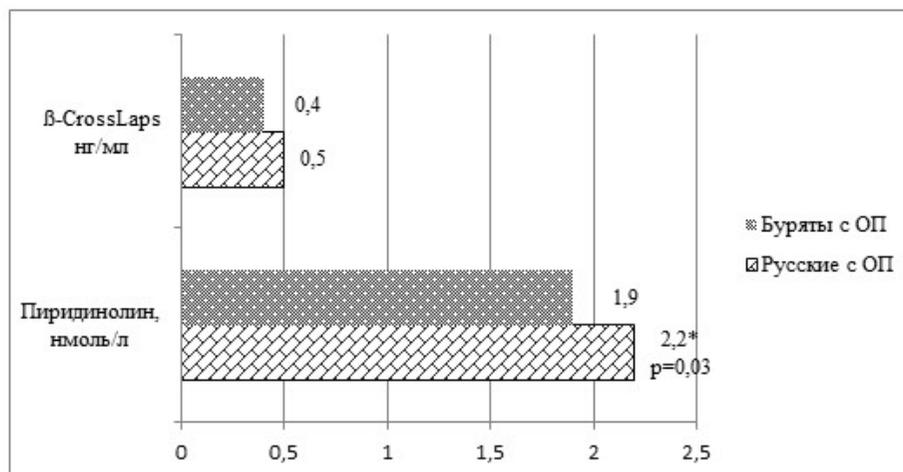


Рис. 3. Уровень маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей.

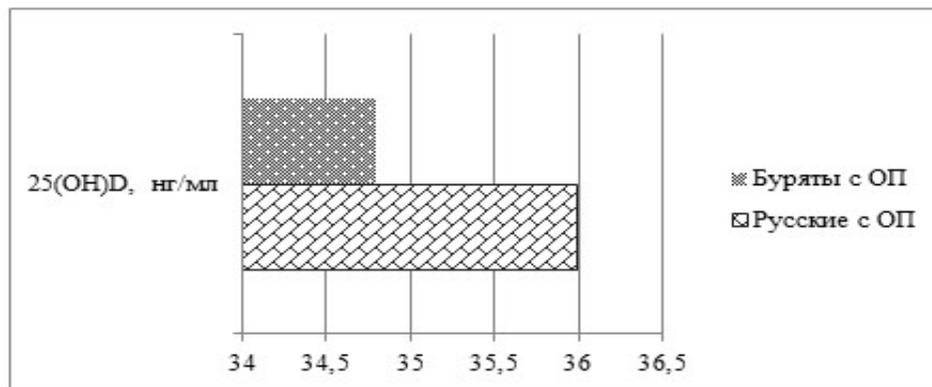


Рис. 4. Уровень 25-гидрокси витамина D в сыворотке крови у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей

Статистический анализ показал, что у русских женщин концентрация пиридинолина в сыворотке крови была выше по сравнению с бурятами (рисунок 3). Уровень 25-гидрокси витамина D не различался между представительницами обеих национальностей.

В ходе регрессионного анализа были выявлены независимые прогностические факторы развития остеопоротических переломов: повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа у женщин русской национальности ($\beta=0,678$ $p=0,04$); увеличение уровня пиридинолина ($\beta=-0,38$ $p=0,04$) и С-концевого телопептида коллагена I типа ($\beta=0,671$ $p=0,01$) в сыворотке крови среди женщин бурятской национальности.

Следующим этапом нами был изучен нутритивный статус пациенток на примере суточного поступления кальция с пищей (рисунок 5).

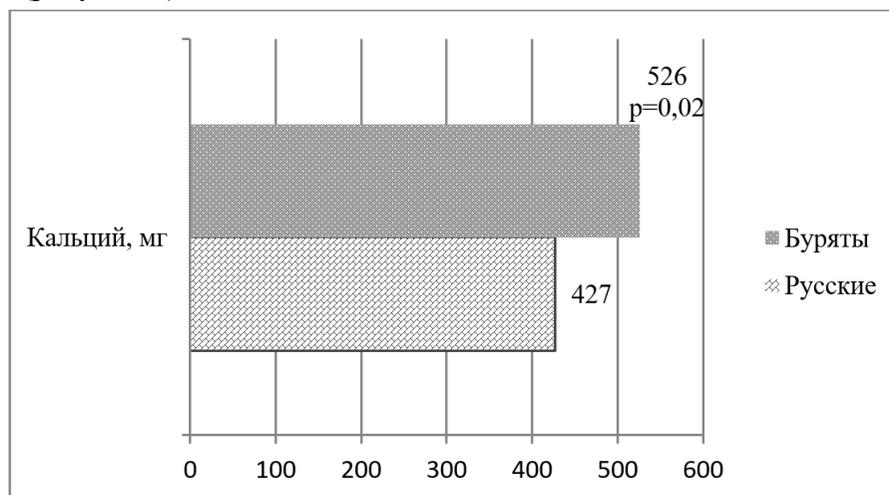


Рис. 5. Суточное потребление кальция с продуктами питания

У женщин русской национальности суточное поступление кальция с пищей было ниже по сравнению с бурятами. Кроме того, у женщин русской национальности низкое суточное потребление кальция с продуктами питания является независимым фактором риска переломов ($\beta=-0,25$ $p=0,001$).

Перенесенные в анамнезе низкоэнергетические переломы являются серьёзным клиническим проявлением ОП, а также значимым фактором риска последующих остеопоротических переломов [5]. Установлено, что перенесенный в прошлом перелом при минимальной травме в 1,5 раза увеличивает риск последующих переломов (ОР 1,55, 95% ДИ 1,47-1,63) [6]. По всему миру непрерывно проводятся исследования, направленные на выявление возможных предикторов развития остеопоротических переломов, для их раннего прогнозирования и профилактики. Одними из таких независимых факторов являются полиморфизмы генов метаболизма костной ткани. Влияние гена рецептора витамина D VDR -

Bsm1 c.IVS7 G>A на минеральную плотность костной ткани (МПКТ), развитие ОП и переломов широко изучается по всему миру [7, 8]. Некоторые из исследований описали ассоциацию противоположных аллелей с переломами и МПКТ [7-9], другие научные работы не выявили какой-либо взаимосвязи между полиморфизмами VDR и наличием переломов и ОП [10]. Следует отметить, что среди доступных научных исследований мы не обнаружили ассоциаций тех же аллелей риска возникновения переломов, что и в нашей работе. Ряд исследований доказал влияние гена рецептора витамина D VDR BsmI 283 G>A на МПКТ и переломы [7, 8]. При носительстве генотипа GG полиморфизма VDR BsmI 283 G>A (rs1544410) наблюдается увеличение риска перелома лучевой кости в типичном месте более чем в 3 раза, а так же снижение МПКТ [11]. В другом исследовании также было выявлено, что у женщин с генотипом bb (GG) полиморфизма VDR/BsmI риск развития переломов позвоночника в 2,48 раза выше по сравнению с генотипом Bb (GA) ($p = 0,005$) [9]. Нами были получены данные об ассоциации других аллелей полиморфизма VDR BsmI 283 G>A с развитием ОП. Согласно нашему исследованию, на территории Забайкальского края у женщин бурятской национальности риск развития ОП более чем в 5 раз выше при носительстве генотипа AA гена VDR BsmI 283 G>A, а у женщин русской национальности риск развития заболевания в 2,4 раза усиливается при носительстве генотипа GA.

Полиморфизм гена лактазы LCT 13910 C>T реализует свое влияние на костную ткань через способность организма усваивать молочные продукты и кальций. Так, у жителей Канады носительство генотипа CC гена LCT 13910 C>T обуславливает непереносимость лактозы у 32% европеоидов и 99% азиатов [12]. У белорусских женщин с тяжелым ОП генотип CC гена LCT 13910 C/T в 3,09 раза встречался чаще по сравнению с контрольной группой (95% CI, 1,40–6,84) [13]. Ряд мета-анализов установил, что генотип CC ассоциирован с более низкими показателями МПКТ по сравнению генотипами TT / TC полиморфизма LCT 13910 C / T [14]. По результатам нашего исследования, наоборот, на территории Забайкальского края у пациенток с генотипом TT гена LCT -13910 C>T риск развития ОП был в 6,9 раз выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у русских женщин данный генотип выступал в роли независимого предиктора развития остеопоротических переломов.

Биохимическими маркерами деструкции костной ткани, среди множества других, являются пиридинолин и С-концевой телопептид коллагена I типа. Чем выше их концентрация в сыворотке крови, тем быстрее протекают процессы разрушения костной ткани [15]. Высокая концентрация β -CrossLaps обуславливает низкие показатели МПКТ и высокий риск остеопоротических переломов [16]. У азиатов повышенный уровень С-концевого телопептида коллагена I типа регистрировался у пациентов с переломом проксимального отдела бедра в анамнезе и увеличивал риск развития последующих низкоэнергетических переломов в 4-8 раз [17]. Относительно пиридинолина сыворотки крови удалось получить данные, что концентрация данного маркера повышена у пациентов с ревматоидным артритом и гонартрозом [18, 19]. При постменопаузальном ОП исследование уровня пиридинолина в сыворотке крови используется для мониторинга антирезорбтивной терапии [20]. В результате нашего исследования было установлено, что С-концевой телопептид коллагена I типа выступает в роли независимого предиктора переломов у женщин русской и бурятской национальностей, а пиридинолин является независимым фактором риска переломов у бурятских женщин.

Выводы:

1. Носительство генотипа TT гена лактазы, повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и низкое поступление кальция с пищей являются независимыми предикторами развития переломов у женщин русской национальности, проживающих в Забайкальском крае.
2. У женщин бурятской национальности независимыми факторами развития остеопоротических переломов являются повышенная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолин сыворотки крови.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в работу.

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

Горбунов В.В. – 13%: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Царенок С.Ю. – 9%: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Аксенова Т.А. – 7%: техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Материалы статьи соответствуют научной специальности. 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Сеницына О.С. и соавт. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX. Остеопороз и остеопатии. 2014. 17(3). 3-8. <https://doi.org/10.14341/osteo201433-8>.
2. Дзюба Г.Г., Стасенко И.Н., Кендысь Т.Н., Ирбагимова Н.А. Оценка качества жизни у пациентов с переломами – маркерами остеопороза (наблюдательное исследование). Остеопороз и остеопатии. 2020. 1(23). 104.
3. Rapp K., Büchele G., Dreinhöfer K., Bücking B., Becker C., et al. Epidemiology of hip fractures: Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. Z Gerontol Geriatr. 2019 Feb. 52 (1). 10-16. doi: 10.1007/s00391-018-1382-z.
4. Клинические рекомендации: остеопороз. Российская ассоциация эндокринологов. Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу». Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2021. Ссылка активна на 05.03.2024г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2.
5. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и соавт. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климатогеографических ареалов РФ. Остеопороз и остеопатии. 2016. 19 (2). 30-31. <https://doi.org/10.14341/osteo2016230-31>.
6. Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N., Martineau P., Lix L.M., et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. Osteoporos Int. 2020 Jun. 31 (6). 1059-1067. doi: 10.1007/s00198-019-05274-2.
7. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. 12 (261). 12-21.
8. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. Вестник национальной академии наук Белоруссии. 2019. 16 (2). 192-201.
9. Mondockova V., Kovacova V., Zemanova N., Babikova M., Martiniakova M., et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy. Genes (Basel). 2023 Jan 11. 14 (1). 193. doi: 10.3390/genes14010193.
10. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. Biomedical reports. 2018. 9 (4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
11. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. Biochemical Genetics. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.

12. Alharbi O., El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *J Nutr.* 2017 Jun. 147 (6). 1063-1069. doi: 10.3945/jn.116.246108.
13. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. 49 (4). 177-84.
14. Bergholdt H.K.M., Larsen M.K., Varbo A., Nordestgaard B.G., Ellervik C. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis. *J Intern Med.* 2018 Sep. 284 (3). 254-269. doi: 10.1111/joim.12753.
15. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., et al. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. *Bone Rep.* 2020 Apr 25. 12. 100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275.
16. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2018. 1 (23). 41-48.
17. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone.* 2016 Feb. 83. 171-177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005.
18. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum Pyridinoline is Associated With Radiographic Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2019 Apr 22. 34 (4). 387-394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243.
19. Gladkova E.V., Ulyanov V.Y., Agafonova N.Y. Features of osseous regeneration and informative value of subchondral remodeling markers in early signs of primary gonarthrosis. *Klin Lab Diagn.* 2022 Aug 15. 67 (8). 433-439. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-433-439.
20. Nowacka-Cieciura E., Sadowska A., Pacholczyk M., Chmura A., Tronina O., et al. Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Under Bisphosphonate Therapy Used in the First Year After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016 Apr 26. 21. 241-9. doi: 10.12659/aot.895413. PMID: 27112626.

References:

1. Lesnyak O.M., Yershova O.B., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Sinitsyna O.S., et al. Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian model of FRAX. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014 17 (3). 3-8. in Russian.
2. Dzyuba G.G., Stasenko I.N., Kendys' T.N., Irbagimova N.A. Assessment of quality of life in patients with fractures— markers of osteoporosis (observational study). *Osteoporosis and osteopathies.* 2020. 1 (23). 104. in Russian.
3. Rapp K., Büchele G., Dreinhöfer K., Bücking B., Becker C., et al. Epidemiology of hip fractures: Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Z Gerontol Geriatr.* 2019 Feb. 52 (1). 10-16. doi: 10.1007/s00391-018-1382-z.
4. Clinical guidelines: osteoporosis. Russian Association of Endocrinologists. Public organization "Russian Association for Osteoporosis". Association of Rheumatologists of Russia. Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia. Association of Gynecologists and Endocrinologists of Russia. All-Russian public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". 2021 [cited 2024 May 05]. Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2. in Russian.
5. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., et al. Prevalence of the main risk factors for osteoporosis and assessment of the 10-year probability of fractures using FRAX® in the urban population of various climatic and geographical areas of the Russian Federation. *Osteoporosis and osteopathies.* 2016. 19 (2). 30-31. <https://doi.org/10.14341/osteo2016230-31/>. in Russian.
6. Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N., Martineau P., Lix L.M., et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2020 Jun. 31 (6). 1059-1067. doi: 10.1007/s00198-019-05274-2.

7. Maylyan E.A. Associations of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2017. 12 (261). 12-21. in Russian.
8. Rudenko E.V., Rudenko E.V., Samokhovets O.Yu., Kobets E.V., Marozik P.M. Association of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene with bone mineral density in menopausal women. *Vestnik natsional'noy akademii nauk Belorussii.* 2019. 16 (2). 192-201. in Russian.
9. Mondockova V., Kovacova V., Zemanova N., Babikova M., Martiniakova M., et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy. *Genes (Basel).* 2023 Jan 11;14 (1):193. doi: 10.3390/genes14010193.
10. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. *Biomedical reports.* 2018. 9 (4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
11. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochemical Genetics.* 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
12. Alharbi O., El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *J Nutr.* 2017 Jun;147 (6):1063-1069. doi: 10.3945/jn.116.246108.
13. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. 49 (4). 177-84.
14. Bergholdt H.K.M., Larsen M.K., Varbo A., Nordestgaard B.G., Ellervik C. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis. *J Intern Med.* 2018 Sep. 284 (3). 254-269. doi: 10.1111/joim.12753.
15. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., et al. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. *Bone Rep.* 2020 Apr 25. 12. 100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275.
16. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Levels of hormones and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Medical and social problems of the family.* 2018. 1 (23). 41-48. in Russian.
17. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone.* 2016 Feb. 83. 171-177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005.
18. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum Pyridinoline is Associated With Radiographic Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2019 Apr 22. 34 (4). 387-394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243.
19. Gladkova E.V., Ulyanov V.Y., Agafonova N.Y. Features of osseous regeneration and informative value of subchondral remodeling markers in early signs of primary gonarthrosis. *Klin Lab Diagn.* 2022 Aug 15. 67 (8). 433-439. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-433-439.
20. Nowacka-Cieciura E., Sadowska A., Pacholczyk M., Chmura A., Tronina O., et al. Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Under Bisphosphonate Therapy Used in the First Year After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016 Apr 26. 21. 241-9. doi: 10.12659/aot.895413.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_25

УДК : 616.69-008:577.112

¹ Галькович К.Р., ² Соснин Д.Ю.**ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО МАРКЕРА РЕТРОГРАДНОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ**¹ АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения»; 614095, Россия, г. Пермь, проспект Декабристов, д. 2;² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

При ретроградной эякуляции изменяется механизм семяизвержения: изгнание семенной жидкости происходит в проксимальном направлении в мочевой пузырь.

Цель исследования. Выявление ценности определения концентрации простатического специфического антигена (ПСА, англ. PSA) в посторгазмической моче (ПОМ) для диагностики ретроградной эякуляции.

Материалы и методы. Обследованы 59 мужчин (возраст $34,1 \pm 8,9$ лет). Основная группа ($n=27$) – мужчины, страдающие ретроградной эякуляцией; в группу сравнения ($n=32$) вошли мужчины, эякуляция у которых происходила физиологически – антеградно, и в течение 2-х предшествующих суток у которых не было коитуса. Концентрацию ПСА общего в сыворотке крови и моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ПСА общий-ИФА-БЕСТ» (Т-8458) (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Медиана концентрации ПСА общего в моче в группе сравнения в 9,52 раза превосходила аналогичный показатель в сыворотке крови. При сравнении содержания ПСА общего у пациентов основной группы в утренней моче, в 1-й (в начале акта мочеиспускания) и 2-й (в конце акта мочеиспускания) порциях ПОМ мы выявили сопоставимые показатели концентрации ПСА общего, достоверных различий не установлено (критерий Краскела–Уоллиса $H=0,4914$, $p=0,9208$, при попарном сравнении между всеми исследованными группами проб мочи $p=1,000000$).

Заключение. Уровень содержания ПСА в моче мужчин фертильного возраста почти в 10 раз превышает таковое в сыворотке крови. Наличие ПСА в высокой концентрации в пузырьной моче может свидетельствовать о различных путях попадания данного вещества в мочу: ретроградный заброс спермы при семяизвержении и свободная фильтрация данного протеина в клубочках почки. Тест исследования ПСА общего в моче не пригоден для лабораторной диагностики ретроградной эякуляции.

Ключевые слова: простатический специфический антиген, ПСА, PSA, ретроградная эякуляция, посторгазмическая моча

¹ Gal'kovich K.R., ² Sosnin D.Yu.**STUDY OF THE LEVEL OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN AS A POTENTIAL MARKER OF RETROGRADE EJACULATION**¹ Perm Institute of Medical Workers Advanced Training; 2, Dekabristov Avenue, Perm, Russia, 614095;² E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaja St., Perm, Russia, 614990

With retrograde ejaculation, the ejaculation mechanism changes: the expulsion of the seed fluid occurs in the proximal direction into the bladder.

The aim of the research. Identification of the value of determining the concentration of prostate specific antigen (PSA) in post-orgasmic urine (POM) for the diagnosis of retrograde ejaculation.

Materials and methods. 59 men (age $34,1 \pm 8,9$ years) were examined. The main group ($n=27$) consisted of men suffering from retrograde ejaculation. The comparison group ($n=32$) included men whose ejaculation was physiologically antegrade and who had no coitus during the previous 2 days. The concentration of total PSA in blood serum and urine was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) using the test system

"total PSA-ELISA-BEST" (T-8458) (Vector–Best LLC, Russia).

Results. The median concentration of total PSA in urine in the comparison group was 9,52 times higher than the same indicator in blood serum. When comparing the content of total PSA in the main group of patients in the morning urine, in the 1st (at the beginning of the act of urination) and 2nd (at the end of the act of urination) portions of POM, we found comparable indicators of the concentration of total PSA, no significant differences were found (the Kraskel–Wallis criterion $H=0,4914$, $p=0,9208$, with a pairwise comparison between all the studied groups of urine samples, $p = 1,000000$).

Conclusion. The level of PSA in the urine of men of fertile age is almost 10 times higher than that in blood serum. The presence of PSA in high concentration in the bladder urine may indicate various ways of getting this substance into the urine: retrograde casting of sperm during ejaculation and free filtration of this protein in the glomeruli of the kidney. The PSA total urine test is not suitable for laboratory diagnosis of retrograde ejaculation.

Keywords: prostate specific antigen, PSA, retrograde ejaculation, post-orgasmic urine

Нарушение эякуляторной составляющей копулятивного цикла мужчины является половым расстройством, проявляющимся изменением длительности полового акта, нарушение связи эякуляции с оргазмом, анэякуляцией и ретроградной эякуляцией (РЭ) [1]. РЭ – это нарушение механизма семяизвержения, сопровождающееся движением спермы в проксимальном направлении, в результате чего эякулят попадает в полость мочевого пузыря [2–7]. Данная патология встречается у 1% мужчин, может приводить к бесплодию [8–10]. Для установления факта РЭ проводится определение сперматозоидов и фруктозы в посторгазменной моче (ПОМ) [8,10]. В настоящий момент мы не встретили в литературе данных об определении в ПОМ других компонентов спермоплазмы, попадающих в мочевой пузырь при ретроградном забросе.

Одним из белков протеома семенной плазмы эякулята [11] является простатический специфический антиген (ПСА, *англ.* PSA) [12–15], основная физиологическая функция которого – разжижение сгустка спермы после эякуляции [13]. Представляется интересным дальнейший поиск методов диагностики РЭ, проведение анализа на ПСА в моче [16] после полового акта.

Цель исследования – выявление ценности определения концентрации простатического специфического антигена в посторгазменной моче для диагностики ретроградной эякуляции.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 59 мужчин (возраст $34,1 \pm 8,9$ лет). Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ, и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Основную группу ($n=27$) составили мужчины, страдающие РЭ. В группу сравнения ($n=32$) вошли мужчины, эякуляция у которых происходила физиологически – антеградно и в течение 2-х предшествующих суток не было коитуса. У всех обследованных была собрана утренняя моча (59 проб); у пациентов основной группы произведён забор мочи (1-я и 2-я порции мочи) после мастурбации (54 пробы): 1-я порции мочи – в начале акта мочеиспускания (27 проб) и 2-я порции мочи – в конце акта мочеиспускания (27 проб). У мужчин из группы сравнения определяли ПСА общий в парных образцах сыворотки крови (СКр) и мочи.

Супернатант мочи и СКр отделяли центрифугированием на центрифуге «Элекон» ЦЛМН-Р-10-02 (Россия) в течение 15 минут при 3 000 об/мин.

Концентрацию ПСА общего в СКр и моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ПСА общий-ИФА-БЕСТ» (T-8458) (АО «Вектор-Бест», Россия). По данным производителя, чувствительность использованной тест-системы составляет 0,01 нг/мл. Пробы мочи с концентрацией более 40 нг/мл исследовали повторно с разведением в 10 раз. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США). Правильность определения концентрации ПСА контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 3,60 и 3,69 нг/мл при диапазоне допустимых

значений 3,0–4,5 нг/мл, что свидетельствует о корректности полученных результатов [14].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 («StatSoft Inc.», США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон ($[Q1-25\%$ квартиль; $Q3-75\%$ квартиль]), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро-Уилка. Эти данные позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере распределения данных и послужили основанием для использования непараметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Для сравнения двух зависимых выборок использовали Т-критерий Вилкоксона, для сравнения нескольких независимых выборок – Н-критерий Краскела–Уоллиса. Критической величиной уровня значимости считали 0,001. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Медиана концентрации ПСА общего в моче в группе сравнения в 9,52 раза превосходила аналогичный показатель в СКр, различия были достоверны по критерию Вилкоксона ($T=10,00000$, $p=0,000002$) (табл. 1).

Таблица 1.

Концентрация простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и моче

Биологическая жидкость	Основная группа, n=27			Группа сравнения, n=32
	Утренняя моча	Моча после мастурбации		
		1-я порция	2-я порция	
Моча	34,51 ± 33,43 18,21 [5,51; 63,75] 0,82-105,46	31,18 ± 34,69 19,79 [2,88; 43,11] 0,08-108,11	34,91 ± 34,58 23,05 [6,43; 68,89] 0,44-109,57	33,01 ± 31,96 21,70 [5,75; 53,10] 0,51-107,58
Сыворотка крови	-	-	-	2,21 ± 0,55 2,28 [1,72; 2,62] 1,15-3,10

обследованных, нг/мл

Примечание: в числителе: среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me ; $[Q1; Q3]$) под дробью минимальное и максимальное значение результата ($min-max$).

Не установлено значимой корреляции между содержанием данного белка в СКр и в моче (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,272569$). При сравнении содержания ПСА общего у пациентов основной группы в утренней моче, в 1-й и 2-й порциях ПОМ мы выявили сопоставимые результаты, достоверных различий не установлено (критерий Краскела–Уоллиса $H=0,4914$, $p=0,921$, при попарном сравнении между всеми исследуемыми пробами мочи $p=1,000$) (табл. 1). Отсутствует статистически значимая разница между показателями ПСА общего в утренней моче мужчин основной группы и группы сравнения ($p=1,000$).

Не выявлено корреляционных взаимосвязей также между уровнем ПСА общего в 1-й и 2-й порциях ПОМ ($R=0,495116$), между концентрацией указанного протеина в утренней моче и 1-й порции ПОМ ($R=0,128816$), в утренней моче и 2-й порции ПОМ ($R=0,010989$). Отсутствует корреляция между содержанием ПСА общего в утренней моче мужчин основной группы и группы сравнения ($R=-0,186813$).

Одной из предполагаемых причин выявленного нами превышения уровня ПСА в моче у мужчин в сравнении с СКр, по нашему мнению, является свободная фильтрация данного протеина в клубочках почки и последующая его концентрация при формировании вторичной мочи [17].

Основным способом выявления РЭ является проведение исследования ПОМ, в котором могут обнаруживаться сперматозоиды и другие вещества, входящие в состав спермы [8, 10]. Поскольку одной из точек приложения лабораторной диагностики РЭ является поиск компонентов эякулята в пузырной

моче, нами была выдвинута гипотеза о присутствии в данной биологической жидкости ПСА в высокой концентрации. По нашему предположению, до начала выполнения исследований, обнаружение высокого содержания ПСА в моче, значительно превосходящего уровень в СКр, могло стать следоуказательным фактом присутствия эякулята в моче, попавшего при ретроградном забросе спермы в мочевоую пузырь. После проведения всего комплекса исследований, по их результатам наша гипотеза, к сожалению, не нашла подтверждения: содержание ПСА в моче высокое, в сравнении с СКр, и сопоставимо у пациентов с РЭ и у здоровых мужчин.

Выводы.

1. Концентрация простатического специфического антигена в моче мужчин фертильного возраста почти в 10 раз превышает его содержание в сыворотке крови.
2. Наличие простатического специфического антигена в высокой концентрации в пузырьной моче может свидетельствовать о различных путях попадания данного вещества в мочу: ретроградный заброс спермы при семяизвержении и свободная фильтрация данного протеина в клубочках почки.
3. Тест исследования простатического специфического антигена общего в моче не пригоден для лабораторной диагностики ретроградной эякуляции.

Сведения о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Список литературы:

1. Mason M.M., Schuppe K., Weber A., et al. Ejaculation: the Process and Characteristics From Start to Finish. *Curr Sex Health Rep.* 2023.15 (1).1-9. doi: 10.1007/s11930-022-00340-z.
2. Chen T., Mulloy E. A., Eisenberg M. L. Medical Treatment of Disorders of Ejaculation. *Urol Clin North Am.* 2022. 49 (2):219-30. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.001.
3. Gupta S., Sharma R., Agarwal A., et al. A Comprehensive Guide to Sperm Recovery in Infertile Men with Retrograde Ejaculation. *World J Mens Health.* 2022.40 (2).208-16. doi: 10.5534/wjmh.210069.
4. Desai A., Chen R., Cayetano A., Jayasena C. N., Minhas S. Understanding and treating ejaculatory dysfunction in men with diabetes mellitus. *Andrology.* 2023.11 (2).379-98. doi: 10.1111/andr.13262.
5. Рустамов М. Н., Галиуллин О. Ф., Винаров А. З. Эякуляторные нарушения после оперативного лечения гиперплазии простаты. *Урология.* 2023. 2. 46-52 doi: 10.18565/urology.2023.1.46-52
6. Zhang L., Zhan S., Zhang Y. Study on the effect of completely preserving the ejaculatory duct during prostatectomy on reducing postoperative retrograde ejaculation in benign prostatic hyperplasia patients. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2023. 18, 1. 180-186. doi: 10.5114/wiitm.2022.121406.
7. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Аслиев К.А., Байков Н.А. Эякуляторно-протективная энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы: это вообще возможно? *Вестник урологии.* 2023. 11(1). 59-69. doi: 10.21886/2308-64-24-2023-11-1-59-69
8. Сыркашева А.Г., Языкова О.И., Нодельман Е.К., Макарова Н.П., Долгушина Н.В. Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016. 1. 46-49.
9. Hoffmann I., Greither T., Behre H. M. Fertility and fertility preservation in men // *Dermatologie (Heidelb).* 2023. Vol. 74, no. 7. P. 490-495. doi: 10.1007/s00105-023-05167-w.

10. Корнеев И.А., Зассеев Р.Д. Преодоление бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией и анэякуляцией. Урологические ведомости. 2017. 7 (2). 10-15. doi: 10.17816/uroved7210-15
11. Zhang Y., Shi W., Zhang M., et al. Exposure to PM2.5, seminal plasma metabolome, and semen quality among Chinese adult men: Association and potential mediation analyses. J Hazard Mater. 2024.461. Article 132602. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.132602.
12. Макарова Е.Л., Галькович К.Р., Жуланова Е.В., Савинов М.Г., Суровцева М.В. Роль специалистов первичного звена в ранней диагностике онкологических заболеваний и реабилитации онкологических пациентов после терапии: учебно-методическое пособие. Пермь. АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения». 2022. Изд-е 2-е, доп. 137.
13. Anamthathmakula P., Erickson J. A., Winuthayanon W. Blocking serine protease activity prevents semenogelin degradation leading to hyperviscous semen in humans. Biol Reprod. 2022.106 (5).879-87. doi: 10.1093/biolre/ioac023.
14. Arafa M.A., Farhat K.H., Khan F.K., et al. Development and internal validation of a nomogram predicting significant prostate cancer: Is it clinically applicable in low prevalent prostate cancer countries? A multicenter study. Prostate. 2024. 84 (1).56- 63. doi: 10.1002/pros.24625.
15. Albertsen P.C., Bjerner L.J., Pasovic L., et al. Opportunistic prostate-specific antigen testing in Norwegian men: a public health challenge. BJU Int. 2024.133 (1).104-111. doi: 10.1111/bju.16211.
16. Wei C., Chen X., Ji J., et al. Urinary exosomal prostate-specific antigen is a noninvasive biomarker to detect prostate cancer: Not only old wine in new bottles. Int J Cancer. 2023.152 (8).1719-1727. doi: 10.1002/ijc.34388.
17. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Легостина В.А. и др. Простатический специфический антиген в моче и крови у мужчин и женщин. Клиническая лабораторная диагностика. 2023. 68 (2). 95-101. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-2-95-101

References

1. Mason M.M., Schuppe K., Weber A., et al. Ejaculation: the process and characteristics from start to finish. Curr Sex Health Rep. 2023.15 (1).1-9. doi: 10.1007/s11930-022-00340-z.
2. Chen T., Mulloy E.A., Eisenberg M.L. Medical treatment of disorders of ejaculation. Urol Clin North Am. 2022. 49 (2):219-30. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.001.
3. Gupta S., Sharma R., Agarwal A., et al. A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. World J Mens Health. 2022.40 (2).208-16. doi: 10.5534/wjmh.210069.
4. Desai A., Chen R., Cayetano A., Jayasena C.N., Minhas S. Understanding and treating ejaculatory dysfunction in men with diabetes mellitus. Andrology. 2023.11 (2).379-98. doi: 10.1111/andr.13262.
5. Rustamov M.N., Galiullin O.F., Vinarov A.Z. Ejaculatory disorders after surgical treatment of prostate hyperplasia. Urologiia = Urology. 2023.2.46-52 doi: 10.18565/urology.2023.1.46-52. in Russian.
6. Zhang L., Zhan S., Zhang Y. Study on the effect of completely preserving the ejaculatory duct during prostatectomy on reducing postoperative retrograde ejaculation in benign prostatic hyperplasia patients. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2023.18 (1).180-186. doi: 10.5114/wiitm.2022.121406.
7. Martov A.G., Ergakov D.V., Asliev K.A., Baykov N.A. Ejaculation-sparing enucleation of benign prostate hyperplasia: is it almost feasible? Vestnik urologii = Urology Herald. 2023.11 (1).59-69. doi: 10.21886/2308-64-24-2023-11-1-59-69. in Russian.
8. Sirkasheva A.G., Yazikova O.I., Nodelman E.K., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Retrograde ejaculation and male infertility: literature review. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2016.1.46-49. in Russian.
9. Hoffmann I., Greither T., Behre H. M. Fertility and fertility preservation in men. Dermatologie (Heidelb). 2023;74(7).490-495. doi: 10.1007/s00105-023-05167-w.
10. Korneyev I.A., Zasseev R.D. The infertility overcoming in men with retrograde ejaculation and anejaculation. Urologicheskie ведомosti = Urology reports (St. - Petersburg). 2017.7 (2).10-15. doi: 10.17816/uroved7210-15. in Russian.

11. Zhang Y., Shi W., Zhang M., et al. Exposure to PM_{2.5}, seminal plasma metabolome, and semen quality among Chinese adult men: Association and potential mediation analyses. *J Hazard Mater.* 2024.461. Article 132602. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.132602.
12. Makarova E.L., Gal'kovich K.R., Zhulanova E.V., Savinov M.G., Surovceva M.V. The role of primary specialists in early diagnosis of cancer and rehabilitation of cancer patients after therapy: educational and methodical manual. Perm. ANO DPO «Perm Institute of Medical Workers Advanced Training». 2022. Edition of the 2nd, supplemented. in Russian.
13. Anamthathmakula P., Erickson J.A., Winuthayanon W. Blocking serine protease activity prevents semenogelin degradation leading to hyperviscous semen in humans. *Biol Reprod.* 2022.106 (5).879-87. doi: 10.1093/biolre/ioac023.
14. Arafa M.A., Farhat K.H., Khan F.K., et al. Development and internal validation of a nomogram predicting significant prostate cancer: Is it clinically applicable in low prevalent prostate cancer countries? A multicenter study. *Prostate.* 2024. 84 (1).56- 63. doi: 10.1002/pros.24625.
15. Albertsen P.C., Bjerner L.J., Pasovic L., et al. Opportunistic prostate-specific antigen testing in Norwegian men: a public health challenge. *BJU Int.* 2024.133(1).104-11. doi: 10.1111/bju.16211.
16. Wei C., Chen X., Ji J., et al. Urinary exosomal prostate-specific antigen is a noninvasive biomarker to detect prostate cancer: Not only old wine in new bottles. *Int J Cancer.* 2023.152 (8).1719-27. doi: 10.1002/ijc.34388.
17. Sosnin D.Yu., Gal'kovich K.R., Legostina V.A., Belokhvosikova T.S., Akhmadullina Yu.A., Gil'manov A.Zh. Prostatic specific antigen in urine and blood in men and women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023. 68 (2). 95-101. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-2-95-101. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_31

УДК: 575.174.015.3:616.24-002:616-06:616-092

Загалаев Б.Т., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.

РОЛЬ SNP ГЕНА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-12-82A>G В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а**Цель исследования – установить значение SNP гена MMP12-82(A>G) в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста.**Материалы и методы.* Проведено обследование 160 неродственных пациентов призывного возраста (18-20 лет), проживающих на территории Забайкальского края. Первая группа (n=80) – пациенты с COVID-19 инфекцией, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). 2 группа – клинического сравнения (n=80) – пациенты с острой респираторной инфекцией (ОРИ) негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Контрольная группа – 86 практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Критерии исключения: наличие родственных связей; пациенты с острой и/или хронической сопутствующей патологией. Методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение металлопротеиназы-12; генетический – полиморфизм гена MMP12-82(A>G)); инструментальные (компьютерная томография). Исследования осуществляли при поступлении в стационар. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США).*Результаты.* Зарегистрировано преобладание -82A- аллели гена MMP12-82(A>G) в группе с ОРИ и -82A/G генотипа у пациентов с внебольничными пневмониями на фоне COVID-19 инфекции, тогда как при тяжелом течении отмечено превалирование -82A- аллели и -82A/A генотипа. Установлено повышение концентрации MMP-12 в основной группе в 3,6 раза по сопоставлению с аналогичным значением группы контроля и в 1,7 раза по сравнению с группой внебольничных пневмоний на фоне ОРИ. При изучении влияния SNP MMP12-82A>G на экспрессию MMP-12 отмечена тенденция уменьшения ее содержания при носительстве генотипа -82G/G.*Заключение.* Аллель -82A- и генотип -82A/A гена MMP12 ассоциируется с тяжелым течением внебольничных пневмоний (COVID-19, ОРИ) у пациентов призывного возраста, тогда как носительство -82G- аллели и -82G/G генотипа можно рассматривать как протективный эффект благоприятного течения патологического процесса в легких. У пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями регистрируется повышение концентрации MMP-12 с наибольшими значениями в группе с тяжелыми пневмониями при COVID-19 инфекции. При носительстве генотипа -82G/G гена MMP12 фиксируется снижение концентрации MMP-12 в сыворотке крови.*Ключевые слова:* внебольничная пневмония, COVID-19, призывной возраст, полиморфизм, гены, металлопротеиназа (MMP)

Zagalaev B.T., Miromanova N.A., Miromanov A.M.

ROLE OF METALLOPROTEINASE-12-82A>G GENE SNP IN THE PATHOGENESIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CONTRACTION-AGE PATIENTS*Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000**The purpose of the study is to establish the significance of the MMP12-82A>G gene SNP in the pathogenesis of community-acquired pneumonia in patients of military age.**Materials and methods.* A survey of 160 unrelated patients of military age (18-20 years) living in the Trans-Baikal Territory was carried out. The first group (n=80) - patients with COVID-19 infection complicated by mild pneumonia (n=40) and severe pneumonia (n=40). Group 2 – clinical comparison (n=80) – patients with acute respiratory infection (ARI) of non-influenza etiology, complicated by mild pneumonia (n=40) and severe

pneumonia (n=40). The control group consisted of 86 practically healthy men of the same age. Exclusion criteria: presence of family ties; patients with acute and/or chronic concomitant pathology. Research methods: clinical; laboratory (immunological - determination of metalloproteinase-12; genetic - polymorphism of the MMP12-82A>G gene); instrumental (computed tomography). The studies were carried out upon admission to the hospital. Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (IBM, USA).

Results. A predominance of the -82A- allele of the MMP12-82(A>G) gene was recorded in the group with ARI and -82A/G genotype in patients with community-acquired pneumonia against the background of COVID-19 infection, while in severe cases a predominance of the -82A- allele and - was noted 82A/A genotype. An increase in the concentration of MMP-12 in the main group was found to be 3.6 times compared to the same value in the control group and 1.7 times compared to the group of community-acquired pneumonia against the background of ARI. Studying the effect of SNP MMP12-82A>G on the expression of MMP-12, a tendency was noted for its content to decrease in carriers of the -82G/G genotype.

Conclusion. The -82A- allele and the -82A/A genotype of the MMP12 gene are associated with a severe course of community-acquired pneumonia (COVID-19, ARI) in patients of military age, while carriage of the -82G-allele and -82G/G genotype can be considered as a protective effect of a favorable course pathological process in the lungs. In patients of military age with community-acquired pneumonia, an increase in the concentration of MMP-12 is recorded, with the highest values in the group with severe pneumonia due to COVID-19 infection. When carrying the -82G/G genotype of the MMP12 gene, a decrease in the concentration of MMP-12 in the blood serum is recorded.

Keywords: community-acquired pneumonia, COVID-19, conscription age, polymorphism, genes, metalloproteinase (MMP)

Актуальность проблемы внебольничных пневмоний на современном этапе гражданской и военной медицины определяется высоким уровнем заболеваемости среди пациентов призывного возраста, тяжестью клинического течения, длительной утратой трудоспособности, склонностью к эпидемическому распространению и увеличивающимися летальными исходами на фоне эпидемий [1].

Военный призыв является мощным стрессорным фактором, который может приводить к развитию синдрома хронического адаптационного перенапряжения и, как следствие, к дисбалансу различных систем организма, в том числе иммунной системы, системы ПОЛ-антиоксиданты и пр. [2].

Доказано, что важная роль в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы принадлежит различным протеазам, в том числе матриксным металлопротеиназам (MMPs). MMPs представляют собой семейство протеиназ, которые участвуют в деградации белков экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ). Они ответственны не только за деградацию ЕСМ, но и за выделение белков клеточной мембраны. Кроме того, они способны перерабатывать и расщеплять различные биоактивные медиаторы, такие как факторы роста, цитокины и хемокины. MMP-12 (макрофагальная эластаза) представляет собой секретлируемый профермент с массой 54 кДа, известный в основном по эластолитической активности активной формы. Доказана роль MMP-12 в остром аллергенчувствительном провоспалительном и хроническом ремоделировании дыхательных путей в легких. Кроме того, показано, что многие типы клеток, которые участвуют в патогенезе патологии бронхолегочной системы, секретируют различные типы MMPs, включая MMP-12, которые продуцируются в основном макрофагами [3]. Роль промоторного полиморфизма MMP12-82A>G (rs2276109), отвечающего за инициацию MMP-12 изучена при многих заболеваниях бронхолегочной системы, однако влияние данного SNP на патогенез осложненного течения вирусных заболеваний, в том числе и на фоне COVID-19 инфекции, недостаточно отображено в группе пациентов призывного возраста.

Цель исследования – установить значение SNP гена MMP12-82(A>G) в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста.

Материалы и методы. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки) и «Правилами клинической практики в

Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследования проводились в период с 2020 по 2023 гг. в НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, клинико-диагностической лаборатории и инфекционном отделении ВГУЗ «321 Окружной военный клинический госпиталь» (г. Чита).

Проведено клиническое обследование 160 неродственных пациентов русской национальности в возрасте 18-20 лет с внебольничными пневмониями. Первая группа представлена 80 пациентами призывного возраста с COVID-19-инфекцией, осложненной нетяжелой пневмонией ($n=40$) и тяжелой пневмонией ($n=40$). Вторая группа – клинического сравнения ($n=80$) – пациенты призывного возраста с острой респираторной инфекцией (ОРИ) негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией ($n=40$) и тяжелой пневмонией ($n=40$). Контрольную группу составили 86 практически здоровых мужчин призывного возраста, сопоставимые по месту проживания и национальности.

Критерии исключения: наличие родственных связей; пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие противовирусную, антибактериальную, дезагрегационную и антикоагуляционную терапию перед госпитализацией.

Формирование групп пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Клинические группы больных с внебольничными пневмониями были сопоставимы по полу, возрасту, классификационным, диагностическим характеристикам и проводимому лечению [4].

Этиологическую расшифровку возбудителей внебольничных пневмоний осуществляли с помощью ПЦР назофарингиальных мазков и мокроты для обнаружения РНК/ДНК вирусов, бактерий, атипичных патогенов [2]. Генетические исследования для определения мутации *MMP12-82(A>G)* осуществляли, используя набор праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Концентрацию MMP-12 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ELISA Cloud-Clone Corp. (США).

Клинические, лабораторные и инструментальные (компьютерная томография) исследования выполняли при поступлении пациентов в стационар. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки производилась всем пациентам при поступлении в стационар. В последующем, с целью динамического наблюдения за течением инфекционного процесса, исследование выполнялось с интервалом в 10 дней. Протокол КТ формировался по стандартным правилам, принятым при описании данных, а также с применением стандартизованных экспресс-форм протоколов [5]. В условиях большого потока пациентов, для быстрой оценки изменений в легких после проведения КТ, использовалась «эмпирическая» визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением [6]: 1. Отсутствие характерных проявлений (КТ-0). 2. Минимальный объем/распространенность <25% объема легких (КТ-1). 3. Средний объем/распространенность 25–50% объема легких (КТ-2). 4. Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких (КТ-3). 5. Субтотальный объем/распространенность >75% объема легких (КТ-4).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p) [7].

Результаты исследования и их обсуждение. При клиническом наблюдении за пациентами зарегистрировано, что все они выписаны из стационара с полным разрешением как клинических проявлений, так и изменений в легких при контрольных КТ. Применение «эмпирической» визуальной

шкалы обоснованно, так как адаптированная шкала валидирована путем доказательства наличия статистически значимой тенденции направленного изменения доли умерших пациентов среди различных категорий КТ0-КТ4 [8]. Данные визуализации интерпретировались только в контексте клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных показателей, так как доказано, что КТ играет важную, но не определяющую роль в оценке тяжести течения заболевания и прогнозе его развития. Эти ограничения связаны в том числе с отсутствием характеристик поражения легочной ткани («матовое» стекло и/или консолидация) и других проявлений патологии (плевральный выпот, отек легких и др.). Поэтому объем поражения легких при КТ может не иметь прямой корреляции с клинической тяжестью заболевания [5].

При определении носительства аллелей и генотипов гена *MMP12-82(A>G)* зафиксировано преобладание -82A- аллели в группе с ОРИ и -82A/G генотипа у пациентов с внебольничными пневмониями на фоне COVID-19 инфекции (табл. 1).

Таблица 1.

Частота аллельных вариантов гена *MMP12-82(A>G)* и его генотипов среди группы контроля и групп пациентов с внебольничными пневмониями ($\chi_1^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Аллель А OR [95% CI]	Аллель G OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]	Генотип AG OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,698	0,302	0,628	0,14	0,232
COVID-19 (n=80)	0,775 1,5 [0,9-2,5]	0,225 0,7 [0,4-1,1]	0,625 1,0 [0,5-1,9]	0,3 2,6 [1,2-5,7]	0,075 0,3 [0,1-0,7]
χ^2	2,54		11,49		
p	0,11		0,003		
ОРИ (n=80)	0,813 1,9 [1,1-3,1]	0,187 0,5 [0,3-0,9]	0,725 1,6 [0,8-3,0]	0,175 1,3 [0,6-3,0]	0,1 0,4 [0,2-0,9]
χ^2	5,88		5,23		
p	0,02		0,07		

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$.

Рассматривая частоту распространенности SNP *MMP12-82(A>G)* у пациентов в зависимости от тяжести течения внебольничных пневмоний, мы зарегистрировали превалирование -82A- аллели и -82A/A генотипа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 как с группой контроля, так и с нетяжелым течением пневмонии, где отмечено более частое носительство генотипа -82A/G (табл. 2).

Таблица 2.

Частота SNP *MMP12-82(A>G)* у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией ($\chi_1^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Аллель А OR [95% CI]	Аллель G OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]	Генотип AG OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,698	0,302	0,628	0,14	0,232
COVID-19, нетяжелая пневмония (n=40), χ^2	0,65 0,8 [0,5-1,4]	0,35 1,2 [0,7-2,2]	0,45 0,5 [0,2-1,0]	0,4 4,1 [1,7-9,9]	0,15 0,6 [0,2-1,6]
p	0,57 0,45		10,75 0,005		
COVID-19, тяжелая пневмония (n=40), χ^2	0,9 3,9 [1,8-8,7]	0,1 0,3 [0,1-0,6]	0,8 2,4 [1,0-5,8]	0,2 1,5 [0,6-4,1]	0 0,04 [0,0-0,7]
p	12,32 0,001		11,12 0,004		
p ₁	0,002		0,001		

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии при $p \leq 0,05$.

У пациентов с нетяжелым течением внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ также преобладало носительство -82A- аллели и -82A/A генотипа в сравнении с группой контроля, тогда как у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии отсутствовала значимость различий с контролем в части носительства аллелей и регистрировалось преобладание носительства -82A/G генотипа (табл. 3).

Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов, в частности, в работах Т. Тасева с соавт. (2017–2018) показана прогностическая роль промоторного полиморфизма MMP12-82A>G (rs2276109) в развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в популяции Болгарии. Отмечено, что генотипы, содержащие по крайней мере один вариант аллеля G, встречались чаще в контрольной группе, чем у пациентов, что определяло снижение риска вышеуказанных заболеваний в 3,0 и 3,6 раза, соответственно. Таким образом, носительство генотипов, содержащих по крайней мере одну копию минорного аллеля G rs2276109, может иметь протективный эффект к развитию патологии бронхолегочной системы [3, 9].

Таблица 3.

Частота SNP MMP12-82(A>G) у пациентов призывного возраста с ОРВИ, осложненной нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Аллель A OR [95% CI]	Аллель G OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]	Генотип AG OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,698	0,302	0,628	0,14	0,232
ОРВИ, нетяжелая пневмония (n=40), χ^2 p	0,875 3,0 [1,5-6,4]	0,125 0,3 [0,2-0,7]	0,85 3,4 [1,3-8,9]	0,05 0,3 [0,1-1,5]	0,1 0,4 [0,1-1,2]
	9,26		6,42		
	0,002		0,04		
ОРВИ, тяжелая пневмония (n=40), χ^2 p p ₁	0,75 1,3 [0,7-2,4]	0,25 0,8 [0,4-1,4]	0,6 0,9 [0,4-1,9]	0,3 2,6 [1,1-6,6]	0,1 0,4 [0,1-1,2]
	0,73		6,24		
	0,39		0,04		
	0,04		0,01		

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии при $p \leq 0,05$.

Следующим этапом в нашей работе мы определили уровень MMP-12 в сыворотке крови. Зафиксировано увеличение MMP-12 в основной группе в 3,6 раза по сопоставлению с аналогичным значением группы контроля и в 1,7 раза по сравнению с группой внебольничных пневмоний на фоне ОРВИ (табл. 4).

Таблица 4.

Содержание MMP-12 у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями и практически здоровых лиц, Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	COVID-19 (n=80)	ОРВИ (n=80)
MMP12 (нг/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,58 [0,21; 0,94] H=310, p<0,001	0,35 [0,14; 0,54] H=842, p ₁ <0,001 H=1008, p<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; p₁ – статистическая значимость различий с группой COVID-19 при $p \leq 0,05$.

Рассматривая содержание MMP-12 у пациентов с внебольничными пневмониями в зависимости от тяжести течения, мы отметили его увеличение в группах с тяжелой пневмонией независимо от фона (табл. 5, 6).

Содержание MMP-12 у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии на фоне COVID-19 инфекции, Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	COVID-19 с нетяжелой пневмонией (n=40)	COVID-19 с тяжелой пневмонией (n=40)
MMP12 (нг/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,44 [0,21; 0,64] H=266, p<0,001	0,75 [0,52; 0,94] H=44, p<0,001 H=94, p ₁ <0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем при p≤0,05; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии при p≤0,05.

Содержание MMP-12 у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии на фоне ОРИ негриппозной этиологии Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	ОРИ с нетяжелой пневмонией (n=40)	ОРИ с тяжелой пневмонией (n=40)
MMP12 (нг/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,29 [0,17; 0,38] H=649, p<0,001	0,41 [0,14; 0,54] H=359, p<0,001 H=254, p ₁ <0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем при p≤0,05; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии при p≤0,05.

Кроме того, зафиксировано, что у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 инфекции выявляется более высокое значение MMP-12 (в 1,8 раза), по сопоставлению с тяжелой пневмонией на фоне ОРИ негриппозной этиологии (H=8, p<0,001), (табл. 6).

Данный факт переключается с рядом исследований, установивших значимое увеличение уровня MMP-12 при тяжелом течении бронхиальной астмы и ХОБЛ [10, 11].

Эластические волокна являются одними из основных компонентов ECM легочной паренхимы и дыхательных путей. Показано, что при астме с летальным исходом эластические волокна повреждаются в крупных дыхательных путях и содержание эластических волокон снижается на субэпителиальном и альвеолярном уровнях прикрепления. Отмечена положительная корреляция между эластическими волокнами и повышенной экспрессией MMP-12 в гладкомышечных клетках дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, включая случаи со смертельным исходом. Кроме того, фрагменты деградации эластина, в частности фрагмент повторяющейся последовательности, генерируемый MMP-12, действуют как хемоаттрактант для моноцитов и фибробластов *in vitro*, а также зафиксирован аутоиммунный ответ на фрагменты эластина. Наблюдались взаимодействия между эластазой нейтрофилов (NE) и протеолитическими системами MMP-12, каждая из которых усиливает разрушающую способность другой: MMP-12 может разрушать ингибитор сериновой протеазы, а α1-антитрипсин и NE могут разрушать тканевой ингибитор MMP, а именно TIMP-1, что приводит к протеолитической активации про-MMP-12 [3].

При изучении влияния SNP *MMP12-82A>G* на продукцию MMP-12 отмечена тенденция уменьшения ее содержания в сыворотке крови при носительстве генотипа -82G/G (табл. 7).

Содержание в крови MMP-12 у пациентов с внебольничными пневмониями и практически здоровых лиц в зависимости от генотипа полиморфизма гена MMP12-82A>G, пг/мл (Ме [P25-P75])

	Генотип A/A	Генотип A/G	Генотип G/G
Контроль (n=86)	0,19 [0,14; 0,29] (n=54)	0,15 [0,13; 0,21] (n=12) p=0,706	0,13 [0,1; 0,16] (n=20) p=0,02 p ₁ =0,168
COVID-19 (n=80)	0,72 [0,62; 0,81] (n=50)	0,42 [0,36; 0,52] (n=24) p=0,0001	0,27 [0,23; 0,29] (n=6) p=0,0001 p ₁ =0,0001
ОРИ (n=80)	0,35 [0,28; 0,4] (n=58)	0,38 [0,27; 0,46] (n=14) p=0,716	0,2 [0,16; 0,27] (n=8) p=0,0001 p ₁ =0,007

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом A/A при p≤0,05; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом A/G при p≤0,05.

Экспрессия гена MMP регулируется многочисленными стимулирующими и подавляющими факторами, которые влияют на множество сигнальных путей. В частности, активатор транскрипционного фактора-1 (AP-1) играет ведущую роль в регуляции нескольких MMPs, включая MMP-12. На базальный и индуцируемый уровни экспрессии гена MMP также могут влиять генетические вариации, которые, в свою очередь, оказывают воздействие на развитие и/или прогрессирование заболевания. Установлено, что один из SNP, определенный в промоторной области MMP-12, переход A>G в позиции -82 (MMP12-82A>G), влияет на активность промотора, поскольку аллель A был связан с более высокой аффинностью связывания с AP-1 в исследованиях *in vitro*. Таким образом, этот аллель привел к примерно в 1,2 раза более высокой промоторной активности по сравнению с менее распространенным аллелем G [3, 12, 13].

Также показано, что использованием мышей с дефицитом металлоэластазы (MMP-12-/-) продемонстрировали, что рекрутирование макрофагов в легких и эмфизема, вызванные длительным воздействием сигаретного дыма, были связаны с MMP-12. MMP-12-/- у мышей развивается менее тяжелое острое повреждение легких по сравнению с их аналогами дикого типа (MMP-12+/+), экспрессирующими нормальный уровень металлоэластазы. В той же группе исследователи сообщают о снижении уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, MIP-1α, MCP-1, TARC и IL-5), которые важны для привлечения воспалительных клеток в легкие [3].

Кроме того выявлено, что экспрессия MMP-12 может модулироваться множеством факторов. Помимо более высокой аффинности к связыванию более распространенного аллеля A полиморфизма промотора MMP12-82A>G, было показано, что несколько цитокинов и факторов роста, участвующих в патогенезе астмы (интерлейкины, интерфероны, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор (TGF-β), фактор некроза опухоли (TNF-α), индуцируют связывание AP-1 с промоторами гена MMP и стимулируют экспрессию ферментов MMP. Обнаружено, что MMP-12 активирует MMP-2 и MMP-3 и расщепляет эластин, фибронектин, витронектин, гепаринсульфат и компоненты базальной мембраны, такие как коллаген IV типа и ламинин, что способствует проникновению макрофагов в поврежденную ткань [14].

Таким образом, MMPs представляют собой многофункциональные протеазы, которые протеолизуют компоненты ЕСМ с последующим высвобождением биоактивных фрагментов и белков, участвуют в удалении мембран, играют важную роль в процессинге хемокинов и изменяют статус активности других протеаз. В настоящее время новые протеомные методы начинают давать всестороннее представление о деградации субстрата MMPs. Поскольку MMPs имеют много общих субстратов *in vitro*, наиболее

вероятно, что генетическая избыточность также существует *in vivo*. Тот факт, что мутанты с двойным нокаутом MMPs демонстрируют тяжелые фенотипы, подтверждает это предположение. MMPs интегрированы в сеть разнонаправленных коммуникаций внутри тканей и клеток как важные регуляторы клеточной пролиферации и дифференцировки, тканевого гомеостаза, иммунного ответа и ряда других процессов. Поскольку неконтролируемая активность MMPs может легко стать деструктивной и привести к нарушению гомеостаза, необходимо осуществлять их регулирование на разных уровнях посредством эпигенетического, транскрипционного и посттранскрипционного контроля экспрессии генов, активации их проферментов и ингибирования их активности, что требует дальнейшего всестороннего изучения.

Заключение. Аллель -82A- и генотип -82A/A гена *MMP12* ассоциируется с тяжелым течением внебольничных пневмоний (COVID-19, ОРВИ) у пациентов призывного возраста, тогда как носительство -82G- аллели и -82G/G генотипа можно рассматривать как протективный эффект благоприятного течения патологического процесса в легких. У пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями регистрируется повышение концентрации MMP-12 с наибольшими значениями в группе с тяжелыми пневмониями при COVID-19 инфекции. При носительстве генотипа -82G/G гена *MMP12* фиксируется снижение концентрации MMP-12 в сыворотке крови.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Загалаев Б.Т. – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

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

Мироманов А.М. – 20% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М., Жоголев К.Д., Кузин А.А., Рубова С.Р. и др. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин. Журнал инфектологии. 2019. 11 (2). 116-123. doi: 0.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123.
2. Салухов В.В., Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Чумак Б.А., Николаев А.В. [и др.]. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. 69 (1). 45-52. doi: 10.17816/brmma25966.
3. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12-82 A>G promoter polymorphism in bronchial asthma in a population of central Bulgaria. Lab Med. 2018. 49 (3). 211-218. doi: 10.1093/labmed/lmx085.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Внебольничная пневмония у взрослых. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1 (дата обращения: 15.02.2024).
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 15.02.2024).
6. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., [Kunishima N.](#), [Watanabe S.](#), [Suzuki Y.](#) [et al.]. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19). Radiology. Cardiothoracic imaging. 2020. 2 (2). e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110.
7. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 1. 151-163. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god> (дата обращения: 15.02.2024).

8. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации. Москва: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы. 2021. 108.
9. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12-82A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch Physiol Biochem.* 2017. 123 (5). 371-376. doi: 10.1080/13813455.2017.1347690.
10. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021. 27 (1). 54–60. doi: 10.1097/MCP.0000000000000743.
11. Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A. [et al.]. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel).* 2021. 11 (5). 414. doi: 10.3390/life11050414.
12. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M. [et al.]. The role of MMP-12 gene polymorphism -82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2019. 20 (1). 19. doi: 10.1186/s12881-019-0751-9.
13. Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Прозоровская Ю.И., Почешхова Э.А. Полиморфизм rs652438 гена MMP12 и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2022. 29 (3). 62–75. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75.
14. Chang J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 2016. 17 (8). 1323. doi: 10.3390/ijms17081323.

References:

1. Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Zhogolev K.D., Kuzin A.A., Rubova S.R., Gorenchuk A.N., Mikheeva E.A. Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines. *Journal Infectology.* 2019. 1 (2). 116-123. doi: 0.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123. in Russian.
2. Saluhov V.V., Haritonov M.A., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chumak B.A., Nikolaev A.V. [et al.]. Modern Aspects of Etiological Diagnostics, Clinical Picture and Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia in Soldiers. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020. 22 (1). 45-52. doi: 10.17816/brmma25966. in Russian.
3. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12-82 A>G promoter polymorphism in bronchial asthma in a population of central Bulgaria. *Lab Med.* 2018. 49 (3). 211-218. doi: 10.1093/labmed/lmx085.
4. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Community-acquired pneumonia in adults. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1 (access date: 02/10/2024). in Russian.
5. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (10/26/2023). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (access date: 02/10/2024). in Russian.
6. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., Kunishima N., Watanabe S., Suzuki Y. [et al.]. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiology. Cardiothoracic imaging.* 2020. 2 (2). e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110.
7. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package // *Transbaikal Medical Bulletin.* 2020. no. 1. P. 151-163. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god> (access date: 02/07/2024). in Russian.

8. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: guidelines. Moscow: Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health. 2021. 108. in Russian.
9. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12-82A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch Physiol Biochem.* 2017. 123 (5). 371-376. doi: 10.1080/13813455.2017.1347690.
10. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021. 27 (1). 54–60. doi: 10.1097/MCP.0000000000000743.
11. Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A. [et al.]. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel).* 2021. 11 (5). 414. doi: 10.3390/life11050414.
12. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M. [et al.]. The role of MMP-12 gene polymorphism - 82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2019. 20 (1). 19. doi: 10.1186/s12881-019-0751-9.
13. Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Prozorovskaya Yu.I., Pocheshkhova E.A. Polymorphism rs652438 of gene mmp12 and oxidative DNA damage in bronchial asthma: An experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2022. 29 (3). 62–75. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75. in Russian.
14. Chang J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 2016. 17 (8). 1323. doi: 10.3390/ijms17081323.

¹ Караченова А.М., ¹ Романова Е.Н., ² Караченов Р.А.**СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;*² *ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», 672000, г. Чита, ул. Ленина, 8*

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием MMP-9 и полиморфизмом гена MMP-9 (A8202G) с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования 200 человек через 1 месяц после перенесенного COVID-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года. Пациенты разделены на группы по 50 человек в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), 2-я группа (КТ-2), 3-я группа (КТ-3), 4-я группа (КТ-4). В структуре фоновой патологии были зарегистрированы следующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), хроническая болезнь почек (ХБП), ХОБЛ и бронхиальная астма. В группу контроля вошли 56 человек относительно здоровых лиц, не болевших коронавирусной инфекцией, медианна по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. В сыворотке крови исследовали содержание MMP-9. Также было проведено молекулярно-генетическое исследование гена MMP-9 (A8202G).

Результаты. В результате проведенной работы было выявлено меньшее содержание MMP-9 в группе контроля, по сравнению с исследуемыми группами. А также выявлено более высокое содержание матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с более тяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-4), в сравнении с менее тяжелыми пациентами (КТ-1).

Заключение. Таким образом, учитывая полученные данные у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции с COVID-19-ассоциированным поражением легких, можно предположить, что повышенная концентрация MMP-9 является как одним из факторов, способствующих как поражению легких на фоне инфекции, так и фактором тяжелого течения данного осложнения.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, MMP-9, полиморфизм гена MMP-9 (A8202G), цитокиновый шторм

¹ Karachenova A.M., ¹ Romanova E.N., ² Karachenov R.A.**BLOOD CONTENT OF MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED LUNG DISEASE**¹ *Chita State Medical Academy, 39a Gorky Str., Chita, Russia, 672000;*² *City Clinical hospital No 1, 8 Lenin Str., Chita, Russia, 672000*

The aim of the research. To identify the relationship between the serum content of MMP-9 and the polymorphism of the MMP-9 gene (A8202G) with the severity of the course of COVID-19-associated lung damage.

Materials and methods. The paper presents the results of a survey of 200 people 1 month after suffering COVID-associated lung damage in the period from June 01 to October 31, 2020. The patients were divided into groups of 50 people depending on the degree of lung damage according to the results of computed tomography: 1st group (CT-1), 2nd group (CT-2), 3rd group (CT-3), 4th group (CT-4). The following diseases were registered in the structure of background pathology: arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), obesity, type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), chronic kidney disease (CKD), COPD and bronchial asthma. The control group included 56 relatively healthy individuals who did not suffer from coronavirus infection, the median age was 55.0 [51.1; 55.0]. All groups were comparable in age and gender. The content of MMP-9 in the blood serum was studied. A molecular genetic study of the MMP-9 (A8202G) gene was also conducted.

Results. As a result of the work, a lower content of MMP-9 was revealed in the control group compared to the study groups. A higher level of matrix metalloproteinase 9 was also revealed in patients with more severe COVID-19-associated lung damage (CT-4), compared to less severe patients (CT-1).

Conclusion. Thus, taking into account the data obtained in patients after coronavirus infection with COVID-19-associated lung damage, it can be assumed that an increased concentration of MMP-9 is one of the factors contributing to both lung damage against the background of infection and a factor in the severe course of this complication.

Keywords. COVID-19-associated lung damage, MMP-9, polymorphism of the MMP-9 gene (A8202G), cytokine storm

Коронавирусы – это покрытые оболочкой РНК-содержащие вирусы, которые вызывают заболевания органов дыхания различной степени тяжести. Три подвида коронавируса являются причиной наиболее тяжелых респираторных инфекций, а именно SARS-CoV, идентифицированный в 2003 г. в качестве причины вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС); коронавирус MERS-CoV, выделенный в 2012 г. в качестве возбудителя ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, или MERS); SARS-CoV-2, новый коронавирус, зарегистрированный в конце 2019 г. в городе Ухань.

Самым распространенным осложнением COVID-19 инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией) с возможным развитием дыхательной недостаточности различной степени тяжести, также возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), развитие гиперкоагуляционного синдрома с тромбозами и тромбоэмболиями [1]. В частности, ОРДС является одной из ведущих причин смертности у пациентов с COVID-19 инфекцией и вызывается в основном повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-17 (IL-17) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) играют одну из важнейших ролей в повреждении легких у пациентов с ОРДС. Цитокиновый шторм определяется как острое перепроизводство и неконтролируемое высвобождение провоспалительных маркеров, как локально, так и системно [2]. На фоне системного воспаления в организме пациента происходит развитие процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации [3].

Металлопротеиназы (ММР) представляют собой семейство, включающее до 26 гомологичных эндопептидаз, которые в совокупности могут разрушать все белковые компоненты внеклеточного матрикса [4]. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: злокачественном росте, артритах и сердечно-сосудистых заболеваниях [5-9]. Количество вновь синтезируемых ММР регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММР контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, α 2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИПМ). По специфичности ММР можно разделить на коллагеназы (ММР-1, -8 и -13), желатиназы (ММР-2 и -9) и стромелизины (ММР-3 и -10) [5]. Они продуцируются рядом стромальных клеток и двумя основными воспалительными клетками: нейтрофилами и альвеолярными макрофагами [10, 11], которые, как было установлено, участвуют в развитии бронхолегочной патологии, в частности – ХОБЛ. Ряд исследований показал, что уровень ММР, особенно ММР-9, повышен в жидкости из бронхиально-альвеолярного лаважа у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля [12–14], а высокие уровни ММР-9 были обнаружены в мокроте у пациентов с хроническим бронхитом и коррелировали со снижением функции легких [15–17].

В работе Миромановой Н.А. установлено, что у детей со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа А/Н1N1 превышение показателей ММР-2, ММР-9 и ММРТИ обуславливает течение физиологических процессов, приводящих к инактивации патогена. Однако выявленные при данных формах нарушения физиологического соотношения исследуемых металлопротеаз к их ингибитору могут объяснить, с одной стороны, интенсивность воспалительной реакции, характерной для более тяжелых форм гриппа, а с другой стороны, уже на этой стадии патологического процесса может стать значимым фактором риска

развития фиброза легочной ткани [18].

Также рядом отечественных ученых было установлено, что MMP-9 играет важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких. Содержание этого фермента повышено в альвеолярных макрофагах курящих и лиц, страдающих ХОБЛ. Участие MMP-9 осуществляется, по видимому, благодаря притоку нейтрофилов в ответ на действие липополисахаридов. Активность фермента в значительной степени определяет трансформирующий фактор роста β . Этот фактор роста необходим для нормального восстановления ткани при повреждении, однако в условиях его избытка развивается фиброз, особенно при повышении активности MMP-9 [5]. За последние десятилетия получено достаточно сведений о том, что MMP являются важнейшими участниками патогенеза фиброза легких. Механизмы развития фиброза представляют собой хроническое нарушение баланса между депонированием и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), реализуемого в основном с участием MMP [19].

Однако участие MMP не ограничивается только их ролью модуляторов ЭЦМ, но и определяет поведение клеток. Важно отметить, что некоторые MMP способствуют фиброзу, в то время как другие играют защитную роль. Примечательно, что MMP могут оказывать полезные и вредные эффекты, и в последние годы стало ясно, что некоторые отдельные MMP, такие как MMP-7, способствуют прогрессированию и неблагоприятному исходу идиопатического легочного фиброза, в то время как другие, такие как MMP-19, по-видимому, являются защитными. Необходимы дальнейшие исследования для расширения знаний о роли различных MMP в различных патологических процессах [20, 21].

Учитывая длительность развития процесса фиброза легких на фоне COVID-19 инфекции, в настоящее время представляет большой интерес изучение отдаленных последствий. В связи с этим нами проводилось исследование содержания концентрации MMP-9 через один месяц после выписки пациентов с различной тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких из моностационаров.

В настоящее время исследования полиморфизма гена MMP-9, которые могли бы оказывать влияние на концентрацию и активность данной MMP у пациентов с бронхолегочной патологией, немногочисленны. Так, Цветкова О.А. и соавт. установили, что полиморфизм C-1562T гена MMP-9 влияет на тяжесть развития ХОБЛ [22]. Лебедева А.А. и соавт. выявили, что среди детей, страдающих бронхиальной астмой, наиболее часто регистрируется гетерозиготный вариант полиморфного локуса -8202A>G гена MMP-9 [23]. В связи с этим актуальным является исследование полиморфизмов гена MMP-9 и их влияния на концентрацию MMP у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Цель: выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием MMP-9 и полиморфизмом гена MMP-9 (A8202G) с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Пациенты были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8] года; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0] лет; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0] года; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4] лет.

В исследование включались пациенты, у которых диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Corona Virus 2) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Критериями исключения являлись: лимфо-, миелопролиферативные заболевания, системные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация, беременность.

В группу контроля включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0] лет. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Содержание MMP-9 в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа после сбора образцов сыворотки у всех участников исследования. Определение содержания уровня MMP-9 сыворотки крови выполняли коммерческими наборами на иммунохимическом анализаторе «Access

2» («Beckmancoulter», США). Молекулярно-генетическое исследование гена MMP-9 (A8202G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами (LEGENDplex™). Выделение ДНК осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (PCR-RT) и ПЦР с электрофоретической детекцией результатов («ДНК-Технология»).

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Перед проведением комплекса исследований было получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков при численности исследуемых групп более 50 человек оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения количественных признаков трех независимых групп использовали Критерий Краскелла-Уоллеса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для попарного сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. При малых выборках предпочтение отдавали определению критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Распределение частот генотипов рецептора гена MMP-9 (A8202G) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга [24].

Результаты и их обсуждение. Осложненное течение коронавирусной инфекции у многих больных было обусловлено различной фоновой патологией. У пациентов, вошедших в наше исследование, наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (АГ) у 32% (n=64) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 20% (n=40); алиментарно-конституциональное ожирение (АКО) у 28% (n=56) пациентов; сахарный диабет (СД) 2 типа – 12,5% (n=25); хроническая болезнь почек (ХБП) у 21% (n=42); ХОБЛ: у 15,5% (n=31); бронхиальная астма (БА) у 5% (n=10) пациентов (таблица 1).

Таблица 1.

Структура фоновой патологии у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

Фоновая патология	Исследуемые группы				Тестовая статистика Пирсона	Попарное сравнение исследуемых групп
	Группа 1 (КТ-1) n=50	Группа 2 (КТ-2) n=50	Группа 3 (КТ-3) n=50	Группа 4 (КТ-4) n=50		
АГ	22% (11/50)	16% (8/50)	42% (21/50)	48% (24/50)	$\chi^2=16,36$ $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=0,26$ $p_{1-2}=0,61$ $\chi^2_{1-3}=4,59$ $p_{1-3}=0,03$ $\chi^2_{1-4}=7,43$ $p_{1-4}=0,01$ $\chi^2_{2-3}=8,21$ $p_{2-3}=0,01$ $\chi^2_{2-4}=11,77$ $p_{2-4}<0,001$ $\chi^2_{3-4}=0,36$ $p_{3-4}=0,55$

ИБС	8% (4/50)	6% (3/50)	38% (19/50)	28% (14/50)	$\chi^2=22,75$ $p<0,001$	$F_{1-2}=0,72$ $p_{1-2}>0,05$ $\chi^2_{1-3}=12,71$ $p_{1-3}<0,001$ $\chi^2_{1-4}=5,48$ $p_{1-4}=0,02$ $\chi^2_{2-3}=14,92$ $p_{2-3}<0,001$ $\chi^2_{2-4}=7,09$ $p_{2-4}=0,01$ $\chi^2_{3-4}=1,13$ $p_{3-4}=0,29$
АКО	8% (4/50)	20% (10/50)	26% (13/50)	58% (29/50)	$\chi^2=33,93$ $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=2,08$ $p_{1-2}=0,15$ $\chi^2_{1-3}=4,54$ $p_{1-3}=0,03$ $\chi^2_{1-4}=28,27$ $p_{1-4}<0,001$ $\chi^2_{2-3}=0,51$ $p_{2-3}=0,48$ $\chi^2_{2-4}=15,17$ $p_{2-4}<0,001$ $\chi^2_{3-4}=10,51$ $p_{3-4}=0,002$
СД 2 типа	0,50% (1/50)	6% (3/50)	20% (10/50)	22% (11/50)	$\chi^2=13,67$ $p=0,004$	$F_{1-2}=0,62$ $p_{1-2}>0,05$ $\chi^2_{1-3}=6,54$ $p_{1-3}=0,01$ $\chi^2_{1-4}=7,67$ $p_{1-4}=0,01$ $\chi^2_{2-3}=3,18$ $p_{2-3}=0,08$ $\chi^2_{2-4}=4,07$ $p_{2-4}=0,04$ $\chi^2_{3-4}=0,06$ $p_{3-4}=0,81$
ХБП	6% (3/50)	12% (6/50)	26% (13/50)	40% (20/50)	$\chi^2=20,86$ $p<0,001$	$F_{1-2}=0,32$ $p_{1-2}>0,05$ $\chi^2_{1-3}=6,03$ $p_{1-3}=0,02$ $\chi^2_{1-4}=16,32$ $p_{1-4}<0,001$ $\chi^2_{2-3}=2,34$ $p_{2-3}=0,13$ $\chi^2_{2-4}=10,19$ $p_{2-4}=0,002$ $\chi^2_{3-4}=2,22$ $p_{3-4}=0,14$

ХОБЛ	4% (2/50)	10% (5/50)	18% (9/50)	30% (15/50)	$\chi^2=14,47$ $p=0,003$	$F_{1,2}=0,27$ $p_{1,2}>0,05$ $\chi^2_{1,3}=3,68$ $p_{1,3}=0,07$ $\chi^2_{1,4}=10,21$ $p_{1,4}=0,002$ $\chi^2_{2,3}=0,75$ $p_{2,3}=0,39$ $\chi^2_{2,4}=6,25$ $p_{2,4}=0,01$ $\chi^2_{3,4}=1,97$ $p_{3,4}=0,16$
БА	2% (1/50)	2% (1/50)	4% (2/50)	12% (6/50)	$\chi^2=7,16$ $p=0,07$	$F_{1,2}=1,0$ $p_{1,2}>0,05$ $F_{1,3}=0,62$ $p_{1,3}>0,05$ $F_{1,4}=0,11$ $p_{1,4}>0,05$ $F_{2,3}=0,62$ $p_{2,3}>0,05$ $F_{2,4}=0,11$ $p_{2,4}>0,05$ $F_{3,4}=0,16$ $p_{3,4}>0,05$

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{1,2}$ – между 1 и 2 группами пациентов; $p_{1,3}$ – между 1 и 3 группами пациентов; $p_{1,4}$ – между 1 и 4 группами пациентов; $p_{2,3}$ – между 2 и 3 группами пациентов; $p_{2,4}$ – между 2 и 4 группами пациентов; $p_{3,4}$ – между 3 и 4 группами пациентов.

При этом доля пациентов с АГ, ИБС, АКО, СД 2 типа, ХБП, ХОБЛ, БА в группе пациентов с большим поражением легочной ткани (КТ-3 и КТ-4) была выше по сравнению с группой больных меньшей степени тяжести (КТ-1 и КТ-2) ($p<0,05$). Наибольшая разница выявлена между пациентами 1 (КТ-1) и 4 (КТ-4) группы по наличию СД, АКО и ХОБЛ ($p<0,01$) (таблица 1).

Исследование концентрации ММР-9 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких превышало показатели группы контроля: в 1 группе – в 1,1 [1,07; 1,25] раза ($p=0,02$), во 2 – в 1,1 [1,1; 1,3] раза ($p<0,001$), в 3 группе – в 1,2 [1,2; 1,5] раза ($p<0,001$) и в 4 – в 1,3 [1,4; 1,7] раза ($p<0,001$) (таблица 1). Также было выявлено более высокое содержание матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания КТ-4 – в 1,2 [1,2; 1,5] раза, соответственно, ($p<0,001$) по сравнению с группой КТ-1 (таблица 2).

Концентрация MMP-9 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация MMP-9 нг/мл Ме [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n=56	к	318,22 [307,69; 329,47]	H=40,12, df=4, p<0,001	U_{к-1}=615,0, p_{к-1}=0,02; U_{к-2}=473,5, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=488,5, p_{к-3}<0,001; U_{к-4}=230,5, p_{к-4}<0,001;	U ₁₋₂ =1121,0, p ₁₋₂ =0,37; U ₁₋₃ =994,0, p ₁₋₃ =0,08; U ₁₋₄ =654,5, p ₁₋₄ <0,001; U ₂₋₃ =1106,5, p ₂₋₃ =0,32;
Группа 1 (КТ-1), n=50	1	345,89 [351,37; 384,42]			
Группа 2 (КТ-2), n=50	2	359,84 [362,81; 387,74]			
Группа 3 (КТ-3), n=50	3	376,79 [408,56; 459,12]			
Группа 4 (КТ-4), n=50	4	428,77 [471,27; 532,99]			

Примечание: статистическая значимость различий между: p_{к-1} – группой контроля и 1 группой; p_{к-2} – группой контроля и 2 группой; p_{к-3} – группой контроля и 3 группой; p_{к-4} – группой контроля и 4 группой; p₁₋₂ – между 1 и 2 группами пациентов; p₁₋₃ – между 1 и 3 группами пациентов; p₁₋₄ – между 1 и 4 группами пациентов; p₂₋₃ – между 2 и 3 группами пациентов; p₂₋₄ – между 2 и 4 группами пациентов; p₃₋₄ – между 3 и 4 группами пациентов.

Изучение полиморфизма гена MMP-9 (A8202G) у пациентов с COVID-19 инфекцией не выявило взаимосвязь между преимущественным наследованием тех или иных вариантов и тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких (таблица 3).

Таблица 3.

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP-9 (A8202G) у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

Ген	Генотипы и аллели	Группа контроля n=56	Исследуемые группы		Тестовая статистика	Попарное сравнение исследуемых групп
			I группа (КТ-1, 2) n=74	II группа (КТ-3,4) n=82		
MMP-9 (A8202G)	G	43% (48/112)	53% (78/148)	52% (85/164)	$\chi^2=2,93$ df=2 p=0,232	$\chi^2_{к-1}=2,47$; p _{к-1} =0,12; $\chi^2_{к-2}=2,12$; p _{к-2} =0,14; $\chi^2_{1-2}=0,024$; p ₁₋₂ =0,88.
	A	57% (64/112)	47% (70/148)	48% (79/164)		
	G/G	19,60% (11/56)	34% (25/74)	34% (28/82)	$\chi^2=4,22$ df=4 p=0,38	$\chi^2_{к-1}=3,18$; p _{к-1} =0,08; $\chi^2_{к-2}=3,45$; p _{к-2} =0,06; $\chi^2_{1-2}=0,002$; p ₁₋₂ =0,96. $\chi^2_{к-1}=0,97$; p _{к-1} =0,33; $\chi^2_{к-2}=1,69$; p _{к-2} =0,19; $\chi^2_{1-2}=0,1$; p ₁₋₂ =0,75; $\chi^2_{к-1}=0,46$; p _{к-1} =0,49; $\chi^2_{к-2}=0,18$; p _{к-2} =0,67; $\chi^2_{1-2}=0,08$; p ₁₋₂ =0,77;
	A/G	46,40% (26/56)	38% (28/74)	35% (29/82)		
	A/A	34% (19/56)	28% (21/74)	31% (25/82)		

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{\kappa-1}$ – группой контроля и 1 группой; $p_{\kappa-2}$ – группой контроля и 2 группой; $p_{1,2}$ – между 1 и 2 группами пациентов.

При анализе содержания MMP-9 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от полиморфизма гена MMP-9 (A8202G) отличий не выявлено (таблица 4).

Таблица 4

Концентрация MMP-9 у носителей разных генетических полиморфизмов гена MMP-9 (A8202G)

Ген	Генотипы	Концентрация MMP-9, нг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика	
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни
				Сравнение исследуемых групп
MMP-9 (A8202G)	G/G n=53	387,34 [376,01;441,39]	H=0,26 df=2 p=0,87	$U_{1,2}=1509,5$ $p_{1,2}=0,9$
	A/G n=57	368,56 [385,43;484,99]		$U_{1,3}=1165,0$ $p_{1,3}=0,7$
	A/A n=46	366,08 [367,77; 452,53]		$U_{2,3}=1233,5$ $p_{2,3}=0,6$

Примечание: $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий между носителями G/G полиморфизма и A/G; $p_{1,3}$ – статистическая значимость различий между носителями G/G полиморфизма и A/A; $p_{2,3}$ – статистическая значимость различий между носителями A/G полиморфизма и A/A.

На сегодняшний день достоверно установлено, что матриксные металлопротеиназы оказываются вовлечены в развитие патологии легких. В частности, MMP-9 способствует поражению легких, связанному с хронической обструктивной болезнью, с бронхиальной астмой, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и идиопатическим легочным фиброзом [25, 26].

В настоящее время активно изучается роль матриксных металлопротеиназ при коронавирусной инфекции. Так, Осиповой О.А. с соавт. было установлено, что уровни MMP-7 и MMP-9 были гораздо выше в сыворотке крови пациентов с ожирением и СД при COVID-19 инфекции в сравнении с группой без этих сопутствующих состояний [25]. В исследовании Nasr El-Din et al. также выявлен повышенный уровень MMP-7 и MMP-9 у пациентов с коронавирусной инфекцией с наличием ожирения и СД, у которых развился ОРДС, по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [27]. Ueland et al. обнаружили, что уровень MMP-9, измеренный с помощью иммуноанализа, прямо пропорционален риску возникновения дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких [28]. Abers et al. в своем исследовании показали, что уровень MMP-9 значительно повышается у больных с тяжелым течением COVID-19 и связан с высокой смертностью у этих пациентов [29]. Nazra et al. установили, что экспрессия гена MMP-9 повышается у пациентов с COVID-19 инфекцией [30].

Полученные в нашем исследовании результаты изучения сывороточного содержания MMP-9 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких демонстрируют схожую картину – более высокие концентрации в сыворотке MMP-9 регистрировались у наиболее тяжелых пациентов, в том числе с фоновой патологией, такой как СД, АКО, ХОБЛ.

Необходимо дальнейшее изучение особенностей генетического статуса пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, поиск гаплотипов (включающий изучение полиморфизма генов цитокинов и др.) влияющих на тяжесть течения заболевания, в том числе развитие сепсиса.

Выводы. Таким образом, учитывая полученные данные при изучении больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких, можно предположить, что повышенная концентрация MMP-9 является одним из факторов, способствующих как поражению легких на фоне инфекции, так и фактором тяжелого течения данного осложнения. Гиперпродукция металлопротеаз, сохраняющаяся в

период реконвалесценции у изучаемых пациентов, может стать значимым фактором риска развития фиброза легочной ткани, что требует тщательного катамнестического наблюдения за данной категорией пациентов.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Караченова А.М., Романова Е.Н.

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

Написание текста – Караченова А.М., Караченов Р.А.

Редактирование – Романова Е.Н.

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

Долевое участие каждого автора:

Караченова А.М. – 40%; Романова Е.Н. – 40%; Караченов Р.А. – 20%.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Патоморфологические изменения в органах при COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2020. 10 (3). 587-590. doi: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patomorfologicheskie-izmeneniya-v-organah-pri-covid-19>.
2. Montazersaheb S., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Hejazi, M.S. et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. Virol J. 2022. 19 (92). doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
3. Комендантова Н.С., Кулаков Ю.В., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы и цитокиновый профиль у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией. БМЖ. 2013. 7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-i-tsitokinovyj-profil-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom-s-giperholesterinemiey> (дата обращения 27.02.2024).
4. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. Curr. Med. Chem. 2009; 16 (10): 1214–1228. doi: 10.2174/092986709787846587.
5. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011. XVIII (2). 86-89. Doi: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-ih-rol-v-fiziologicheskix-i-patologicheskix-protsessah-obzor>.
6. Черномазов И.С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных опухолями костей [диссертация, канд. мед. наук] 2020.
7. Портянникова О.О., Романова Е.Н., Цвингер С.М. и др. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом с коронарным атеросклерозом. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 3. 31-37.
8. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014. 52 (1). 79-84. doi:10.14412/1995-4484-2014-79-84.
9. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике. Сердечная недостаточность. 2014. 15 (6). 397-404.
10. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase9 in lung remodeling. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003. 28. 12–24. doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR.

11. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo Espliguero R. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004.110 (13): 1747–1753. doi: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92.
12. Betsuyaku T., Nishimura M., Takeyabu K. et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. 159. 1985–1991.
13. Finlay G.A., O'Driscoll L.R., Russell K.J. et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. 156. 240–247.
14. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax*. 1997. 52. 502–506.
15. Mercer P., Shute J., Bhowmik A. et al. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res*. 2005. 6. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-151>
16. Culpitt S.V., Rogers D.F., Traves S.L. et al. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med*. 2005. 99. 703–710. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.022.
17. Vernooy J.H., Lindeman J.H., Jacobs J.A. et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. 2004. 126. 1802–1810.
18. Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Изменения в системе «матриксные металлопротеазы – ингибитор матриксных металлопротеаз» при гриппе у детей. *Фундаментальные исследования*. 2014.10 (2). 328-332. doi: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35341>.
19. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А. и др. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2011. 2. 75-80. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>.
20. Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020. 25 (10). 3933. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933>.
21. Pardo A., Cabrera S., Maldonado M., et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2016. 23. 17-23. DOI 10.1186/s12931-016-0343-6.
22. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е. и др. Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023. 33 (1). 36-43. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354>.
23. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей. *Медицинская иммунология*. 2018. 20 (6). 905-912. doi: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfnyh-variantov-genov-matriksnyh-metalloproteinaz-s-klinicheskimi-proyavleniyami-bronhialnoy-astmy-u-detey>.
24. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком): учебное пособие. М.: Логосфера, 2022.
25. Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А. и др. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19. *Актуальные проблемы медицины*. 2023. 46 (3). 231–244. doi: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244.
26. Willeford A., Suetomi T., Nickle A. et al. Ideltamediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight*. 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054.
27. Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R. et al. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese Diabetic Patients. *Infect Drug Resist*. 2021. 14. 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004.
28. Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection [Internet]*. 2020. 81. [cited 2024 Oct 16]. [about 38 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.

29. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
30. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K. et al. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based metaanalysis. *Life Sci*. 2020. 257. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096.

References:

1. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Organ-specific pathomorphological changes during COVID-19. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020. 10 (3). 587–590. doi: 10.15789/2220-7619-PCI-1483. in Russian.
2. Montazersaheb S., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Hejazi, M.S. et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virology*. 2022. 19 (92). doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
3. Komendantova N.S., Kulakov Y.V., Lukyanov P.A. Matrix metalloproteinases and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis with hypercholesterinaemia. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2013. 7. doi: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-i-tsitokinovyy-profil-ubolnyh-revmatoidnym-artritom-s-giperholesterinemiey>. in Russian.
4. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr. Med. Chem*. 2009; 16 (10): 1214–1228. doi: 10.2174/092986709787846587.
5. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V. et al. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Journal of New Medical Technologies*. 2011. XVIII (2). 86-89. doi: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-ih-rol-v-fiziologicheskikh-i-patologicheskikh-protsessah-obzor>. in Russian.
6. Chernomazov I.S. Clinical significance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with bone tumors [dissertation, Candidate of Medical Sciences] 2020. in Russian.
7. Portyannikova O.O., Romanova E.N., Tsvinger S.M. et al. Characteristics of serum matrix metalloproteinases MMP-3 AND MMP-13 levels in patients with osteoarthritis and coronary atherosclerosis. *The Transbaikalian medical bulletin*. 2020. 3. 31-37. in Russian.
8. Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Rheumatology Science and Practice*. 2014. 52 (1). 79–84. doi:10.14412/1995-4484-2014-79-84. in Russian.
9. Drapkina O.M., Gegenava B.B. Matrix metalloproteinases in cardiological practice. *Russian Heart Failure Journal*. 2014.15 (6). 397–404. in Russian.
10. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2003. 28. 12–24. doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR.
11. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo Espliguero R. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004.110 (13): 1747–1753. doi: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92.
12. Betsuyaku T., Nishimura M., Takeyabu K. et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. 159. 1985–1991.
13. Finlay G.A., O'Driscoll L.R., Russell K.J. et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. 156. 240–247.
14. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax*. 1997. 52. 502–506.
15. Mercer P., Shute J., Bhowmik A. et al. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res*. 2005. 6. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-151>
16. Culpitt S.V., Rogers D.F., Traves S.L. et al. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med*. 2005. 99. 703–710. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.022.

17. Vernooy J.H., Lindeman J.H., Jacobs J.A. et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. 2004. 126. 1802–1810.
18. Miromanova N.A., Miromanov A.M. Changes in the system "matrix metalloproteases – inhibitor of matrix metalloproteases" in influenza in children. *Fundamental research*. 2014.10 (2). 328-332. doi: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35341>. in Russian.
19. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A. et al. Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with co-existing stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease. *Pulmonologiya*. 2011. (2). 75-80. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>. in Russian.
20. Pecherina T.B., Kutikhin A.G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25 (10). 3933. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933>. in Russian.
21. Pardo A., Cabrera S., Maldonado M., et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2016. 23. 17-23. DOI 10.1186/s12931-016-0343-6.
22. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E. et al. Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Pul'monologiya*. 2023. 33 (1). 36–43. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354>. in Russian.
23. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. Association of matrix metalloproteinases gene polymorphism with clinical manifestations of bronchial asthma in children. *Medical Immunology*. 2018. 20 (6). 905-912. doi: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfnyh-variantov-genov-matriksnyh-metalloproteinaz-s-klinicheskimi-proyavleniyami-bronhialnoy-astmy-u-detey>. in Russian.
24. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language): a textbook. M.: Logosphere, 2022. in Russian.
25. Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A. et al. Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients. *Challenges in Modern Medicine*. 2023. 46 (3). 231–244. doi: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244. in Russian.
26. Willeford A., Suetomi T., Nickle A. et al. Ideltamediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight*. 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054.
27. Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R. et al. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese Diabetic Patients. *Infect Drug Resist*. 2021. 14. 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004.
28. Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection [Internet]*. 2020. 81. [cited 2024 Oct 16]. [about 38 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.
29. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
30. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K. et al. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based metaanalysis. *Life Sci*. 2020. 257. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_53

УДК 618.19-006-076

¹ Каюкова Е.В., ² Каюков В.А., ² Нерадовская Е.А**BIRADS 3 ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЗИ: ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*² *Государственное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, 104*

Введение. BIRADS 3 опухоли молочной железы (МЖ) представляют собой зону интереса как для онколога, так и для гинеколога в связи с вероятностью подтверждения рака менее или равной 2%.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости нозологий в рамках УЗИ-категории BIRADS 3, определить риск наличия РМЖ у женщин с BIRADS 3 категорией при первой визуализации по УЗИ.

Материалы и методы исследования. Выполнено проспективное исследование, участниками которого стали женщины, направленные в ГУЗ "Забайкальский краевой онкологический диспансер" по результатам скринингового УЗИ МЖ с заключением BIRADS 3. Всем пациенткам проводилось УЗИ исследование МЖ экспертного класса на аппарате General Electric Voluson E6 (Австрия, 2011 г.) на базе Забайкальского краевого онкологического диспансера. По показаниям выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием, трепан биопсии опухоли (Биопсийная игла, Италия, 14 G / 2,00 мм) с гистологическим исследованием. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы IBM SPSS Statistics Version 25.0

Результаты исследования. Практически у каждой третьей женщины, направляемой к онкологу, отсутствует BIRADS градация в заключении УЗИ. Изменение категории BIRADS после экспертного УЗИ выполнено в 22,4% случаев. В 31% случаев выполнена биопсия опухолей с категорией BIRADS 3, среди них рак молочной железы выявлен в 3,4% случаев, внутритротоковая папиллома с атипией – 1,7%.

Выводы. BIRADS градации является обязательной в заключении УЗИ МЖ, что влияет на маршрутизацию и тактику дообследования. Тактика ведения пациенток с BIRADS 3 по результатам УЗИ-визуализации должна быть индивидуализирована, учитывая клинические, рентгенологические особенности.

Ключевые слова: BIRADS 3, УЗИ, рак молочной железы

¹ Kayukova E.V., ² Kayukov V.A., ² Neradovskaya E.A.**BIRADS 3 TUMORS ON THE ULTRASOUND: ONCOLOGICAL RISKS**¹ *Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000;*² *Trans-Baikal Regional Oncology Center, 104 Leningradskaya str., Chita, Russia, 672027*

Introduction. BIRADS 3 tumors are an area of interest for the oncologist and the gynecologist considering likelihood of cancer less than or equal to 2%.

Aim. To analyze the frequency of diagnoses in BIRADS 3 of ultrasound, to determine the risk of breast cancer in women with BIRADS 3 after the first ultrasound.

Materials and methods. A prospective study was carried out, the participants of were women from the Trans-Baikal Regional Oncology Center with BIRADS 3 after the first ultrasound. expert-class ultrasound examination of the breast was carried out for all patients using a General Electric Voluson E6 device (Austria, 2011). The fine-needle aspiration biopsy (FNA) with cytological examination, core tumor biopsy (Biopsy needle, Italy, 14 G / 2.00 mm) with histological examination were performed according to indications. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program"

Results. Almost every third of the woman referred to an oncologist does not have a BIRADS gradation in the ultrasound report. Changing the BIRADS category was performed in 22.4% of cases after expert ultrasound.

Biopsy of tumors with the BIRADS 3 was performed in 31% cases, among them breast cancer was detected in 3,4% of cases, intraductal papilloma with atypia – 1,7%.

Conclusion. *The use of BIRADS grading is necessary for the breast ultrasound, which affects the routing and examination. The management for patients with BIRADS 3 ultrasound should be individualized, considering clinical, radiological features.*

Key words: *BIRADS 3, ultrasound, breast cancer*

Несмотря на то, что молочные железы являются органами визуальной локализации, благодаря активному внедрению скрининговых программ, а также современных цифровых методик визуализации большинство изменений в молочных железах (МЖ) являются непальпируемыми, поэтому актуальным является качество проведения диагностических и скрининговых методов исследования. Именно на основании результатов обследования определяется маршрутизация и тактика дообследования женщин [1].

В настоящее время в мире используются рекомендации Американского колледжа радиологов по применению BIRADS классификации состояний МЖ при выполнении маммографии, УЗИ, МРТ [2].

BIRADS классификация используется для обеспечения стандартизации и единообразия в визуализации МЖ, а также определения онкологического потенциала найденных находок с дальнейшим выбором диагностической тактики [2].

BIRADS 3 категория присваивается вероятно доброкачественным образованиям в МЖ, при этом потенциальная возможность подтверждения злокачественной опухоли составляет до 2% [1, 2]. BIRADS 3 представляет собой зону интереса как для гинекологов, так и онкологов. Первые обязаны маршрутизировать женщин с выявленными изменениями, соответствующими BIRADS 3, к онкологу для исключения рака МЖ (РМЖ). В свою очередь, онколог должен индивидуализировать обследование для исключения или подтверждения злокачественной опухоли.

Категория BIRADS 3 является сложной для специалиста УЗИ-диагностики и для онколога, поскольку только опыт визуализации и тактики ведения женщин с вероятно доброкачественными образованиями в МЖ позволяет избежать излишних биопсий у пациенток с доброкачественными заболеваниями и своевременно диагностировать предрак и рак МЖ (РМЖ) у пациенток в рамках BIRADS 3 градации при наличии соответствующих признаков.

В литературе мы не нашли опубликованных исследований по изучению BIRADS 3 опухолей молочных желез в российской популяции.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости нозологий в рамках УЗИ-категории BIRADS 3, определить риск наличия РМЖ у женщин с BIRADS 3 категорией при первой визуализации по УЗИ.

Материалы и методы исследования. Выполнено проспективное исследование, участниками которого стали женщины, направленные в ГУЗ "Забайкальский краевой онкологический диспансер" по результатам скринингового УЗИ МЖ с заключением BIRADS 3. Критерий включения – первично установленная патология МЖ BIRADS 3 категории по УЗИ. Критерии исключения: РМЖ в анамнезе; патология МЖ, градиванная ранее по УЗИ как BIRADS 3 после динамического наблюдения или проведения биопсии.

Объем выборочной совокупности составил 58 человек. Средний возраст – $50,5 \pm 15,1$ лет.

Всем пациенткам проводилось УЗИ исследование МЖ экспертного класса на аппарате General Electric Voluson E6 (Австрия, 2011 г.) на базе Забайкальского краевого онкологического диспансера.

По показаниям выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием, трепан биопсии опухоли (Биопсийная игла, Италия, 14 G / 2,00 мм) с гистологическим исследованием.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики с применением программы IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

Результаты исследования. У 16/58 (27,6%) больных категория BIRADS исходно выставлена не была, а после проведения экспертного УЗИ визуализированные изменения расценены как BIRADS 3, при этом у одной больной из них позже по результатам дообследования выявлен предрак МЖ – внутрипротоковая папиллома с атипией.

Реградация с увеличением категории BIRADS по результатам УЗИ выполнена в 13/58 (22,4%) случаев, из них с понижением категории – в 9/58 (15,5%), с повышением – в 5/58 (8,6%) (рис. 1). Срок повторной УЗИ визуализации экспертного класса во всех случаях не превышал 1 месяц.

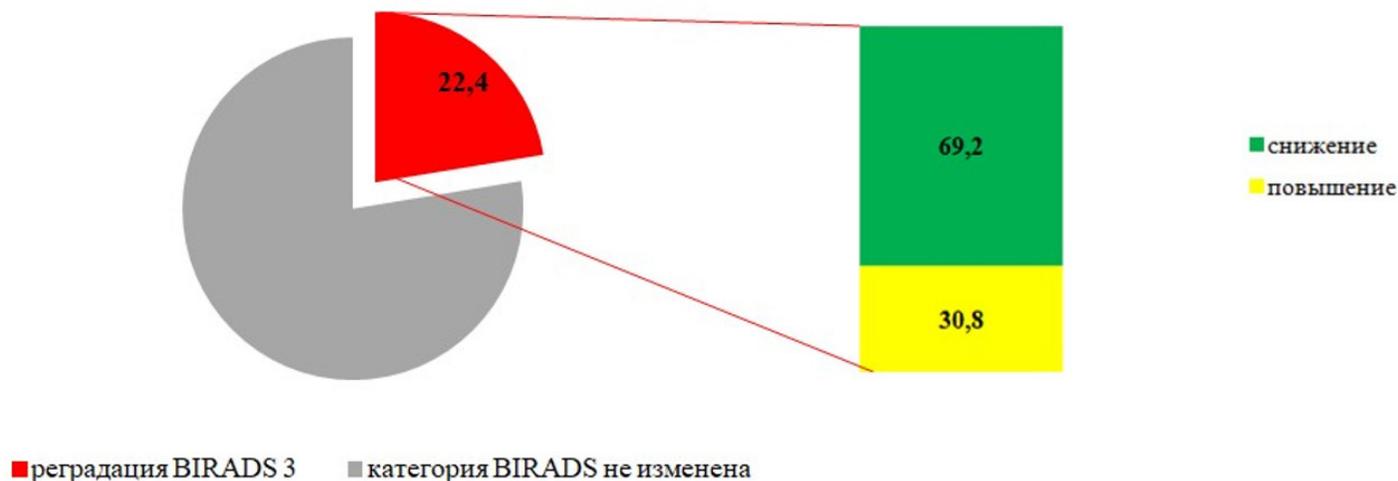


Рис. 1. Частота реградации BIRADS 3 по результатам экспертного УЗИ

Маммография была выполнена в 15/58 (25,9%) случаев, по её результатам которой выставлена градация BIRADS 2 у 9/18 (60%) женщин, BIRADS 3 – у 5/15 (33,3%) обследованных, BIRADS 4 – у 1/15 (6,7%) женщин.

ТАБ выполнена 32/58 (55,2%) женщинам, при этом неинформативный результат цитологического исследования получен в 12/58 (37,5%) случаях (рис. 2).

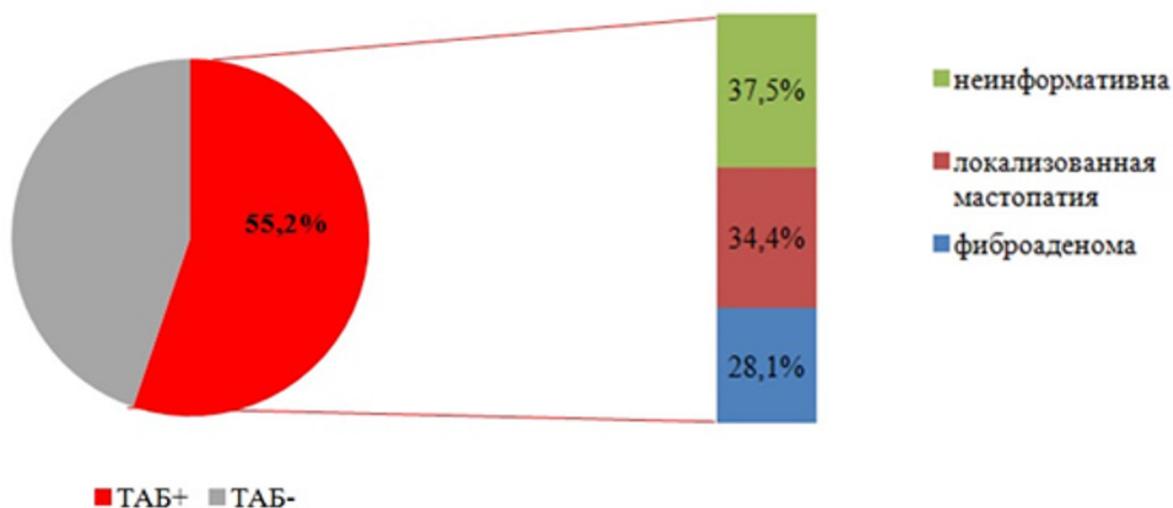


Рис. 2. Частота выполнения ТАБ у больных BIRADS 3 и результаты цитологического исследования

У 18/58 (31,0%) женщин выполнена трепан биопсия опухоли с гистологическим исследованием. Следует отметить, что основные причины выполнения биопсии опухоли были: более высокая градация BIRADS по результатам ММГ (1 случай), предпочтение врача (10 случаев), предпочтение пациента, учитывая невозможность соблюдения сроков диспансеризации (7 случаев). У 3/58 (3,4%) женщин выявлен ранний инвазивный РМЖ, в 1/58 (1,7%) случаев диагностирована внутрипротоковая папиллома

с атипией (рис. 3).

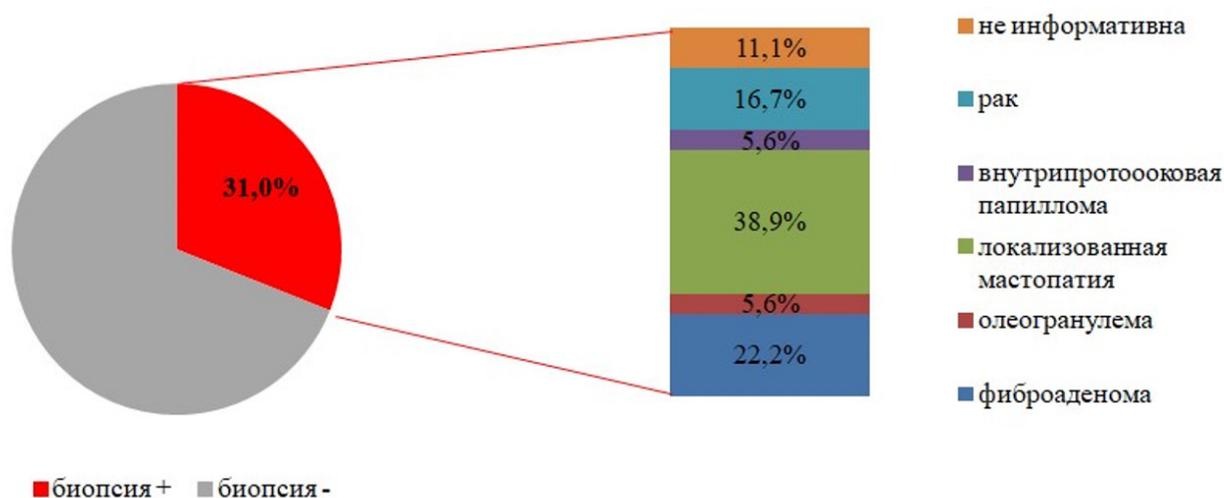


Рис. 3. Частота выполнения биопсий у больных BIRADS 3 и результаты гистологического исследования

Обсуждение. Частота встречаемости BIRADS 3 колеблется до 6% при скрининговом УЗИ МЖ и до 42% при УЗИ-дообследовании пациенток с уже выявленными изменениями по данным маммографии [4–6].

Алгоритм ведения пациенток с BIRADS 3 подразумевает краткосрочное наблюдение в течение 6 месяцев с повторным выполнением УЗИ, что позволяет снизить число необоснованных биопсий для пациенток с доброкачественными изменениями. Через 6 месяцев при УЗИ в случае отсутствия значимых изменений вновь выставляется BIRADS 3 градация с рекомендациями повторить исследование через 12, 24 месяца, при этом при стабильности УЗИ-данных необходимо реградировать категорию до BIRADS 2 [1].

Однако такая тактика возможна только при объективной оценке выявленных изменений врачом УЗИ-диагностики, а также комплаентности рекомендациям врача со стороны пациентки.

Следует подчеркнуть, что категория BIRADS 3, вероятно, доброкачественная, не является неопределенной категорией, а предназначена для конкретных результатов визуализации с вероятностью злокачественного новообразования менее 2% [7–9].

Специализация и опыт врача УЗИ-диагностики играют решающее значение в качественной визуализации. По результатам нашего исследования реградация BIRADS выполнена практически у каждой 5-й женщины, при этом в 3-х случаях был выявлен инвазивный РМЖ.

Чувствительность BIRADS градации повышается с использованием комбинации методик исследования: УЗИ и маммографии до 84,9% (ДИ 76,7–91,1%) против 68,9% (ДИ 59,1–77,5%) при использовании только УЗИ-визуализации [10].

В литературе имеются публикации о возможности использования искусственного интеллекта для увеличения точности BIRADS градации по данным УЗИ-визуализации состояния МЖ и снижения количества биопсий при доброкачественных опухолях [11].

Соблюдение рекомендацией врача по срокам обследования являются необходимым условием успешной диагностики раннего РМЖ. Однако, согласно результатам данным Chung C.S. et al., только 83% женщин соблюдают сроки 1-го дообследования, 76% пациенток приходят через 12 месяцев, а через 2 года повторно обследуется около 50%. При этом именно при повторной УЗИ-визуализации в динамике выявляется большинство случаев РМЖ [12].

Полученные нами данные указывают на доброкачественный характер большинства выявленных новообразований с BIRADS 3 категорией, что соответствует результатам других исследований.

Частота проведения биопсий с гистологическим исследованием материала по нашим данным составила 31% против 17% по данным литературы [4, 5]. Увеличение частоты морфологической верификации

в нашем исследовании обусловлено предпочтениями врача и невозможностью соблюдения сроков диспансеризации.

Выводы. BIRADS 3 категория присваивается изменениям в МЖ с вероятностью наличия рака менее или равной 2%. Практически у каждой третьей женщины, направляемой к онкологу, отсутствует BIRADS градации в заключении УЗИ, что делает абсолютно необъективной маршрутизацию и выбор дальнейшей тактики. Тактика ведения пациенток с BIRADS 3, по результатам УЗИ-визуализации, должна быть индивидуализирована, учитывая клинические, рентгенологические особенности изменений у каждой конкретной женщины с целью своевременной диагностики предрака и ранних стадий РМЖ.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Каюкова Е.В. – разработка концепции, статистический анализ, написание статьи.

Каюков В.А. – сбор клинических данных, составление черновика рукописи.

Нерадовская Е.А. – проведение УЗИ-исследования молочных желез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности. Статья соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Список литературы:

1. Marcon M., Frauenfelder T., Becker A.S., et al. First ultrasound diagnosis of BI-RADS 3 lesions in young patients: can 6-months follow-up be sufficient to assess stability? *Eur J Radiol.* 2017. 89. 226–233.
2. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) 5. Reston: American College of Radiology; 2013.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология".
4. Barr R.G., Zhang Z., Cormack J.B. et al.. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. *Radiology* 2013. 269 (3). 701-712.
5. [Chae E.](#), [Cha J.](#), [Shin H.](#) et al. Reassessment and Follow-Up Results of BI-RADS Category 3 Lesions Detected on Screening Breast Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2016. 206 (3). 666-672.
6. Berg W. BI-RADS 3 on Screening Breast Ultrasound: What Is It and What Is the Appropriate Management? *J Breast Imaging.* 2021. 3 (5). 527-538.
7. Aziz S., Mohamad M., Zin R. Histopathological Correlation of Breast Carcinoma with Breast Imaging-Reporting and Data System. *Malays J Med Sci.* 2022. 29 (4). 65-74.
8. Raza S., Chikarmane S.A., Neilsen S.S. et al. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management—follow-up and outcome. *Radiology.* 2008. 248 (3). 773-781.
9. Marcon M., Frauenfelder T., Becker A.S. et al. First ultrasound diagnosis of BI-RADS 3 lesions in young patients: can 6-months follow-up be sufficient to assess stability? *Eur J Radiol.* 2017. 89. 226-233.
10. Ghaemian N., Tehrani N., Nabahati M. Accuracy of mammography and ultrasonography and their BI-RADS in detection of breast malignancy. *Caspian J Intern Med.* 2021. 12 (4). 573-579.
11. Interlenghi M., Salvatore Ch., Magni V. et al. A Machine Learning Ensemble Based on Radiomics to Predict BI-RADS Category and Reduce the Biopsy Rate of Ultrasound-Detected Suspicious Breast Masses. *Diagnostics (Basel).* 2022. 12 (1). 187.
12. Chung C.S., Giess C.S., Gombos E.C. et al. Patient compliance and diagnostic yield of 18-month unilateral follow-up in surveillance of probably benign mammographic lesions. *AJR.* 2014. 202 (4). 922-927.

References

1. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) 5. Reston: American College of Radiology; 2013.
2. Marcon M., Frauenfelder T., Becker A.S., et al. First ultrasound diagnosis of BI-RADS 3 lesions in young patients: can 6-months follow-up be sufficient to assess stability? *Eur J Radiol.* 2017. 89/ 226-233.
3. The Order of Ministry of Health of the Russian Federation on 20 October 2022 №1130Н "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology."
4. Barr R.G., Zhang Z., Cormack J.B. et al. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. *Radiology* 2013. 269 (3). 701-712.
5. Chae E., Cha J., Shin H. et al. Reassessment and Follow-Up Results of BI-RADS Category 3 Lesions Detected on Screening Breast Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2016. 206 (3). 666-672.
6. Berg W. BI-RADS 3 on Screening Breast Ultrasound: What Is It and What Is the Appropriate Management? *J Breast Imaging.* 2021. 3 (5). 527-538.
7. Aziz S., Mohamad M., Zin R. Histopathological Correlation of Breast Carcinoma with Breast Imaging-Reporting and Data System. *Malays J Med Sci.* 2022. 29 (4). 65-74.
8. Raza S., Chikarmane S.A., Neilsen S.S. et al. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management—follow-up and outcome. *Radiology.* 2008. 248 (3). 773-781.
9. Marcon M., Frauenfelder T., Becker A.S. et al. First ultrasound diagnosis of BI-RADS 3 lesions in young patients: can 6-months follow-up be sufficient to assess stability? *Eur J Radiol.* 2017. 89. 226-233.
10. Ghaemian N., Tehrani N., Nabahati M. Accuracy of mammography and ultrasonography and their BI-RADS in detection of breast malignancy. *Caspian J Intern Med.* 2021. 12 (4). 573-579.
11. Interlenghi M., Salvatore Ch., Magni V. et al. A Machine Learning Ensemble Based on Radiomics to Predict BI-RADS Category and Reduce the Biopsy Rate of Ultrasound-Detected Suspicious Breast Masses. *Diagnostics (Basel).* 2022. 12 (1). 187.
12. Chung C.S., Giess C.S., Gombos E.C. et al. Patient compliance and diagnostic yield of 18-month unilateral follow-up in surveillance of probably benign mammographic lesions. *AJR.* 2014. 202 (4). 922-927.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_59

УДК 616.24-002.5-036.1:578.834.1+616.98:578.828НIV

Кухлов В.В., Кухлова Д.О., Мордык А.В.

ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

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

Цель исследования. Оценка влияния социальных факторов на течение и исход новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ 103 историй болезни пациентов, составивших 2 исследовательские группы: ВИЧ-ассоциированный туберкулез/COVID-19 (n=45) и туберкулез/COVID-19 (n=58).

Результаты. Средний возраст пациентов с сочетанием ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и инфекции COVID-19 ($42,8 \pm 7,2$ года) значительно ниже пациентов с туберкулезом и инфекцией COVID-19 ($51,3 \pm 13$ лет). Вредные привычки, в том числе наркомания (62,2 % и 3,4% в группах, соответственно) и алкоголизм (93,3 % и 67,2% в группах, соответственно), были ассоциированы с ВИЧ-инфекцией. Гепатит С (77,8 % и 15,5% в группах, соответственно), отказ от дальнейшего стационарного лечения (84,4 % и 25,9% в группах, соответственно), пребывание в исправительно-трудовых учреждениях (ИТУ) (53,3% и 27,6% в группах, соответственно) достоверно чаще встречались у ВИЧ-инфицированных пациентов. Такие социальные факторы, как инвалидность, отсутствие работы, место жительства, степень образованности, проживание с родственниками или без, семейное положение, характеристика жилья не оказывали влияние на динамику и исход заболевания в целом. Форма и фаза течения туберкулеза имели связь с ВИЧ-инфекцией. Сахарный диабет 2 типа был ассоциирован с отсутствием ВИЧ-инфекции (0% и 17,2% в группах, соответственно). Тяжесть течения COVID-19, исход заболевания на момент окончания стационарного лечения не зависели от наличия ВИЧ-инфекции.

Заключение. Не было установлено прямой связи ВИЧ-инфекции и социальных факторов, ассоциированных с ней, с тяжестью течения туберкулеза и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, COVID-19, социальные факторы

Kukhlov V.V., Kukhlova D.O., Mordyk A.V.

DYNAMICS OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Omsk State Medical University, 12 Lenin str., Omsk, Russian Federation, 644099

The aim of the research. Assessment of the influence of social factors on the course and outcome of a new coronavirus infection COVID-19 in patients with tuberculosis and HIV-associated tuberculosis.

Materials and methods. A retrospective analysis of 103 case histories of patients in 2 study groups: HIV-associated TB/COVID-19 (n=45) and TB/COVID-19 (n=58) is presented.

Results. The mean age of patients with a combination of HIV-associated tuberculosis and COVID-19 infection ($42,8 \pm 7,2$ years) is significantly lower than patients with tuberculosis and COVID-19 infection ($51,3 \pm 13$ years). Bad habits, including drug addiction (62,2% and 3,4% in the groups, respectively) and alcoholism (93,3% and 67,2% in the groups, respectively) were associated with HIV infection. Hepatitis C (77,8% and 15,5% in the groups, respectively), refusal of further inpatient treatment (84,4% and 25,9% in the groups, respectively), stay in correctional labor institutions (ITU) (53,3% and 27,6% in the groups, respectively) were significantly more common in HIV-infected patients. Such social factors as disability, lack of work, place of residence, degree of education, living with or without relatives, marital status, housing characteristics did not affect the dynamics and outcome of the disease in general. The form and phase of the course of tuberculosis were associated with HIV infection. Type 2 diabetes mellitus was associated with the absence of HIV infection

(0% and 17.2% in the groups, respectively). The severity of the course of COVID-19, the outcome of the disease at the end of inpatient treatment did not depend on the presence of HIV infection.

Conclusion. No direct relationship between HIV infection and social factors associated with it with the severity of tuberculosis and the new coronavirus infection COVID-19 has been established.

Key words: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, COVID-19, social factors

Туберкулез уже многие десятилетия остается актуальной проблемой мирового сообщества и особенно стран с высоким бременем по данной инфекции. Несмотря на большие усилия, заболеваемость туберкулезом в России остается на высоком уровне [1]. В 2021 году она составила 31,2 на 100 тыс. населения [2], в 2022 году – 31,11 на 100 тыс. населения [3]. Отмечается снижение заболеваемости с 2010 по 2019 годы со средними темпами снижения в 5,7% в год [2]. Вместе с тем за последние 10 лет в России отмечалось широкое распространение туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией: в 2010–2019 годах заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией возросла в 1,8 раза и в 2019 году составляла 8,4 на 100 тыс. населения [4]. Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на течение многих инфекций, в том числе и туберкулеза. Эффективность ранее разработанных мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза была значительно снижена. В результате распространенность туберкулеза увеличилась, в том числе и среди пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией [4]. Сочетанное течение инфекции COVID-19/туберкулез/ВИЧ само по себе являлось фактором риска неблагоприятного исхода, однако отягощающие факторы могли оказать значительное влияние на динамику заболевания и на ее исход в целом. Но определить, является ли фактор отягощающим или сопутствующим, и, следовательно, можно ли, воздействуя на него, оказать влияние на прогноз заболевания, является актуальным вопросом.

Целью данного исследования явилась оценка влияния социальных факторов на динамику течения и исход COVID-19-инфекции в сочетании с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 103 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также течением туберкулеза, либо ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, которые были разделены на исследовательские группы. Группу 1 составили пациенты с COVID-19 и течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (45 человек – 43,7%), группу 2 – пациенты с COVID-19 и течением туберкулеза без ВИЧ-инфекции (58 человек – 56,3%).

Критерии включения в исследование: возраст 18–75 лет, подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный случай активного туберкулеза органов дыхания, наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции. Критерии невключения в исследование: тяжелая сопутствующая патология. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, протокол №11 от 16.09.2022 г.).

Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 было подтверждено у всех исследуемых пациентов: у 71 человека с помощью ПЦР мазка из рото-носоглотки (68,9%), у 2 человек с помощью ИФА крови на IgA к SARS-CoV-2 (1,9%), у 6 человек – ИФА крови на IgM к SARS-CoV-2 (5,8%), у 3 человек – ИФА крови на IgM+IgG к SARS-CoV-2 (2,9%), у 21 пациента с помощью ИХА мазка из рото-носоглотки (20,4%).

По гендерному признаку пациенты были разделены на 83 мужчины и 20 женщин. Из 103 человек 57 являлись городскими жителями (55,3%), 46 – сельскими (44,7%). Социальными факторами, отобранными для исследования, являлись: характеристика жилья, семейное положение, проживание с родственниками или без, образование, наличие работы, инвалидности, вредных привычек, пребывание в ИТУ.

Полученные результаты обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Для определения нормальности распределения использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнение двух групп по количественному признаку с нормальным распределением осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, трех и более групп – посредством однофакторного

дисперсионного анализа. Оценка однородности дисперсий осуществлялась с помощью критерия Ливиня. Сравнение двух групп по количественному признаку с распределением, отличным от нормального, осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения номинальных показателей использовались таблицы сопряженности с подсчетом показателя Хи-квадрат Пирсона либо точного критерия Фишера при наличии в группах менее 5 человек, для оценки силы связи использовались показатели Фи, V Крамера и коэффициент сопряженности, интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям REA and Parker. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,001.

Результаты и их обсуждение. Для статистической обработки количественных данных произведена оценка нормальности распределения – показатели p , соответствующие значению $> 0,05$, согласно критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, имеют нормальное распределение данных (таблица 1). Нормально распределенные данные при сравнении в исследуемых группах 1 и 2 должны соответствовать правилу равенства дисперсий для дальнейшей оценки по критерию Стьюдента. Согласно таблице 1, данные возраста соответствуют всем вышеуказанным требованиям.

Таблица 1.

Данные статистической обработки возраста пациентов

Группы	Группа 1 ТБ/ВИЧ/COVID-19 n=45 M±m	Группа 2 ТБ/COVID-19 n=58 M±m	Значение критерия	P
Показатель				
t-критерий для равенства средних (Стьюдента)	42,8±7,2	51,3±13,0	-8,5	0,0001*
Критерий Колмогорова-Смирнова			0,076	0,200**
Критерий Шапиро-Уилка			0,981	0,394**
Критерий равенства дисперсий Ливиня (предполагаются равные дисперсии)			17,446	0,0001*

Примечание: * – $p < 0,001$; ** - $p > 0,05$.

Средний возраст в исследуемых группах составлял: $42,8 \pm 7,2$ года и $51,3 \pm 13$ лет ($p < 0,0001$) – таблица 1.

Таблица 2.

Анализ социальных факторов в группах.

Оцениваемые параметры	Группа 1	Группа 2	Хи-квадрат Пирсона (χ^2)	Точный критерий Фишера (F)	Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	Сила связи	
Вредные привычки	да	44	46	-	5,68	0,376	Средняя
	нет	1	12				
Алкоголь	да	42	39	-	9,61	0,426	Относительно сильная
	нет	3	19				
Наркомания	да	28	2	-	13,11	0,764	Сильная
	нет	17	56				
Выписка / отказ	выписка	7	43	34,815	-	0,711	Сильная
	отказ	38	15				
Гепатит С	да	35	9	40,142	-	0,749	Сильная
	нет	10	49				
ИТУ	да	24	16	7,072	-	0,358	Средняя
	нет	21	42				
СД 2 типа	да	0	10	-	4,37	0,392	Средняя
	нет	45	93				

Примечание: ИТУ – исправительно-трудовые учреждения, СД – сахарный диабет.

Результаты изучения взаимосвязей между социальными факторами и ВИЧ-инфекцией определяются наличием корреляционных связей. Учитывая пути передачи ВИЧ-инфекции, а именно, половой и парентеральный [5], можно утверждать, что вредные привычки присущи ВИЧ-инфицированным пациентам [6]. В данном исследовании было выявлено, что больные с ВИЧ-инфекцией достоверно чаще имели вредные привычки (таблица 2), в том числе алкоголизм и наркоманию, чем пациенты без ВИЧ. Курение не имело связи с наличием ВИЧ-инфекции ($p = 0,582$), возможно это связано с большой распространенностью данной вредной привычки среди всего населения (20,3% процентов населения в России курит, по данным Министерства РФ 2021 г. [7]). ВИЧ значимо чаще был ассоциирован с течением гепатита С, когда как его отсутствие чаще означало и отсутствие гепатита С (таблица 2), что связано с общим парентеральным путем передачи обеих инфекций. Однако связи между гепатитом В и ВИЧ-инфекцией выявлено не было ($p = 1,0$), что, вероятно, связано с повсеместной вакцинацией от гепатита В и низкой вероятностью хронизации процесса в отличие от гепатита С (5% – гепатит В [8] и 55–85% – гепатит С [9]).

ВИЧ-инфицированные пациенты чаще ранее пребывали в ИТУ, а больные без ВИЧ-инфекции – чаще никогда в ИТУ не были (таблица 2), что также может быть связано с путями передачи ВИЧ-инфекции. Пациенты с ВИЧ чаще отказывались от дальнейшего стационарного лечения, а без ВИЧ-инфекции чаще выписывались (таблица 2).

Сахарный диабет 2 типа был чаще ассоциирован с отсутствием ВИЧ-инфекции (таблица 2), что может быть связано с тем, что наиболее распространенный возраст диагностирования СД 2 типа (65–69 лет) [10] выше, чем средняя выживаемость пациентов с ВИЧ/СПИД (38,9 лет) [11].

Таблица 3.

Анализ форм и фаз течения туберкулеза в группах

Оцениваемые параметры	Группа 1 ТБ/ВИЧ/COVID-19 N=45 (100%)	Группа 2 ТБ/COVID-19 N=58 (100%)	χ^2 (для таблиц сопряженности 2*2)	χ^2 (для оценки про- извольных таблиц сопряженности)	p
Форма туберкулеза					
Инфильтративный	24 (53,3 %)	36 (62,1 %)	0,795	-	0,373
Диссеминированный	14 (31,1 %)	5 (8,6 %)	8,52	-	0,004
Кавернозный	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0,783	-	1
Очаговый	1 (2,2 %)	5 (8,6 %)	1,891	-	0,228
Фиброзно-кавернозный	2 (4,4 %)	8 (13,8 %)	2,526	-	0,18
Цирротический	1 (2,2 %)	1 (1,7 %)	0,033	-	1
Внутригрудных лимфоузлов	3 (6,7 %)	0 (0 %)	3,983	-	0,08
Плевры	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0,783	-	1
Туберкулома	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0,783	-	1
Всего	45 (100 %)	58 (100 %)	17,569	15,507	0,025
Фаза туберкулезного процесса					
Нет указаний	13 (28,9 %)	19 (32,8 %)	0,177	-	0,674
Инфильтрации	16 (35,6 %)	7 (12,1 %)	8,059	-	0,005
Инфильтрации и обсемене- ния	0 (0 %)	6 (10,3 %)	4,943	-	0,034
Инфильтрации и распада	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0,783	-	1
Обсеменения	3 (6,7 %)	5 (8,6 %)	0,135	-	1
Распада	4 (8,9 %)	10 (17,2 %)	1,505	-	0,259
Распада и обсеменения	8 (17,8 %)	10 (17,2 %)	0,005	-	0,944

Рассасывания и уплотнения	1 (2,2 %)	0 (0 %)	1,302	-	0,437
Всего	45 (100 %)	58 (100 %)	14,351	14,067	0,043

Примечание: * – $p < 0,001$.

Форма туберкулеза статистически значимо не зависела от наличия ВИЧ-инфекции (таблица 3), однако сказать, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречались более неблагоприятные формы нельзя. Исходя из таблицы 3, можно предположить, что в группе 1 преобладал инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких, а в группе 2 – инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез. Фаза течения туберкулеза значимо не зависела от наличия ВИЧ-инфекции. Учитывая, что в группах встречались отсутствующие данные (нет указаний), можно расценить, что в группе 1 преобладала фаза инфильтрации, в группе 2 – фаза распада и распада и обсеменения. Однако влияние формы и фазы течения туберкулеза на исход заболевания можно оценить только при наличии данных динамики, в том числе и после стационарного лечения, что в нашем исследовании не проводилось, поэтому нельзя в полной мере предположить, что именно ВИЧ-инфекция оказала единственно важное влияние на исход заболевания в целом. Также было выявлено, что динамика течения туберкулеза (исход при выписке из стационара: улучшение, без динамики или ухудшение) достоверно не отличалась в группе туберкулеза и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (в группе 1 – улучшение зарегистрировано у 42 человек (93,3%), без динамики – у 2 человек (4,5%), ухудшение – у 1 человека (2,2%), в группе 2 – улучшение у 57 человек (98,3%), без динамики не было зарегистрировано, ухудшение – у 1 человека (1,7%), $p = 0,263$). Двусторонний туберкулез легких не был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией ($p = 0,736$).

Необходимость кислородотерапии в равной степени присутствовала в обеих группах (в группе 1 – 8 людям (17,8%) требовалась кислородотерапия, 37 людям (82,2%) – не требовалась, в группе 2 – 9 людям (15,5%) требовалась кислородотерапия, 49 людям (84,5%) – не требовалась, $p = 0,759$), что указывает на то, что тяжелое течение COVID-19 не было ассоциировано с ВИЧ-инфекцией.

Также было выявлено, что в группах туберкулеза и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза не было достоверных различий касательно таких социальных факторов, как инвалидность ($p = 0,819$), отсутствие работы ($p = 0,820$), место жительства (город или область – $p = 0,216$), степень образованности ($p = 0,375$), проживание с родственниками или без ($p = 0,253$), семейное положение ($p = 0,098$), характеристика жилья ($p = 0,381$).

У мужчин и женщин ВИЧ-инфекция встречалась в одинаковой степени ($p = 0,711$).

Заключение. В результате проведенного исследования получены статистически значимые различия в группе течения инфекции COVID-19/ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и в группе COVID-19/туберкулеза. Такие социальные факторы, как вредные привычки, в том числе алкоголизм и наркомания, инфекция, вызванная вирусом гепатита С, пребывание в исправительно-трудовых учреждениях, отказ от дальнейшего стационарного лечения были ассоциированы с ВИЧ-инфекцией. Сахарный диабет 2 типа был связан с отсутствием ВИЧ-инфекции. Тяжесть течения COVID-19, динамика течения туберкулезной инфекции значимо не отличались в обеих группах. Формы и фазы течения туберкулеза не зависели от ВИЧ-инфекции, также не было установлено значимого влияния данного фактора на исход заболевания в целом. Распространенность ВИЧ-инфекции от пола не зависела. Инвалидность, отсутствие работы, место жительства, степень образованности, проживание с родственниками или без, семейное положение, характеристика жилья не являлись факторами, связанными с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, ВИЧ-инфекция и социальные факторы, ассоциированные с ней, не являются ключевым звеном в утяжелении течения туберкулеза и новой коронавирусной инфекции COVID-19, что в практической медицине может являться значимым фактором для определения прогноза течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией. Тем самым, для пациентов с новой коронавирусной инфекцией в сочетании с туберкулезом или ВИЧ-ассоциированным туберкулезом не требуется разработка отдельных вариантов лечения COVID-19. Однако данных пациентов следует вести врачам-фтизиатрам под контролем врача-инфекциониста.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Кухлов В.В. – 40% (сбор материала, описательный анализ, создание базы данных на основе полученного материала, предварительное формулирование основных разделов статьи).

Кухлова Д.О. – 35% (сбор материала, статистическая обработка данных, окончательное формулирование основных разделов статьи).

Мордык А.В. – 20% (доработка и исправление статьи, окончательное утверждение для публикации).

Информация о соответствии статьи научной специальности

3.1.29. Пульмонология.

3.1.26. Фтизиатрия.

3.1.22. Инфекционные болезни.

Список литературы:

1. Лебедева Д.В., Полякова А.С. Туберкулез множественных локализаций: туберкулез органов дыхания с поражением центральной нервной системы. Вестник ЦНИИТ. 2021. S1. 110-111. <https://doi.org/10.7868/S2587667821050484>.
2. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко: Заболеваемость туберкулезом в РФ удерживается на историческом минимуме : официальный сайт. Москва. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravooxraneniya-rf-mihail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. (дата обращения 25.06.2023).
3. Роспотребнадзор напоминает о значимости специфической профилактики туберкулеза : официальный сайт. Санкт-Петербург. URL: <https://47.rospotrebnadzor.ru/content/роspotrebnadzор-напоминает-о-значимости-специфической-профилактики-туберкулеза>. (дата обращения 25.06.2023).
4. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. 14 (4). 29-35. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35>.
5. Голоднова С.О., Фельдблюм И.В., Юркова Л.В., Сармометов Е.В., Николаенко В.В. Факторы инфицирования и распространения ВИЧ среди лиц из групп социального риска. Анализ риска здоровью. 2020. (4). 130-136. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.15>.
6. Тайц Б.М. Организационные технологии профилактики ВИЧ-инфекции и наркомании. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. 2 (2). 7-16.
7. Михаил Мурашко: распространенность курения в России сократилась до 20,3% : официальный сайт. Москва. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/31/18802-mihail-murashko-rasprostranennost-kureniya-v-rossii-sokratilas-do-20-3>. (дата обращения 17.06.2023).
8. Ющук Н.Д., Вегенеров Ю.Я., редакторы. Инфекционные болезни : учебник. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2022. <https://doi.org/10.33029/9704-5347-6-IDV-2020-1-704>. ISBN 978-5-9704-6517-2.
9. Lingala S., Ghany MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015. 44 (4). 717-734. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016. 19 (2). 104-112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
11. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Козырина Н.В., Соколова Е.В., Дементьева Л.А. Смертность, связанная с инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в Российской Федерации в 1987-2018 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. 10 (4). 54-62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.54-62>.

References:

1. Lebedeva D.V., Polyakova A.S. Tuberculosis of multiple localizations: tuberculosis of the respiratory organs with lesions of the central nervous system. *CTRI Bulletin*. 2021. S1. 110-111. <https://doi.org/10.7868/S2587667821050484>. in Russian
2. Minister of Health of the Russian Federation Mikhail Murashko: The incidence of tuberculosis in the Russian Federation is kept at a historical minimum: official website. Moscow. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravoohraneniya-rf-mihail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. (data of access 06.25.2023). in Russian.
3. Rospotrebnadzor recalls the importance of specific tuberculosis prevention: official website. Saint Petersburg. URL: <https://47.rospotrebnadzor.ru/content/rospotrebnadzor-napominaet-o-znachimosti-spetsificheskoy-profilaktiki-tuberkuleza>. (data of access 06.25.2023). in Russian.
4. Tsybikova E.B. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before — and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. 14 (4). 29-35. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35>. in Russian.
5. Golodnova S.O., Fel'dblyum I.V., Yurkova L.V., Sarmometov E.V., Nikolaenko V.V. Factors of infection and spread of HIV among individuals from social risk groups. *Health Risk Analysis*. 2020. (4). 130-136. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.15>. in Russian.
6. Tayts B.M. Organizational technologies for the prevention of HIV infection and drug addiction. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2010. 2 (2). 7-16.
7. Mikhail Murashko: smoking prevalence in Russia decreased to 20,3% : official website. Moscow. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/31/18802-mihail-murashko-rasprostranennost-kureniya-v-rossii-sokratilas-do-20-3>. (data of access 06.17.2023). in Russian.
8. Yushchuk N.D., Vegenerov Yu.Ya., editors. *Infectious diseases: textbook*. 3rd ed. Moscow. GEOTAR-Media. 2022. <https://doi.org/10.33029/9704-5347-6-IDV-2020-1-704>. ISBN 978-5-9704-6517-2. in Russian.
9. Lingala S., Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015. 44 (4). 717-734. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>. in Russian.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016. 19 (2). 104-112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. in Russian.
11. Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Kozyrina N.V., Sokolova E.V., Demytyeva L.A. Human Immunodeficiency virus-related mortality in the Russian Federation in 1987-2018. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2020. 10 (4). 54-62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.54-62>. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_66

УДК 616-036.11

Му́ха Н.В., Гово́рин А.В., Филе́в А.П., Фетисова Н.В., Калашникова Н.М.
АГРЕГАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ КЕТОАЦИДОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

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

Цель исследования. Изучение агрегационной функции тромбоцитов в крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, в зависимости от тяжести кетоацидоза в динамике заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 135 пациентов, больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом легкой и умеренно-тяжелой степени, в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания. Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет. Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия).

Результаты. Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени, по сравнению с пациентами сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом легкой степени, резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Максимально выраженные изменения зарегистрированы в 1-е и 5-е сутки заболевания у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени тяжести, и в 5-е сутки у этой же когорты пациентов, осложненным кетоацидозом легкой степени.

Заключение. Клинически значимые лабораторные показатели у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, косвенно свидетельствующие о гиперкоагуляции, требуют лекарственной коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз, агрегация тромбоцитов

Mukha N.V., Govirin A.V., Filev A.P., Fetisova N.V., Kalashnikova N.M.
PLATELET AGGREGATION FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH KETOACIDOSIS OF VARYING DEGREES OF SEVERITY
Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To study the aggregation function of platelets in the blood of patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis, depending on the severity of ketoacidosis in the dynamics of the disease.

Materials and methods. 135 patients with type 1 diabetes mellitus complicated by mild and moderate ketoacidosis were examined, respectively, on the 1st, 5th and 10th days of the disease. The average age of the patients was $29,2 \pm 8,9$ years. Platelet aggregation was studied using a Biola two-channel laser platelet aggregation analyzer (model LA230, Russia).

Results. It was found that in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by moderate and severe ketoacidosis, spontaneous platelet aggregation was sharply increased compared with patients with type 1 diabetes mellitus complicated by mild ketoacidosis. The most pronounced changes were registered on the 1st and 5th days of the disease in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by moderate and severe ketoacidosis, and on the 5th day in the same cohort of patients complicated by mild ketoacidosis.

Conclusion. Clinically significant laboratory parameters in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis, indirectly indicating hypercoagulation, require drug correction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, platelet aggregation

В мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД) [1]. Динамика распространенности за 13-летний период (с 2010 по 2022 гг.) составила при СД 1 типа $146,0 \rightarrow 191,0/100$ тыс. населения. По различным данным, каждый третий человек в возрасте 30–50 лет, страдающий СД,

умирает от сердечно-сосудистых осложнений [1-3]. Классический вариант дебюта сахарного диабета 1 типа (СД-1) часто проявляется развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) [4, 5]. Показано, что смертность при СД-1 типа от ДКА в среднем составляет около 5% [5]. Для больных сахарным диабетом характерно атеротромботическое состояние, обусловленное множественными нарушениями в системе гемостаза, включая эндотелиальную дисфункцию, подавление фибринолитической активности, а также различные нарушения функции тромбоцитов [6-8]. Возникающее при острой и хронической гипергликемии повышение функциональной активности тромбоцитов и снижение антитромбогенных свойств сосудистой стенки может создать условия для возникновения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, их адгезии к сосудистой стенке и развитию острых сосудистых осложнений [9].

Цель исследования. Изучить агрегационную функцию тромбоцитов в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, в зависимости от тяжести кетоацидоза в динамике заболевания.

Материалы и методы. Изучение агрегационной функции проведено у 135 пациентов СД-1, осложненным кетоацидозом, в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания; у 69 больных СД-1 без кетоацидоза. Контрольная группа была представлена 30 здоровыми лицами. Диагнозы СД-1, кетоацидоз и степень тяжести ДКА выставлялись на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ [10]. Все пациенты СД-1, осложненным ДКА, были разделены на 2 группы: ДКА легкой степени ($n=92$) и ДКА умеренной и тяжелой степени ($n=43$). Основными критериями для диагностики степени тяжести ДКА явились следующие: рН венозной крови и бикарбонаты (HCO_3^-). Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет. Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия) с помощью стандартного турбидиметрического метода, а также метода, основанного на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале [11].

Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии; пролиферативной стадии ретинопатии и хронической болезни почек на стадии терминальной почечной недостаточности; возраст старше 50 лет.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уровень тромбоцитов у больных СД-1 в среднем был нормальным и не отличался от показателей группы сравнения $256,52 \pm 37,24$ и $272,21 \pm 31,16$. В группе больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени рН крови составил 7,27 [7,26; 7,29] и уровень HCO_3^- – 16,84 [16,0; 17,62] ммоль/л, в выборке пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени: рН крови составил 7,10 [6,90; 7,17] и уровень HCO_3^- – 12,34 [9,8; 13,74] ммоль/л ($U=25,0$; $p < 0,001$ и $U=25,0$; $p < 0,001$, соответственно).

При изучении способности кровяных пластинок к образованию агрегатов в крови у больных СД-1 в динамике в зависимости от тяжести ДКА выявлено, что показатели спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-е сутки статистически значимо отличались лишь у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренно-тяжелой степени (табл. 1). Установлено повышение значения среднего радиуса агрегатограмм на 50% у данной когорты пациентов по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА ($U=960,0$, $p=0,016$) и на 100% аналогичной величины здоровых лиц ($U=304,0$, $p < 0,001$).

Наряду с вышеуказанным, выявлено увеличение максимального значения степени светопропускания на 23,1% ($U=857,5$, $p=0,016$) и 320% ($U < 0,001$, $p < 0,001$) по сравнению с таковым параметром пациентов СД-1 без ДКА и контрольной группой. При этом показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, не отличались от показателей группы пациентов СД-1 без ДКА, но были статистически значимо выше аналогичных значений контрольной группы.

Как видно из таблицы 1, изменения спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов СД-1, осложненным ДКА с зависимости от степени тяжести ДКА в динамике лечения, характеризуются максимальными значениями среднего радиуса агрегатов в 1-е и 5-е сутки исследования у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени тяжести ($\chi^2=48,48$, $p<0,001$), и в 5-е сутки у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($\chi^2=10,71$, $p=0,005$).

При добавлении АДФ в малых дозах (2,5 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем и пациентами СД-1 без ДКА в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА. В динамике заболевания отмечается повышение значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени. В то время как у когорты пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, – на 5-е сутки лечения.

Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом, в зависимости от тяжести кетоацидоза; Me (Q1; Q3)

Лиганд	Вид кривой	Показатель			Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика																																
					СД-1, осложненным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни																															
					1	2	3																																	
Слонганная агрегация	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	1,2 (1,1;1,4)	1,2 (0,8;1,8)	0,9 (0,9;1,2)	H=7,03; p=0,030	U ₁₋₂ =1017,0, p ₁₋₂ =0,268; U ₁₋₃ =462,0, p ₁₋₃ =0,023.		U ₂₋₃ =413,5, p ₂₋₃ =0,041																													
			тяжелый	1,8 (1,2;2,4)	H=5,19; p=0,016							U₁₋₂=960,0, p₁₋₂=0,016; U₁₋₃=304,0, p₁₋₃<0,001.																												
			легкий	5 сут.										1,6 (1,0;1,9)	H=10,44; p=0,005	U ₁₋₂ =998,5, p ₁₋₂ =0,214; U ₁₋₃ =361,5, p ₁₋₃ =0,001.																								
			тяжелый	1,7 (1,6;1,9)										U₁₋₂=601,5, p₁₋₂=0,001; U₁₋₃=63,5, p₁₋₃<0,001.																										
			легкий	10 сут.														1,2 (1,1;1,7)	H=12,87; p=0,002	U ₁₋₂ =1018,5; p ₁₋₂ =0,273; U ₁₋₃ =302,0, p ₁₋₃ <0,001.																				
			тяжелый	1,1 (0,9; 1,4)														H=5,12; p=0,077 U ₁₋₂ =852,5, p ₁₋₂ =0,258; U ₁₋₃ =451,0, p ₁₋₃ =0,140.																						
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.																		0,3 (0,1; 0,5)	0,9 (0,4;1,2)	0,4 (0,3;0,8)	H=21,27; p<0,001	U ₁₋₂ =532,5, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =535,0, p ₁₋₃ =0,134.		U ₂₋₃ =394,0, p ₂₋₃ =0,023.												
			тяжелый	0,5 (0,3; 0,7)																		H=6,77; p=0,034 U ₁₋₂ =843,0, p ₁₋₂ =0,017; U ₁₋₃ =476,0, p ₁₋₃ =0,242.																		
			легкий	5 сут.																									1,2 (0,3; 2,1)	H=15,34; p<0,001	U ₁₋₂ =843,0, p ₁₋₂ =0,018; U ₁₋₃ =341,0, p ₁₋₃ <0,001.									
			тяжелый	1,7 (0,8; 2,5)																									U ₁₋₂ =517,5; p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =182,0, p ₁₋₃ <0,001.											
			легкий	10 сут.																													0,2 (0,1; 0,8)	H=9,98; p=0,007	U ₁₋₂ =765,0, p ₁₋₂ =0,003; U ₁₋₃ =622,0, p ₁₋₃ =0,566.					
			тяжелый	0,3 (0,2; 0,7)																													H=10,09; p=0,006 U ₁₋₂ =640,0, p ₁₋₂ =0,004; U ₁₋₃ =490,0, p ₁₋₃ =0,318.							
	Степень светопропускания	Макс. значение, %	легкий	1 сут.		2,7 (2,1; 3,5)	2,6 (1,0;3,9)	0 (0,0; 0,0)	H=59,53; p<0,001	U ₁₋₂ =1089,5, p ₁₋₂ =0,560; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																											U ₂₋₃ =26,0, p ₂₋₃ <0,001.			
			тяжелый	3,2 (2,4; 3,1)	H=58,94; p<0,001 U ₁₋₂ =857,5, p ₁₋₂ =0,016; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																																			
			легкий	5 сут.								2,9 (2,7; 4,0)	H=70,15; p<0,001			U ₁₋₂ =1609,5, p ₁₋₂ =0,051; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																								
			тяжелый	2,5 (1,9; 5,8)								U ₁₋₂ =743,5, p ₁₋₂ =0,043; U ₁₋₃ =456,5, p ₁₋₃ =0,160.																												
			легкий	10 сут.										2,9 (1,3; 5,6)	H=62,24; p=0,014					U ₁₋₂ =884,0, p ₁₋₂ =0,038; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																				
			тяжелый	1,67 (0,9; 5,7)										U ₁₋₂ =836,0, p ₁₋₂ =0,206; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																										
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.														2,3 (1,4; 2,7)	2,0 (1,5;2,4)					0,6 (0,5;0,7)	H=57,21; p<0,001	U ₁₋₂ =974,5, p ₁₋₂ =0,157; U ₁₋₃ =27,0, p ₁₋₃ <0,001.		U ₂₋₃ =27,0, p ₂₋₃ <0,001.												
			тяжелый	3,8 (3,7; 4,1)														H=95,27; p<0,001 U ₁₋₂ =33,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.																						
			легкий	5 сут.																		2,8 (1,8; 3,5)	H=67,71; p<0,001								U ₁₋₂ =652,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.									
			тяжелый	2,9 (3,7; 4,1)																		U ₁₋₂ =559,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =36,0, p ₁₋₃ <0,001.																		
			легкий	10 сут.																									2,8 (2,3; 3,3)	H=71,99; p<0,001					U ₁₋₂ =505,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =13,5, p ₁₋₃ <0,001.					
			тяжелый	3,4 (2,6; 4,6)																									H=78,32; p<0,001 U ₁₋₂ =280,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.											

Примечание: n - число обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

Лиганд	Вид кривой	Показатель		Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика										
				СД-1, осложненным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни									
				1	2					3							
АДФ 2,5 мкг/мл	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	4,5 (2,5; 6,5)	6,2 (3,7;7,1)	6,2 (3,7;7,1)	H=51,88; p<0,001	U ₁₋₂ =914,0, p ₁₋₂ =0,064; U ₁₋₃ =79,0, p ₁₋₃ <0,001.	U₂₋₃=42,0, p₂₋₃<0,001.							
			тяжелый		4,9 (2,2; 5,5)						H=55,28; p<0,001	U ₁₋₂ =703,0, p ₁₋₂ =0,018; U ₁₋₃ =38,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			легкий	5 сут.	4,8 (3,5; 5,4)								H=49,01; p<0,001	U ₁₋₂ =806,5, p ₁₋₂ =0,008; U ₁₋₃ =129,0, p ₁₋₃ <0,001.			
			тяжелый		5,8 (4,5; 6,7)										H=47,67; p<0,001	U ₁₋₂ =948,0, p ₁₋₂ =0,730; U ₁₋₃ =83,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	5,2 (4,07; 6,4)								H=41,36; p<0,001	U ₁₋₂ =1024,0, p ₁₋₂ =0,291; U ₁₋₃ =44,0, p ₁₋₃ <0,001.			
			тяжелый		4,5 (4,4; 5,5)										H=57,95; p<0,001	U ₁₋₂ =749,0, p ₁₋₂ =0,029; U ₁₋₃ =44,0, p ₁₋₃ <0,001..	
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.	11,3 (4,9; 15,9)			20,2 (15,6;21,9)	9,44 (8,26;9,87)				H=45,10; p<0,001	U ₁₋₂ =706,0, p ₁₋₂ =0,001; U ₁₋₃ =219,0, p ₁₋₃ <0,001.			
			тяжелый		9,3 (4,5; 12,1)						H=66,14; p<0,001	U ₁₋₂ =401,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =55,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			легкий	5 сут.	9,3 (6,9; 15,4)										H=43,05; p<0,001	U ₁₋₂ =486,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =130,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		14,1 (6,9; 15,6)												H=62,67; p<0,001
			легкий	10 сут.	18,1 (10,5; 21,4)										H=49,62; p<0,001	U ₁₋₂ =927,0, p ₁₋₂ =0,079; U ₁₋₃ =125,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		14,9 (11,9; 19,3)												H=43,58; p<0,001
	Степень светопропускания	Макс. значение, %	легкий	1 сут.	54,2 (29,5; 75,3)	69,8 (48,9;88,5)	57,4 (44,7;61,4)			H=12,41; p<0,001			U ₁₋₂ =685,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =669,0, p ₁₋₃ =0,941.	U₂₋₃=402,0, p₂₋₃=0,029.			
			тяжелый		62,3 (38,6; 67,9)						H=8,93; p=0,011	U ₁₋₂ =664,0, p ₁₋₂ =0,007; U ₁₋₃ =478,0, p ₁₋₃ =0,253.					
			легкий	5 сут.	27,5 (19,6; 46,6)										H=20,43; p<0,001	U ₁₋₂ =577,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =462,0, p ₁₋₃ =0,023.	
			тяжелый		63,3 (12,3; 78,6)												H=3,57; p=0,168
			легкий	10 сут.	65,9 (41,1; 76,5)										H=8,55; p=0,014	U ₁₋₂ =921,5, p ₁₋₂ =0,072; U ₁₋₃ =441,0, p ₁₋₃ =0,013.	
			тяжелый		66,1 (34,3; 72,6)												H=6,74; p=0,034
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.	35,9 (20,1; 69,3)			67,2 (55,5;77,9)	55,8 (49,5;67,5)	H=19,24; p<0,001			U ₁₋₂ =629,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =404,0, p ₁₋₃ =0,004.		U₂₋₃=411,0, p₂₋₃=0,038.		
			тяжелый		36,2 (19,7; 56,8)						H=34,66; p<0,001	U ₁₋₂ =264,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =232,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			легкий	5 сут.	44,6 (32,2; 54,5)											H=33,34; p<0,001	U ₁₋₂ =409,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =363,0, p ₁₋₃ =0,001.
			тяжелый		31,9 (23,6; 55,3)												
			легкий	10 сут.	47,9 (35,9; 67,8)											H=19,13; p<0,001	U ₁₋₂ =597,5; p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =463,0, p ₁₋₃ =0,024.
			тяжелый		49,9 (23,3; 65,7)												

Примечание: n - число обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

Лиганд	Вид кривой	Показатель		Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика												
				СД-1, осложненным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни											
				1	2					3									
АДФ 10 мкг/мл	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	7,2 (3,6; 8,7)	4,64 (4,04;6,34)	9,70 (7,22;11,50)	Н=36,88; p<0,001	U ₁₋₂ =844,5, p ₁₋₂ =0,014; U ₁₋₃ =330,0, p ₁₋₃ <0,001.	U ₂₋₃ =45,0, p ₂₋₃ <0,001.									
			тяжелый	6,3 (4,1; 10,8)	Н=31,13; p<0,001						U ₁₋₂ =776,0, p ₁₋₂ =0,015; U ₁₋₃ =357,0, p ₁₋₃ =0,009.								
			легкий	5 сут.								4,6 (3,3; 8,9)	Н=37,18; p<0,001	U ₁₋₂ =1086,0, p ₁₋₂ =0,543; U ₁₋₃ =245,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			тяжелый	6,4 (5,7; 7,9)								Н=56,69; p<0,001			U ₁₋₂ =409,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =185,0, p ₁₋₃ <0,001.				
			легкий	10 сут.												5,2 (3,9; 7,6)	Н=37,30; p<0,001	U ₁₋₂ =1049,5, p ₁₋₂ =0,383; U ₁₋₃ =250,5, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый	5,2 (4,2; 9,4)												Н=42,39; p<0,001			U ₁₋₂ =821,0, p ₁₋₂ =0,165; U ₁₋₃ =164,0, p ₁₋₃ <0,001.
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.		16,6 (13,1; 22,6)	8,89 (4,64;12,6)	28,2 (23,45;36,72)	Н=60,04; p<0,001										
			тяжелый	11,6 (10,2; 18,6)	Н=55,44; p<0,001	U ₁₋₂ =620,0, p ₁₋₂ =0,002; U ₁₋₃ =866,0, p ₁₋₃ <0,001.													
			легкий	5 сут.							9,7 (5,3; 11,3)		Н=45,12; p<0,001	U ₁₋₂ =806,5, p ₁₋₂ =0,012; U ₁₋₃ =264,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			тяжелый	16,1 (9,5; 22,8)							Н=62,67; p<0,001	U ₁₋₂ =418,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =118,0, p ₁₋₃ <0,001.							
			легкий	10 сут.											12,3 (6,1; 16,2)		Н=50,13; p<0,001	U ₁₋₂ =803,0, p ₁₋₂ =0,008; U ₁₋₃ =200,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый	14,5 (10,9; 18,4)											Н=60,95; p<0,001	U ₁₋₂ =436,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =158,0, p ₁₋₃ <0,001.			
	Степень светопропускания	Макс. значение, %	легкий	1 сут.			32,6 (21,4; 46,6)	28,6 (23,6;35,6)	48,1 (40,2;59,1)	Н=26,68; p<0,001									U ₁₋₂ =977,0, p ₁₋₂ =0,162; U ₁₋₃ =320,5, p ₁₋₃ <0,001.
			тяжелый	44,1 (30,5; 65,3)	Н=33,49; p<0,001	U ₁₋₂ =454,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =456,0, p ₁₋₃ =0,160.													
			легкий	5 сут.			43,0 (32,1; 63,8)						Н=31,98; p<0,001	U ₁₋₂ =558,5, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =591,0, p ₁₋₃ =0,367.					
			тяжелый	42,6 (37,9;51,9)			Н=39,23; p<0,001				U ₁₋₂ =365,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =433,0, p ₁₋₃ =0,091.								
			легкий	10 сут.								35,8 (25,8; 48,9)					Н=22,51; p<0,001	U ₁₋₂ =829,5, p ₁₋₂ =0,011; U ₁₋₃ =504,0, p ₁₋₃ =0,069.	
			тяжелый	31,5 (16,9; 35,9)								Н=32,06; p<0,001			U ₁₋₂ =749,0, p ₁₋₂ =0,048; U ₁₋₃ =167,0, p ₁₋₃ <0,001.				
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.				66,8 (35,7; 83,5)	36,9 (26,7;49,0)	80,7 (73,2;89,0)						Н=34,08; p<0,001			U ₁₋₂ =686,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =580,0, p ₁₋₃ =0,308.
			тяжелый	45,6 (28,8; 72,9)	Н=34,61; p<0,001	U ₁₋₂ =670,0, p ₁₋₂ =0,009; U ₁₋₃ =390,0, p ₁₋₃ =0,027.													
			легкий	5 сут.				71,1 (44,9; 79,6)					Н=54,38; p<0,001	U ₁₋₂ =458,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =339,0, p ₁₋₃ <0,001.					
			тяжелый	58,4 (41,9; 72,5)			Н=56,18; p<0,001	U ₁₋₂ =475,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =151,0, p ₁₋₃ <0,001.											
			легкий	10 сут.							51,7 (34,3; 77,7)						Н=41,36; p<0,001	U ₁₋₂ =818,0, p ₁₋₂ =0,008; U ₁₋₃ =289,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый	56,3 (52,1; 80,8)							Н=50,09; p<0,001	U ₁₋₂ =724,0, p ₁₋₂ =0,029; U ₁₋₃ =308,0, p ₁₋₃ =0,001.							

Примечание: n - число обследованных; Н – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в больших дозах (10 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА. Так, максимальное значение среднего радиуса агрегатограмм в 1-е сутки лечения было выше на 55,2% ($U=844,5$, $p<0,001$) и на 35,7% ($U=776,0$, $p=0,015$) у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой и умеренно-тяжелой степени, соответственно, по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА. В динамике заболевания отмечается снижение значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА, независимо от тяжести ДКА.

Таким образом, нами установлено, что у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени, резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Если судить по среднему радиусу агрегатов, то спонтанная агрегация у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, осуществляется более интенсивно. В то же время у них, по сравнению с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, величины, характеризующие степень светопропускания, оказались сниженными. При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых дозах при СД-1 у больных СД-1 независимо от степени тяжести, ДКА была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок. В то же время при добавлении в кровь АДФ в больших дозах (10 мкг/мл) агрегация тромбоцитов у данной когорты пациентов оставалась сниженной в сравнении с здоровыми лицами, но была повышена в сравнении с больными СД-1 без ДКА.

В литературе имеется достаточно много противоречивых работ, демонстрирующих агрегационную функцию тромбоцитов у больных СД [11-14]. Так, Б.И. Кузник в своих исследованиях продемонстрировал данные, свидетельствующие о том, что при СД-1 АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижена. При этом автор связывает уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных СД-1 с повышенной их спонтанной агрегацией [12].

Ю.В. Нелаева также установила снижение АДФ-индуцированной агрегации на 23% по сравнению с показателями здоровых лиц наряду с снижением абсолютного количества тромбоцитов. При этом автор отмечает, что интенсивность тромбоцитарно-коагуляционных изменений наиболее выражена у больных СД-1 типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии [13].

В то же время И.П. Краснопевцевой установлено ускорение АДФ-индуцированной агрегации у пациентов СД-1 в среднем на 15% в сравнении с показателями у здоровых людей [14].

Необходимо отметить, что сдвиг pH в кислую сторону оказывает выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов. В опытах *in vitro*, проведенных Е.В. Альфонсовой и Б.И. Кузником, показано, что выраженные изменения агрегации наблюдались при сдвиге pH пробы 7,28 и ниже, при этом появляется спонтанная агрегация тромбоцитов, происходит снижение концентрации фибриногена и нарастание РМФК. Увеличение глубины и продолжительности ацидоза приводит к развитию вторичной гипокоагуляции, при этом удлиняются основные параметры и снижается амплитуда тромбоэластограммы [12].

Метаболические сдвиги, возникающие в организме на фоне ацидоза, являются причиной снижения электрокинетического потенциала тромбоцитов, что увеличивает их взаимное склеивание и нарушение микроциркуляции вследствие образования агрегатов [12]. Диабетический кетоацидоз, вероятно, по этому же механизму способствует адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия.

Таким образом, гиперкоагуляция, которая сопровождает кислую среду крови, характеризуется увеличением активности плазменных факторов, более быстрой полимеризацией фибрина, нарушением процессов дезагрегации, понижением электрокинетического потенциала тромбоцитов, что лежит в основе развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [12].

Механизм формирования внутрисосудистого тромбообразования является одним из важнейших звеньев патологических процессов, лежащих в основе нарушения микроциркуляции.

Выводы. Полученные результаты следует учитывать при лечении кетоацидоза у больных СД-1, в частности в проведении антиагрегантной терапии, когда клинически значимые лабораторные показатели косвенно свидетельствуют о гиперкоагуляции.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Муха Н.В. – 45% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническое редактирование).

Говорин А.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Филев А.П. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фетисова Н.В. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Калашникова Н.М. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.1.20. Кардиология.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. 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.
2. Tsai H.C., Hsu P.S., Pan L.F., et al. The Presence of Diabetes Mellitus or Pre-diabetes Mellitus Increases Mortality from Heart Disease in a Taiwanese Population: A 10-year Follow-Up Study. BMC Cardiovasc Disord. 2023. 23. 375.
3. Haji M., Erqou S., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Type 1 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Aug. 202. 110805.
4. Baechle C., Eckert A., Kamrath C., Neu A., Manuwald U., Thiele-Schmitz S., et al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Mar. 197.
5. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2021. 2. 85–95.
6. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. Can J Diabetes. 2019. 43. 361-9.
7. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином. Сахарный диабет. 2007. 10 (3). 33-39.
8. Муха Н.В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. 2016. 4. 7–10.
9. Полянцев А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Скобельдина Т.А., Ованенко В.С. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. Вестник ВолГМУ. 2017. 3 (63). 16-22.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020. 23 (1S). 42-114.
11. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11 (1). 85–91.
12. Альфонсова Е.В., Кузник Б.И. Влияние метаболического ацидоза на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиз. Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. 2014. 6. 46-47.

13. Нелаева Ю.В. Гемостатические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией. Возможности коррекции альфа-липоевой кислотой. [диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Москва, 2005.
14. Краснопевцева И.П., Бондарь И.А., Пикалов И.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом первого типа. Медицина и образование в Сибири. 2013. 3. 11.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. 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. in Russian.
2. Tsai H.C., Hsu P.S., Pan L.F., et al. The Presence of Diabetes Mellitus or Pre-diabetes Mellitus Increases Mortality from Heart Disease in a Taiwanese Population: A 10-year Follow-Up Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023. 23. 375.
3. Haji M., Erqou S., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Type 1 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Aug. 202. 110805.
4. Baechle C., Eckert A., Kamrath C., Neu A., Manuwald U., Thiele-Schmitz S., et al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Mar. 197.
5. Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaikalsky Medical Vestnik: electronic scientific publication*. 2021. 2. 85–95. in Russian.
6. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2019. 43. 361-9.
7. Ametov A.S., Solov'eva O.L. Disorders in the hemostatic system in diabetes mellitus and ways to correct them when prescribing combination therapy with Diabeton MV and metformin. *Diabetes mellitus*. 2007. 10 (3). 33-39. in Russian.
8. Mucha N.V. Platelet aggregation in patients with diabetes type 1 diabetes complicated by ketoacidosis. *Zabaikalsky Medical Vestnik: electronic scientific publication*. 2016. 4. 7–10. in Russian.
9. Poliantsev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V., Skobeldina T.A., Ovanenko V.S. Hemostatic disorders in patients with diabetes mellitus. *Vestnik VolGMU*. 2017. 3 (63). 16–22. in Russian.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Nikonova T.V. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020. 23 (1S). 42-114. in Russian.
11. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015. 11 (1). 85–91. in Russian.
12. Alfonsova E.V., Kuznik B.I. Effect of metabolic acidosis on the state of the vascular-platelet hemostasis, blood coagulation and fibrinolysis. Scientific review. *Medical Sciences*. 2014. 6. 46–47. in Russian.
13. Nelaeva Yu.V. Hemostatic changes in patients with type 1 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. Possibilities of correction with alpha-lipoic acid. [dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005. in Russian.
14. Krasnopevtseva I.P., Bondar I.A., Pikalov I.V. Features of vascular platelet and coagulative hemostasis at patients with diabetes mellitus of 1 type. *Medicine and education in Siberia*. 2013. 3. 11. in Russian.

Пашкевич А.В., Серебрякова О.В.

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NOS3 (G894T) У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

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

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма синтазы оксида азота NOS3 (G894T) среди пациентов, страдающих бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 240 пациентов, страдающих бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, которые были поделены на три группы. Группы были сформированы для сравнительного анализа, при этом каждая группа состояла из 80 человек. В рамках исследования проводилось клиническое обследование и молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T) с использованием метода ПЦР во всех созданных группах.

Результаты. Пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой, обладают высокой частотой G-аллеля полиморфизма NOS3 894G/T по сравнению с теми, у кого имеется только сахарный диабет 2 типа или бронхиальная астма. G-аллель гена NOS3 894G/T способствует повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой.

Заключение. Для выявления подверженности повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой может быть полезным проведение исследования полиморфизма гена NOS3 (G894T).

Ключевые слова: оксид азота, полиморфизм NOS3 (G894T), сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма

Pashkevich A.V., Serebryakova O.V.

**NOS3 GENE POLYMORPHISM (G894T) IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF
BRONCHIAL ASTHMA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

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

The aim of the research. We aimed to study the prevalence of genetic variants in the NOS3 gene (G894T) related to nitric oxide production in individuals with both asthma and type 2 diabetes.

Materials and methods. The study was carried out among 240 patients suffering from asthma and diabetes type 2, dividing them into three groups for comparative analysis, each of which had 80 people. Clinical examination and molecular genetic analysis of the polymorphism of nitric oxide synthase NOS3 (G894T) was performed by PCR in all groups.

Results. Patients suffering from type 2 diabetes and asthma have a high frequency of G-allele polymorphism NOS3 894G/T compared with those who have only type 2 diabetes or asthma. The G-allele of the NOS3 894G/T polymorphism contributes to an increased risk of developing diabetes type 2 in patients with asthma.

Conclusion. The study of NOS3 polymorphism (G894T) may be useful to identify a group of patients with asthma who are at increased risk of diabetes type 2.

Keywords: asthma, diabetes type 2, comorbidity, nitrogen oxide, polymorphism NOS3 (G894T)

В настоящее время проблемы мирового здравоохранения стали тесно связаны с ростом заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), которые приводят к увеличению числа инвалидности и смертности среди населения [1, 2]. Безусловно, также растет число людей с комбинацией этих заболеваний. Изучение коморбидности – это актуальное направление в современной медицине, которое требует всестороннего анализа. Важно отметить, что влияние сопутствующих болезней на бронхиальную астму может быть разнообразным и определенно изменяет ее течение и прогноз [3, 4]. Оксид азота (NO) играет особую роль в патогенезе бронхиальной астмы и сахарного

диабета 2 типа, что вызывает повышенное внимание у ученых. Ферменты семейства цитохрома P-450, известные как NO-синтазы (NOS), ответственны за синтез NO в организме человека. Шаханов А.В. отмечает в своем исследовании, что существует три формы NOS – нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS), кодируемые соответствующими генами NOS1, NOS2 и NOS3 [5]. Идентифицированные гены проявляют свою экспрессию в различных клетках и тканях, а также связаны с различными заболеваниями, такими как БА и СД2. В начальной фазе воспаления формы NOS активно участвуют в выработке NO, что связано с провоспалительным ответом. Изменение активности различных форм NOS, особенно в случае мутаций в генах, кодирующих синтазы оксида азота, может повлиять на возможность NO действовать как физиологический регулятор. [5]. Особый интерес для научного сообщества представляет изучение полиморфизма генов NOS3 в контексте его роли в развитии сосудистых осложнений при СД2, в том числе в развитии микроангиопатии микроциркуляторной сети в легких, которое может влиять на течение БА.

Цель исследования: установить, какие именно аллели и генотипы гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T) встречаются у пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Проведено исследование на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, где участвовали пациенты, разделенные на три группы для проведения сравнительного анализа. Для включения в исследование у пациентов должны были быть следующие критерии: постоянное проживание на территории Забайкальского края, европеоидная раса, возраст от 40 до 60 лет, диагноз СД2, установленный эндокринологом, в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023 год); диагноз БА, установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (2023 год); стаж заболевания более 5 лет и подписание добровольного информированного согласия. Отказ пациента от участия в исследовании, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, курение, хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе, применение системных глюкокортикоидов, декомпенсация сахарного диабета, обострение бронхиальной астмы являлись критериями невключения в данное исследование. В 2021 году Локальный Этический Комитет ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России одобрил проведение этого исследования.

В исследовании было задействовано 240 пациентов, из которых было 119 мужчин (49%) и 121 женщина (51%) в возрасте от 46 до 60 лет. Медиана возраста пациентов составила 51 [47; 58] год. Клиническая характеристика пациентов в исследовании представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах.

Параметр	1 группа – сочетание БА + СД2 (n=80)	2 группа – изолированная БА (n=80)	3 группа – изолированный СД2 (n=80)	p
Количество мужчин	41 (51%)	38 (48%)	40 (50%)	0,032
Количество женщин	39 (49%)	42 (52%)	40 (50%)	0,031
Возраст, лет	50 [47; 56]	52 [48; 59]	53 [47; 59]	0,134
Степень тяжести БА				
Средней степени	31 (39%)	48 (60%)	-	$\chi^2=2,67$ p = 0,401
Тяжелой степени	49 (61%)	32 (40%)	-	$\chi^2=1,34$ p = 0,562
Принимаемая базисная терапия по СД2	Метформин 1000 мг 2 раза в сутки + Алоглиптин 12,5 мг 1 раз в сутки	-	Метформин 1000 мг 2 раза в сутки + Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки	
Принимаемая базисная терапия по БА	ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие β 2-агонисты	ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие β 2-агонисты.		

При проведении медицинского обследования пациентов собирались жалобы, анализировался анамнез заболевания и изучалась медицинская документация. Для генетического анализа использовались образцы ДНК из периферической венозной крови. Выбранным объектом исследования был полиморфизм гена NOS3 (G894T). Применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) и набор для определения геномных вариации человека НПФ «Литех» (Москва). Лабораторное определение полиморфизмов осуществлялось в лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета Statistica 10. Для сравнения частот аллелей и генотипов по бинарному признаку применялся критерий χ^2 . Отношение шансов событий в разных группах анализировалось через величину отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI95%). Связь полиморфизма с развитием заболевания оценивалась с учетом общей и мультипликативной моделей наследования, основанных на равновесии Харди-Вайнберга в распределении аллелей. При уровне значимости менее 0,05 выявлялись статистически значимые различия.

Результаты исследования. Согласно данным исследования, геномная информация о полиморфизме гена NOS3 894G/T показала следующие результаты: GT-генотип был обнаружен у 103 человек (43%), GG-генотип – у 82 человек (34%) и TT-генотип – у 55 человек (23%). Аллель G составила 53% (n=185), в то время как аллель T – 47% (n=158). Эти данные указывают на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,06$, p=0,0345). Структурированное распределение генетической информации по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Распространённость генотипов и аллелей полиморфизма NOS3 894G/T в исследуемых группах

Генотип / Аллель	1 группа – сочетание БА и СД2 (n =80)	2 группа – изолированная БА (n =80)	3 группа – изолированный СД2 (n =80)	χ^2 ; p
GG	0,105	0,301	0,201	$\chi^2 = 9,03$ p = 0,002
GT	0,624	0,307	0,248	
TT	0,204	0,101	0,295	
G	0,635	0,566	0,243	$\chi^2 = 8,11$ p = 0,011
T	0,106	0,205	0,134	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2 = 0,78$ p = 0,021	$\chi^2 = 1,45$ p = 0,55	$\chi^2 = 0,012$ p = 0,6789	

Исследование показало, что разные группы пациентов в исследовании имеют различия по распределению аллелей и генотипов. Увеличение частоты встречаемости G-аллеля было обнаружено при сравнении группы, в которой сочетаются БА и СД2, с группами, где присутствуют только БА или только СД2 ($\chi^2=2,55$, p=0,0326). Анализ частот распределения показал, что наличие G-аллеля полиморфизма NOS3 894G/T увеличивает риск развития мультиморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,3 раза по сравнению с случаями, когда присутствует только БА или только СД2 (OR=1,38, 95% CI: 0,98 – 3,55).

Обсуждение. В современных исследованиях активно изучается влияние генетических вариаций синтазы оксида азота на различные сочетания заболеваний, включая бронхиальную астму и сахарный диабет [6]. Полученные нами данные можно объяснить у пациентов с сочетанием сахарного диабета и бронхиальной астмы развитием эндотелиальной дисфункции и микроангиопатии, особенно в микроциркуляторной сети в легких. Согласно исследованию Сорокиной Ю.А., изменения в гене NOS3 связаны с оксидативным стрессом, а также могут оказывать влияние на клеточный ответ и уровень глюкозы. Она также указывает, что наличие определенного генотипа eNOS3 (Glu298Asp) может способствовать развитию сосудистых осложнений, которые, в свою очередь, могут повлиять на течение

бронхиальной астмы и сахарного диабета типа 2 [7]. Исследование, проведенное в 2013 году Jia Z. и его коллегами, включало анализ 19 статей, в которых участвовало 8 тысяч пациентов с генотипом 4b/4a VNTR NOS3, а также 19 статей с участием 8 600 пациентов с генотипом G894T. В результате было доказано, что полиморфизм гена eNOS3 (4b/a и G894T) связан с развитием сахарного диабета 2 типа [8]. Установлено, что наличие полиморфизма 4a у пациента увеличивает риск заболевания сахарным диабетом 2 типа в 1,32 раза, а аллель 894G также связана с повышенным риском развития СД2. Таким образом, наличие полиморфизма гена eNOS3 4b/a VNTR и G894T ассоциируется с риском развития СД2, что согласуется с нашими результатами.

Важно отметить, что в зарубежных и отечественных исследованиях недостаточно информации о влиянии полиморфизма гена NO-синтазы на развитие сочетанной патологии дыхательной и эндокринной системы. В работах Уряшева О.М. и Огородовой Л.М. было продемонстрировано что важные патогенетические признаки БА могут быть связаны с наличием определенных полиморфных вариантов гена iNOS. Согласно их работам, полиморфизм 954G/C и (CCTTT) n гена iNOS ассоциируется с развитием бронхиальной астмы [9, 10]. В ходе проведения научного исследования, авторами которого были Стафеев А.Н. и его коллеги, были изучены генетические варианты NO синтазы при бронхиальной астме и различных сопутствующих заболеваниях. В рамках данного исследования была проанализирована структура сопутствующих заболеваний у пациентов, находившихся в стационаре, а также было изучено распределение полиморфизмов генов NOS3 в зависимости от сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа [11]. Однако данное исследование проводилось с использованием небольшой выборки пациентов. Изучение ассоциации генетических полиморфизмов синтаз оксида азота в контексте коморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа является важным направлением исследований, требующим дальнейшего обширного анализа среди различных групп населения из-за широкого распространения указанных заболеваний.

Заключение. Пациенты, страдающие от сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, отличаются повышенной частотой встречаемости полиморфизма гена NOS3 894G/T по аллели G в сравнение с теми, у кого диагностирован только сахарный диабет 2 типа или только бронхиальная астма. G-аллель гена NOS3 894G/T, в свою очередь, ассоциируется с увеличенной вероятностью развития сахарного диабета 2 типа у тех, кто имеет бронхиальную астму.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Пашкевич А.В. – идея и разработка концепции статьи, сбор и интерпретация данных, анализ литературы, написание и оформление текста статьи (70%).

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

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.1.19. Эндокринология.

3.1.29. Пульмонология.

Список литературы:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: www.ginasthma.org.
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD. 2014. 963-974.
3. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Современные проблемы науки и образования. 2019. 3. 72-86.

4. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз. Современные проблемы науки и образования. 2020. 4. 43-52. doi: 10.17513/spno.30062.
5. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A И NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2017. 25 (3). 378-390. doi: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390.
6. Хачерян М.К., Серебрякова О.В., Просяник В.И. и др. Роль генетического полиморфизма NOS3 (С786Т) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 4. 81-86. DOI 10.52485/19986173_2018_4_81. EDN VQKWXM.
7. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа (литературный обзор). Архивь внутренней медицины. 2014. 6 (20). 34-37. EDN TGWWAF.
8. Jia Z. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J.* 2013. 60 (7). 893–901.
9. Урясьев О.М., Шаханов А.В., Рогачиков А.И. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаз оксида азота. ЗВ. 2015. 1 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-v-razvitii-bronhialnoy-astmy-znachenie-sintaz-okside-azota> (дата обращения: 21.11.2023).
10. Огородова Л.М. и др. Роль полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы. Бюллетень СО РАМН. 2011. 31 (4).
11. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз. Современные проблемы науки и образования. 2020. 4.

References:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: www.ginasthma.org.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD* 2014.9 963-974.
3. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Bronchial asthma and comorbid conditions. Modern problems of science and education. 2019. 3. 72-86. in Russian.
4. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid conditions. Variants of genetic polymorphisms of NO synthetases. Modern problems of science and education. 2020. 4. 43-52. doi: 10.17513/spno.30062. in Russian.
5. Shakhanov A.V., Nikiforov A.A., Uryasyev O.M. Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A AND NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and essential hypertension. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017. 25 (3). 378-390. doi: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390. in Russian.
6. Khacheryan M.K., Serebryakova O.V., Prosyanyk V.I. et al. The role of genetic polymorphism NOS3 (C786T) in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus living in the Trans-Baikal region. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2018. 4. 81-86. DOI 10.52485/19986173_2018_4_81. EDN VQKWXM. in Russian.
7. Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V. Polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and type 2 diabetes mellitus (literature review). *Archives of Internal Medicine*. 2014. 6 (20). 34-37. EDN TGWWAF. in Russian.
8. Jia Z. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J.* 2013. 60 (7). 893-901.

9. Uryazyev O.M., Shakhanov A.V., Rogachikov A.I. Genetic factors in the development of bronchial asthma: the significance of nitric oxide synthesis. FOR. 2015. 1 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-v-razvitii-bronhialnoy-astmy-znachenie-sintaz-oksida-azota> (accessed: 11/21/2023). in Russian.
10. Ogorodova L.M. et al. The role of polymorphism of the inducible NO-synthase gene in the formation of the bronchial system. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2011. 31 (4). in Russian.
11. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid conditions. Variants of genetic polymorphisms of NO synthetases Modern problems of science and education. 2020. 4. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_81
УДК 616.895.4-07:[378.4:61]-057.875

¹Петров А.В., ¹Петрова М.М., ¹Каскаева Д.С., ^{1,2}Шнайдер Н.А.

СКРИНИНГ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022,

Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости симптомов тревоги и депрессии у студентов первых курсов медицинского университета в постканикулярный период.

Методы. В исследовании приняло участие 70 студентов первых курсов медицинского университета (средний возраст $17,9 \pm 1,31$ лет). Исследование проведено в рамках периодического медицинского осмотра участников в течение первого семестра (в ранний постканикулярный период). Была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. Анализ ответов на вопросы субшкалы тревоги HADS показал, что более трети участников анкетирования (38,6%) имели тревожные расстройства, из которых более половины участников (51,9%) нуждались в консультации клинического психолога или психотерапевта. У 21,4% участников выявлено чувство напряжения, 27,2% – страх, 24,3% – беспокойные мысли, 17,1% – невозможность расслабиться, 22,8% – внутреннее напряжение или дрожь, 40% – неусидчивость, 31,4% – паника. Анализ ответов на вопросы по субшкале депрессии HADS свидетельствовал о том, что 22,9% студентов имели депрессивные расстройства, из которых более трети (37,5%) нуждались в консультации клинического психолога или психотерапевта. У 27,1% участников отмечалось снижение/отсутствие удовольствия от чего-то, что раньше приносило положительные эмоции, 10% – невозможность рассмеяться, 15,7% – отсутствие чувства бодрости, 20% – медлительность, 15,7% – нежелание следить за своей внешностью, 18,6% – снижение чувства удовлетворенности от хобби, 20% – снижение чувства удовольствия от хорошей книги, радио- или телепрограммы.

Заключение. Расширение стандартного объема проведения периодического медицинского осмотра позволило провести скрининг психоэмоционального состояния студентов в постканикулярном периоде осеннего семестра и выявить группу риска развития и нарастания имеющихся тревожно-депрессивных расстройств в течение учебного процесса, что может оказать неблагоприятное влияние как на качество жизни студентов, так и на эффективность и успешность обучения.

Ключевые слова: тревога, депрессия, молодые взрослые, высшее образование

¹Petrov A.V., ¹Petrova M.M., ¹Kaskaeva D.S., ^{1,2}Shnyder N.A.

SCREENING OF ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN MEDICAL STUDENTS

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022;

²V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev Street, St. Petersburg, Russia, 192019

The aim of the research was to study the frequency of occurrence of anxiety and depression in first-year medical university students in the post-holiday period.

Materials and methods. The study involved 70 first-year medical university students (average age $17,9 \pm 1,31$ years). The study was conducted as part of a periodic medical examination of participants during the first semester (in the early post-holiday period). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used.

Results. *The analysis of the answers to the questions of the HADS anxiety subscale showed that more than a third of the survey participants (38,6%) had anxiety disorders, of which more than half of the participants (51,9%) needed the advice of a clinical psychologist or psychotherapist. 21,4% of participants had a feeling of tension, 27,2% - fear, 24,3% - restless thoughts, 17,1% - inability to relax, 22,8% - internal tension or trembling, 40% - restlessness, 31,4% - panic. Analysis of answers to questions on the HADS depression subscale indicated that 22,9% of students had depressive disorders, of which more than a third (37,5%) needed the advice of a clinical psychologist or psychotherapist. 27,1% of participants had a decrease/lack of pleasure from something that used to bring positive emotions, 10% - inability to laugh, 15,7% - lack of a sense of cheerfulness, 20% - slowness, 15,7% - unwillingness to monitor their appearance, 18,6% - decreased sense of satisfaction from hobbies, 20% - decreased feelings of pleasure from a good book, radio or TV program.*

Conclusion. *The expansion of the standard scope of periodic medical examination made it possible to screen the psycho-emotional state of students in the post-holiday period of the autumn semester and identify a risk group for the development and increase of existing anxiety-depressive disorders during the educational process, which can have an adverse effect on both the quality of life of students and the effectiveness and success of training.*

Keywords: *anxiety, depression, young adults, higher education*

Тревога и депрессия являются распространенными эмоциональными расстройствами среди лиц юношеского возраста [1, 2], которые вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней [3, 4]. Это часто оказывает опасное воздействие на физическое и психическое здоровье молодежи и может повлиять на качество их жизни [5]. В этом отношении не только ранняя диагностика тревоги и депрессии в рассматриваемой возрастной категории населения [6], но и психологическая поддержка [7], психотерапевтическое сопровождение [8, 9] и, в ряде случаев, медикаментозное лечение [10, 11], могут стать ключевыми инструментами в борьбе с различными факторами риска тревоги [12] и депрессии [12].

Тревога и депрессия — две самые распространённые реакции человека на стресс. Они могут сочетаться в широком диапазоне, который варьирует от 23% до 87% случаев [13]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире тревожными и депрессивными расстройствами страдает свыше 300 миллионов человек [14]. Однако, следует признать, что первичная диагностика тревоги и депрессии в юношеском возрасте может запаздывать, что может быть связано с низкой комплаентностью представителей этой возрастной категории населения к сотрудничеству с медицинскими психологами и психотерапевтами [15], а также с их низкой частотой обращаемости за специализированной медицинской помощью [15]. Напротив, влияние неквалифицированных «психологов» в медиа-пространстве и высокий темп жизни современной молодежи, наряду с учебными и рабочими нагрузками, могут оказывать дополнительный повреждающий эффект на психическую сферу [16].

По данным ряда авторов [17], тревога и депрессия в юношеском возрасте чаще встречаются у представителей женского пола [18]. Это может быть связано с частой изменчивостью гормонального фона в разные периоды жизни – менструацией, беременностью [19, 20]. Однако существуют триггерные (провоцирующие) факторы, которые способствуют возникновению тревожных и депрессивных расстройств в равной степени у обоих полов [21]. В целом, причины развития этих расстройств могут быть как внутренними (наследственность, нарушение гормонального фона и баланса нейромедиаторов в мозге), так и внешними (утрата кумира, близкого, невозможность продолжения желаемого образования и т. д.) [22].

Ранняя диагностика тревоги и депрессии у лиц юношеского возраста может с успехом осуществляться в рамках проведения первичных и периодических медицинских осмотров, согласно приказу 29н от 28.01.2021 «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры», а также приказу 404н

от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». В то же время для скрининга тревоги и депрессии в рамках первичных и периодических медицинских осмотров организованного населения юношеского возраста могут с успехом применяться валидные шкалы и опросники, заполнение которых не требует дополнительных временных затрат у врачей первичного звена здравоохранения (например, врачей общей практики). К таким шкалам можно отнести широко применяемый в России и за рубежом психометрический тест — госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS — от англ. Hospital Anxiety and Depression Scale).

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости тревоги и депрессии у студентов младших курсов медицинского университета в постканикулярный период.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на базе Клиники семейной медицины (главный врач — к.м.н., доцент Д.С. Каскаева) и кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования (заведующей кафедрой — д.м.н., профессор М.М. Петрова) Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (ректор — д.м.н., проф. А.В. Протопопов) в рамках проведения периодического медицинского осмотра студентов 1-2 курсов лечебного и педиатрического факультетов в начале учебного года (в первом семестре) в период с сентября по октябрь включительно.

Критерии включения: возраст — юношеский (муж. — 16-21 год; жен. — 15-20 лет), по классификации возраста населения, принятой ВОЗ [23]; юноши и девушки русскоговорящие; студенты 1-2 курсов лечебного и педиатрического факультетов; добровольное согласие к участию в настоящем исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 21 года для представителей мужского пола и старше 20 лет для представителей женского пола; иностранные студенты (англоговорящие и др.); студенты 3-6 курсов; отказ от участия в настоящем исследовании.

Исследователи не получали никакого вознаграждения за проведение настоящего исследования. Участники анкетировались анонимно и не получали никакого вознаграждения за участие в настоящем исследовании.

Тип исследования: открытое, наблюдательное, поперечное, кросс-секционное.

Исследователи не владели никакой информацией об участниках анкетирования, кроме возраста, пола и места обучения.

Общая выборка составила 70 человек. Возраст участников варьировал от 16 лет до 21 года (рис. 1), распределение возраста участников было нормальным ($p > 0,05$). Медиана возраста составила 18 (P_{25} : P_{75} = 17:19) лет. Средний возраст участников анкетирования составил $17,9 \pm 1,31$ лет.

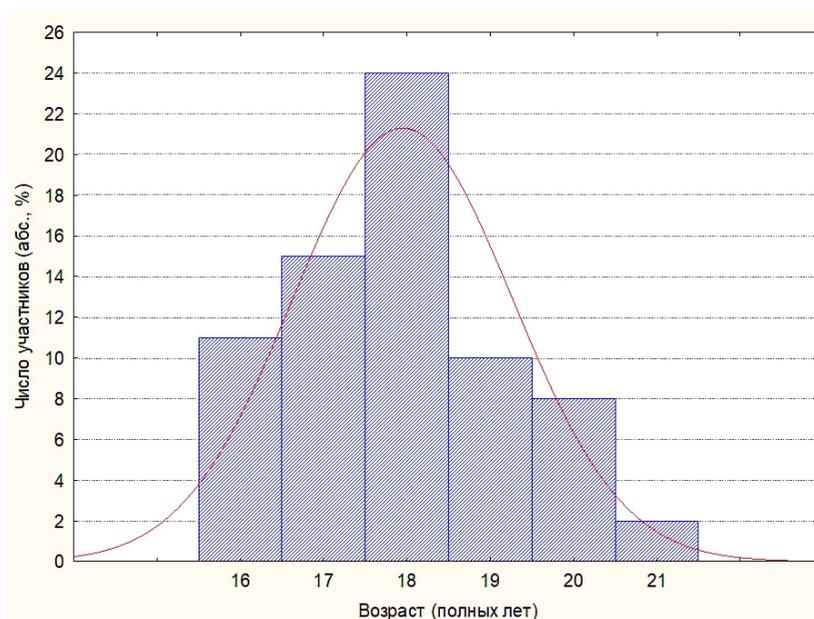


Рис. 1. Гистограмма распределения возраста участников исследования

Анкетирование участников осуществлялось с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [24]. Шкала, разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г., относится к опросникам для самозаполнения, скрининговым методам выявления тревоги и депрессии у широкого круга пациентов, в том числе в общемедицинской сети; шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две субшкалы, каждая из которых содержит по 7 вопросов, отвечающих тематике раздела. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие степень нарастания симптоматики – градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствии) до 4 (максимальная выраженность).

Оценка осуществлялась в баллах по субшкалам тревоги и депрессии, в том числе: оценка по субшкале тревоги от 0 до 7 баллов — вариант нормы, 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога, 11 и более баллов — клинически выраженная тревога; оценка по субшкале депрессии от 0 до 7 баллов — вариант нормы, 8-10 баллов — субклинически выраженная депрессия, 11 и более баллов — клинически выраженная депрессия.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных команд для обработки биомедицинских данных STATISTICA, v.10.0 (StatSoft, USA). Для оценки межгрупповых различий параметрических данных использовался критерий t Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. *Оценка уровня тревоги.* Оценка уровня тревоги по субшкале HADS в общей выборке варьировала от 0 баллов до 17 баллов (рис. 2) гистограмма распределения.

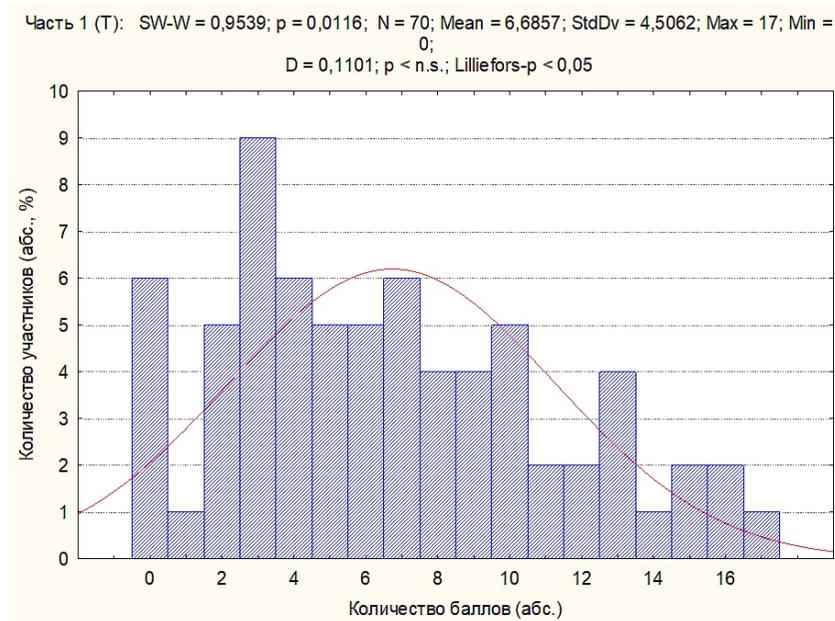


Рис. 2. Гистограмма распределения оценок уровня тревоги по HADS-A

Медиана суммы баллов составила 6 ($P_{25}: P_{75} = 3:10$) баллов. Средняя оценка уровня тревоги у участников анкетирования составила $6,7 \pm 4,51$ баллов, что соответствует варианту нормы (0-7 баллов). Однако 13 из 70 участников (18,6%) имели оценку уровня тревоги от 8 до 10 баллов, что соответствовало субклинической тревоге. При этом, медиана суммы баллов у участников с субклинической тревогой составила 8 ($P_{25}: P_{75} = 8:10$) баллов. Средняя оценка уровня субклинической тревоги составила $9,1 \pm 0,86$ баллов. Обращает на себя внимание, что 14 из 70 участников (20%) имели оценку уровня тревоги, которая варьировала от 11 до 17 баллов, что соответствовало клинически выраженной тревоге. При этом, медиана суммы баллов у участников с клинически выраженной тревогой составила 13 ($P_{25}: P_{75} = 12:15$) баллов. Средняя оценка уровня клинически выраженной тревоги составила $13,6 \pm 1,91$ баллов.

Дополнительно были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, испытывают ли участники чувство напряжения (рис. 3): 34,3% – совсем не испытывали чувства напряжения; 44,3% – ответили, что испытывают время от времени; 17,1% – часто; 4,3% – все время (рис. 2). Таким образом, чувство

напряжения было оценено как клинически значимое почти четвертью (21,4%) участниками.

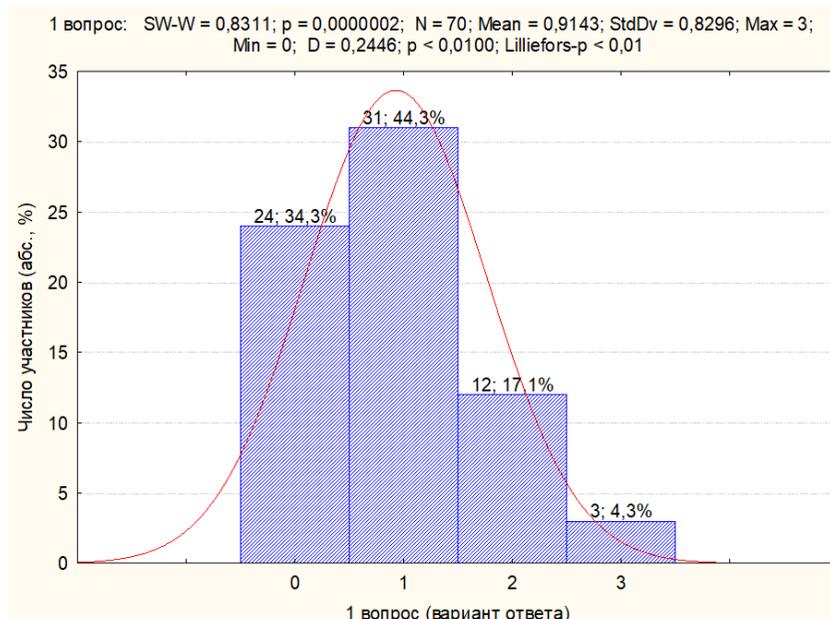


Рис. 3. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 1 по HADS-A: 0 – совсем не испытываю; 1 – время от времени, иногда; 2 – часто; 3 – все время

Нами проанализированы варианты ответов на вопрос о том, испытывают ли участники чувство страха (рис. 4): 38,6% отрицали ощущение чувства страха; 34,3% ответили, что иногда возникает страх, но он их не беспокоит; 22,9% беспокоил страх небольшой интенсивности; 4,3% беспокоил страх высокой интенсивности.

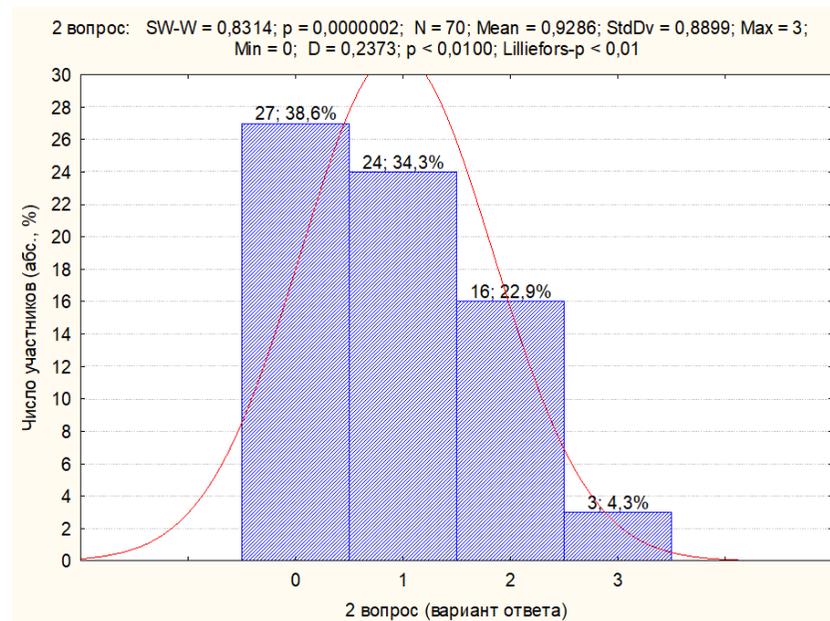


Рис. 4. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 2 по HADS-A: 0 – совсем не испытываю; 1 – иногда, но это меня не беспокоит; 2 – да, это так, но страх не очень велик; 3 – определенно это так, и страх очень велик

Также были изучены варианты ответов на вопрос о том, как часто участники анкетирования отмечают беспокойные мысли у себя в голове (рис. 5): 38,6% ответили, что только иногда; 37,1% выбрали, что время от времени и не так часто; 14,3% беспокойные мысли беспокоили большую часть времени; 10,0% – беспокойные мысли были постоянными.

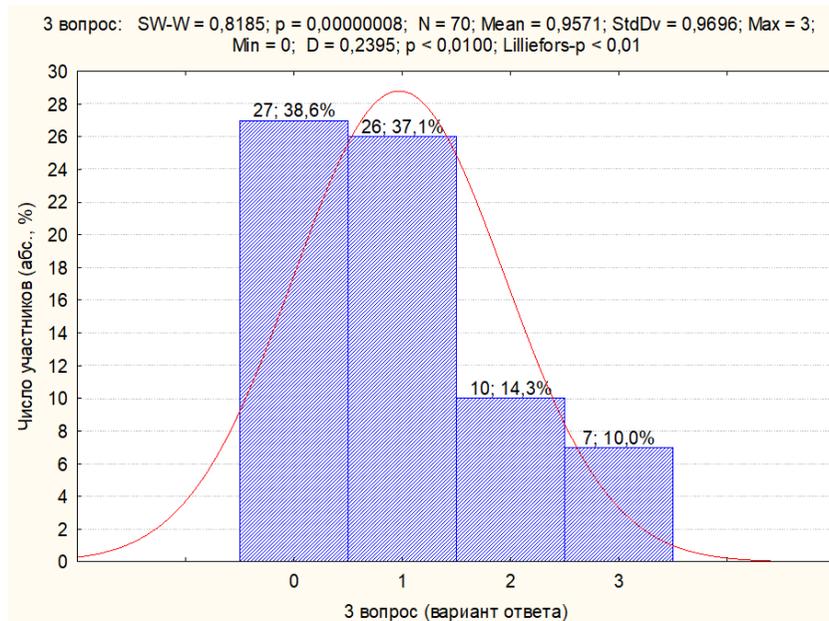


Рис. 5. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 3 по HADS-A: 0 – только иногда; 1 – время от времени и не так часто; 2 – большую часть времени; 3 – постоянно.

Были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, могут ли участники анкетирования легко присесть и расслабиться (рис. 6): 47,1% ответили, что определенно, это так; 35,7% выбрали, что наверно, это так; 11,4% могли расслабиться лишь изредка; 5,7% совсем не могли.

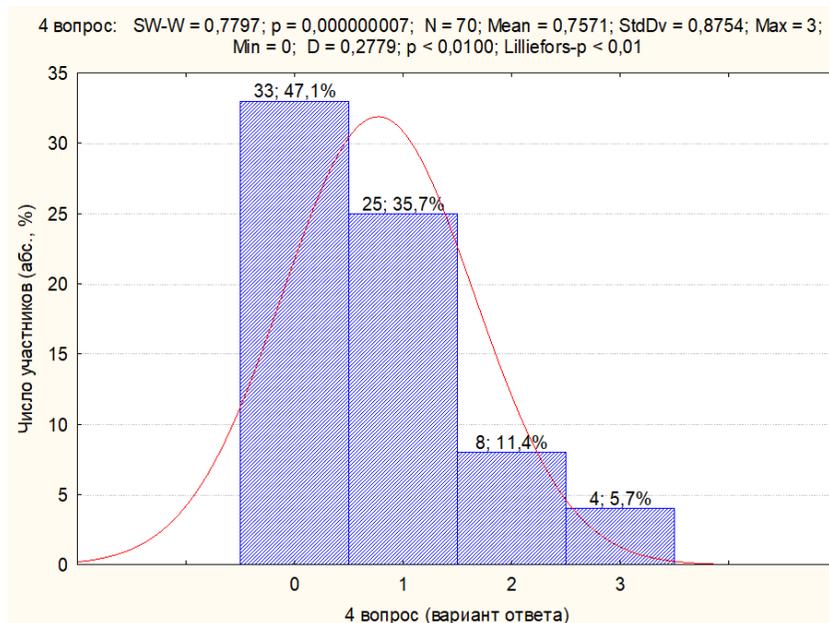


Рис. 6. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 4 по HADS-A: 0 – определенно, это так; 1 – наверно, это так; 2 – лишь изредка, это так; 3 – совсем не могу

Также были изучены варианты ответов на вопрос о том, как часто участники анкетирования испытывают внутреннее напряжение или дрожь (рис. 7): 32,9% ответили, что совсем не испытывали; 44,3% выбрали, что иногда; 21,4% отмечали, что часто; 1,4% – внутреннее напряжение или дрожь возникали очень часто.

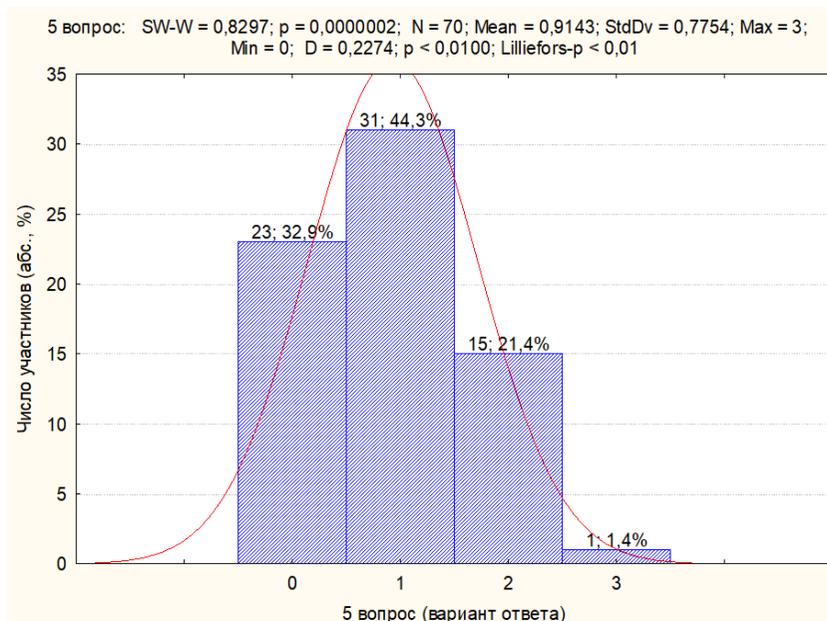


Рис. 7. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 5 по HADS-A: 0 – совсем не испытываю; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – очень часто

Также были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, как часто участники отмечали неусидчивость и необходимость постоянно двигаться (рис. 8): 28,6% ответили, что совсем не испытывали; 31,4% отмечали лишь в некоторой степени; 31,4% выбрали, что наверно, это так; 8,6% – определенно, это так.

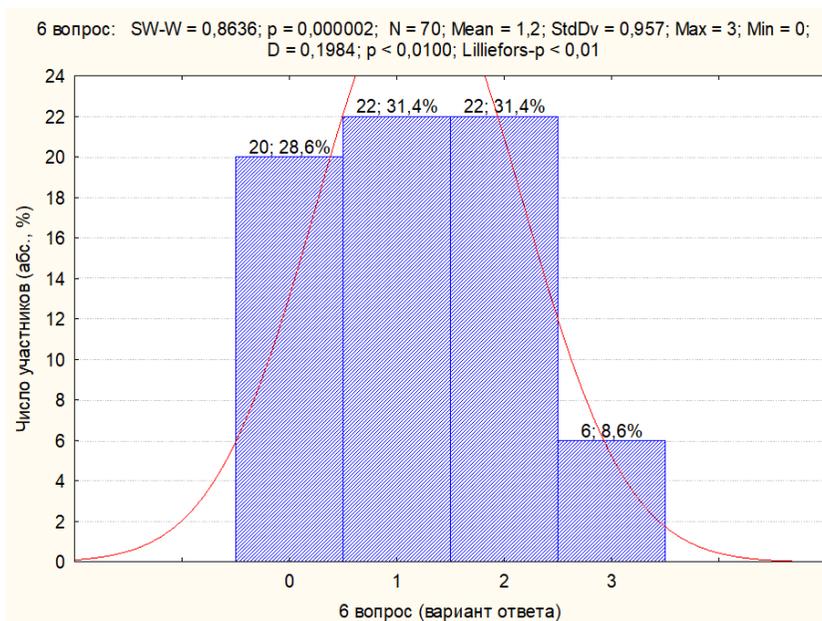


Рис. 8. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 6 по HADS-A: 0 – совсем не испытываю; 1 – лишь в некоторой степени, это так; 2 – наверно, это так; 3 – определенно, это так

Кроме того, были оценены варианты ответов на вопрос о том, бывает ли у участников внезапное чувство паники (рис. 9): 37,1% отрицали чувство паники; 31,4% ответили, что паника возникает, но не так уж часто; 24,3% чувство паники беспокоило довольно часто; 7,1% отметили, что чувство паники беспокоило очень часто.

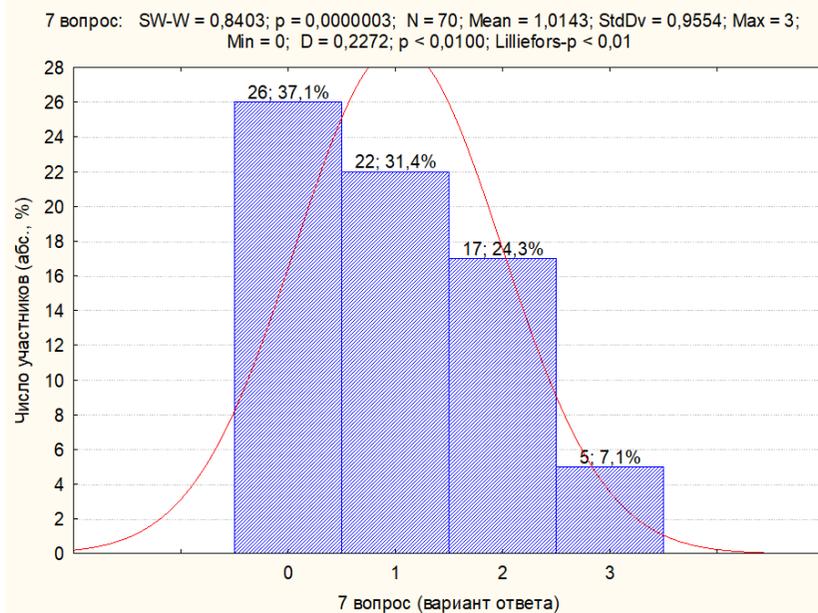


Рис. 9. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 7 по HADS-A: 0 – совсем не бывает; 1 – не так уж часто; 2 – довольно часто; 3 – очень часто

Оценка уровня депрессии. Оценка уровня депрессии по субшкале HADS в общей выборке варьировала от 0 баллов до 16 баллов (рис. 10).

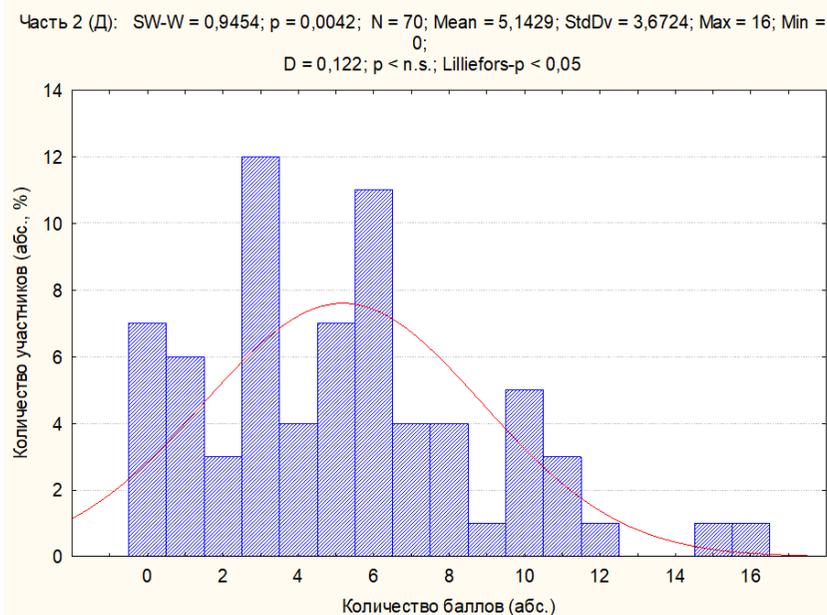


Рис. 10. Гистограмма распределения оценок уровня депрессии по HADS-D

Медиана суммы баллов составила 5 ($P_{25}: P_{75}=3:7$) баллов. Средняя оценка уровня депрессии участников анкетирования составила $5,1 \pm 3,67$ баллов, что соответствует варианту нормы (0-7 баллов). Однако 10 из 70 участников (14,3%) имели оценку от 8 до 10 баллов, что соответствовало субклинической депрессии. При этом медиана суммы баллов составила 9,5 ($P_{25}: P_{75} = 8:10$) баллов. Средняя оценка уровня субклинической депрессии у участников анкетирования составила $9,1 \pm 0,99$ баллов. Также обращает на себя внимание тот факт, что 6 из 70 участников (8,6%) имели оценку уровня депрессии от 11 до 16 баллов, что соответствовало клинически выраженной депрессии. При этом медиана суммы баллов у участников с клинически выраженной депрессией составила 11,5 ($P_{25}: P_{75} = 11:15$) баллов. Средняя оценка уровня клинической депрессии у участников анкетирования составила $12,7 \pm 2,25$ баллов.

Нами были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, что приносило им большое удовольствие и сейчас вызывает у них такое же чувство (рис. 11): 38,6% ответили, что определенно, это так; 34,3% ответили, что, наверное, и сейчас вызывает такое же чувство; 20,0% выбрали, что лишь в очень малой степени; 7,1% ответили отрицательно.

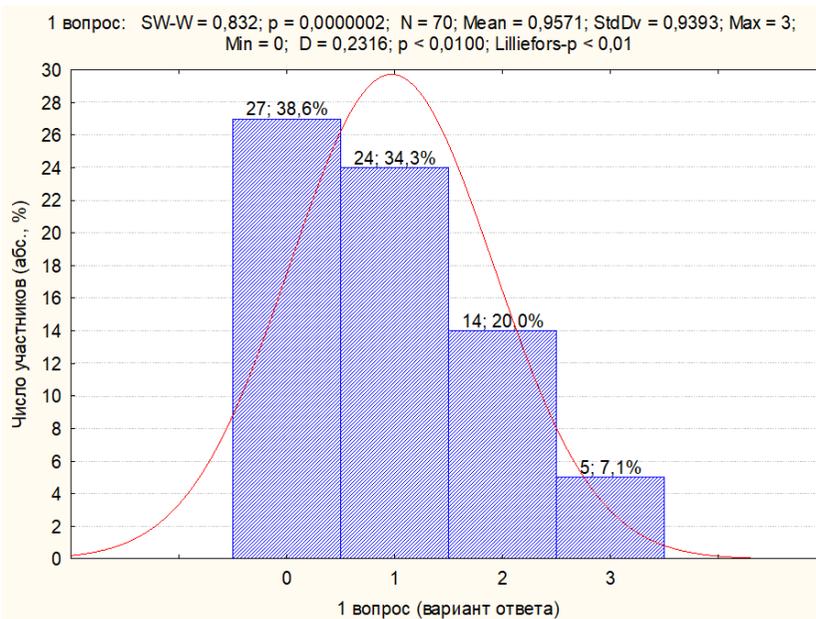


Рис. 11. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 1 по HADS-D: 0 – определенно, это так; 1 – наверное, это так; 2 – лишь в очень малой степени, это так; 3 – это совсем не так

Также были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, как часто участники способны рассмеяться и увидеть в том или ином событии что-то смешное (рис. 12): 60,0% ответили, что определенно, это так; 30,0% выбрали, что наверно, это так; 7,1% отмечали лишь в очень малой степени; 2,9% совсем были не способны.

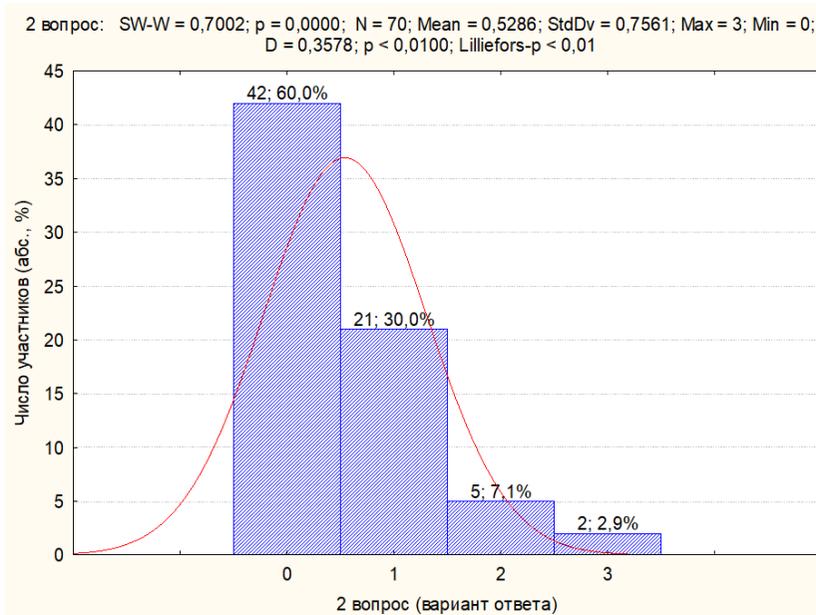


Рис. 12. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 2 по HADS-D: 0 – определенно, это так; 1 – наверное, это так; 2 – лишь в очень малой степени, это так; 3 – совсем не способен

Были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, испытывают ли участники чувство бодрости (рис. 13): 38,6% ответили, что испытывают чувство бодрости практически все время;

45,7 % – ответили, что иногда; 8,6% выбрали, что очень редко испытывают бодрость; 7,1% совсем не испытывают.

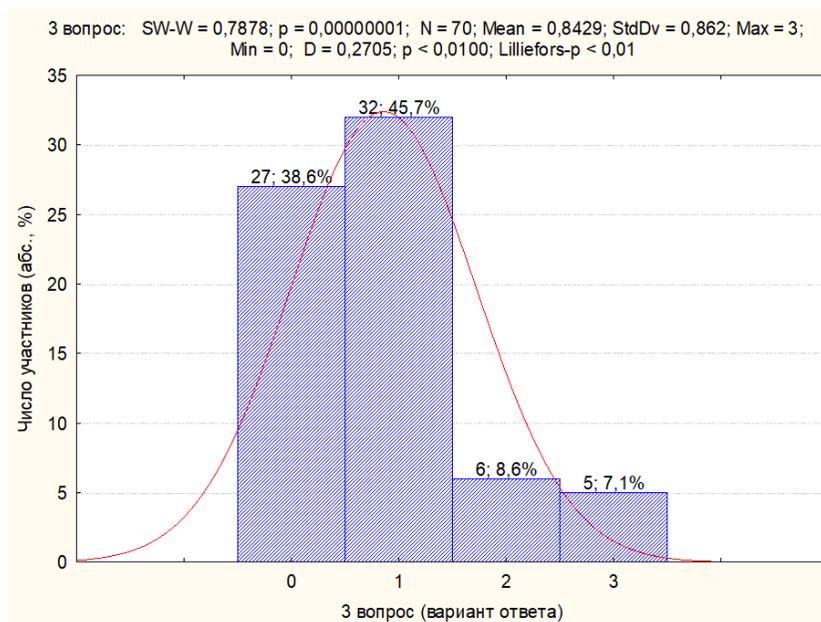


Рис. 13. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 3 по HADS-D: 0 – практически все время; 1 – иногда; 2 – очень редко; 3 – совсем не испытываю.

Также были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, насколько медленнее стал участник в рабочих делах (рис. 14): 38,6% ответили отрицательно; 41,4% выбрали, что иногда медленнее выполняют прежнюю работу; 12,9% отмечали, что часто; 7,1% практически все время.

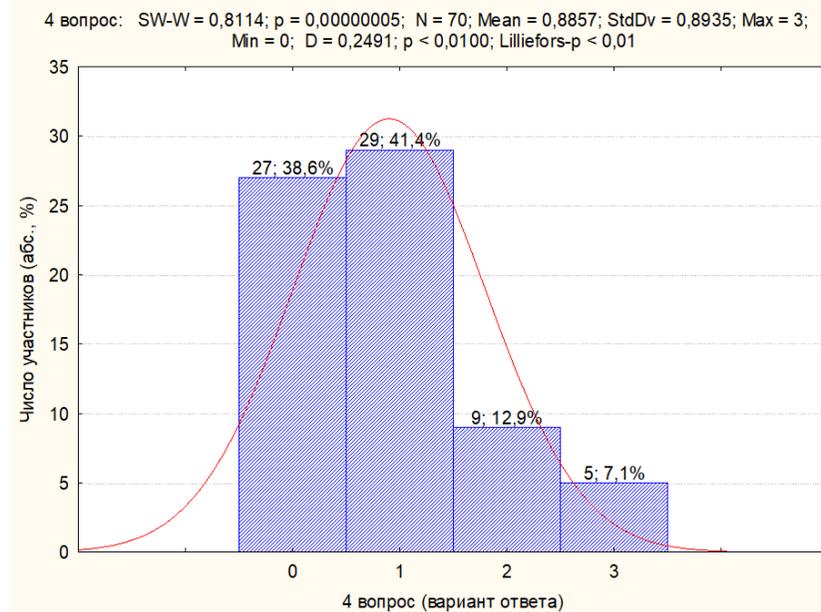


Рис. 14. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 4 по HADS-D: 0 – совсем нет; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – практически все время

Нами были проанализированы варианты ответов на вопрос о том, насколько участник следит за своей внешностью (рис. 15): 65,7% ответили, что следят за собой так же, как и раньше; 18,6% отмечают, что меньше стали тратить на это времени; 10,0% не уделяют столько времени, сколько нужно; 5,7% определенно не следят за своей внешностью.

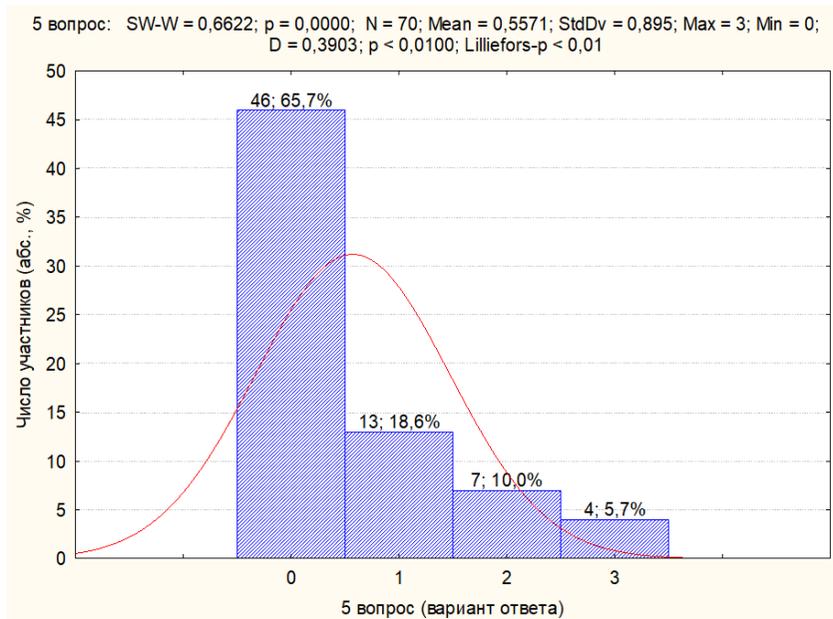


Рис. 15. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 5 по HADS-D: 0 – я слежу за собой так же, как и раньше; 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени; 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно; 3 – определенно, это не так.

Помимо этого, были оценены варианты ответов на вопрос о том, могут ли дела участника (занятия, увлечения) принести чувство удовлетворения (рис. 16): 51,4% отмечали, что точно так же, как и обычно; 30,0% ответили да, но не в той степени, как раньше; 12,9% выбрали значительно меньше, чем обычно; 5,7% ответили отрицательно.

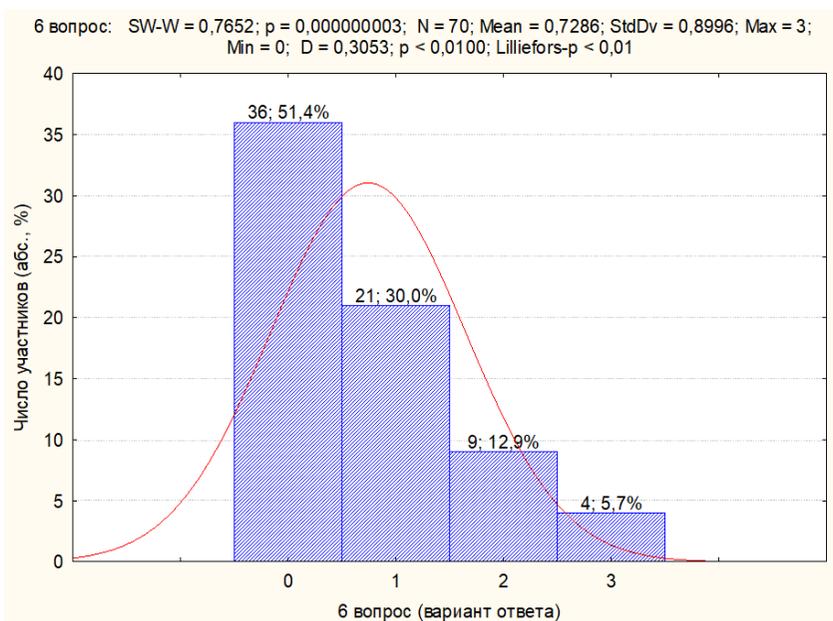


Рис. 16. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 6 по HADS-D: 0 – точно так же, как и обычно; 1 – да, но не в той степени, как раньше; 2 – значительно меньше, чем обычно; 3 – совсем не считаю.

Кроме того, были оценены варианты ответов на вопрос о том, может ли участник получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы (рис. 17): 55,7% отмечали, что часто получали удовольствие; 24,3% ответили, что иногда; 14,3% редко; 5,7% очень редко получали удовольствие от книги, радио- или телепрограммы.

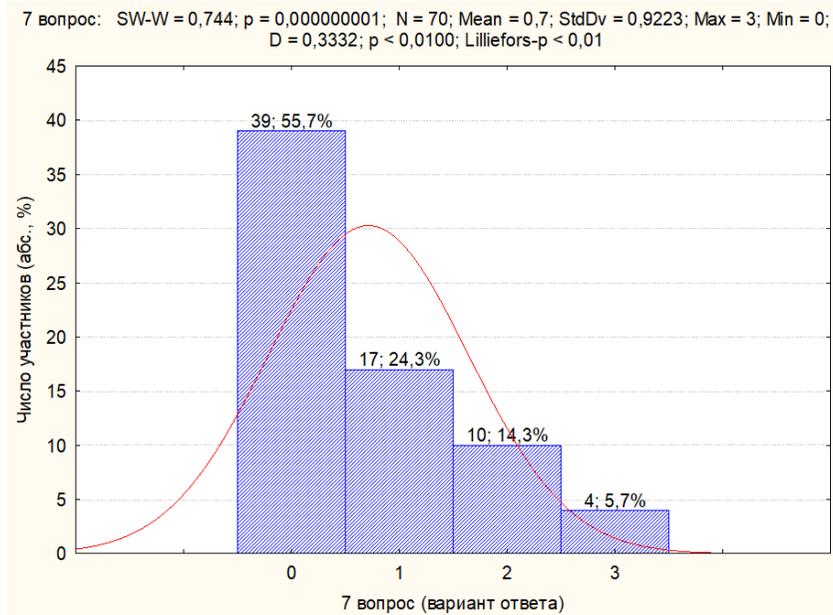
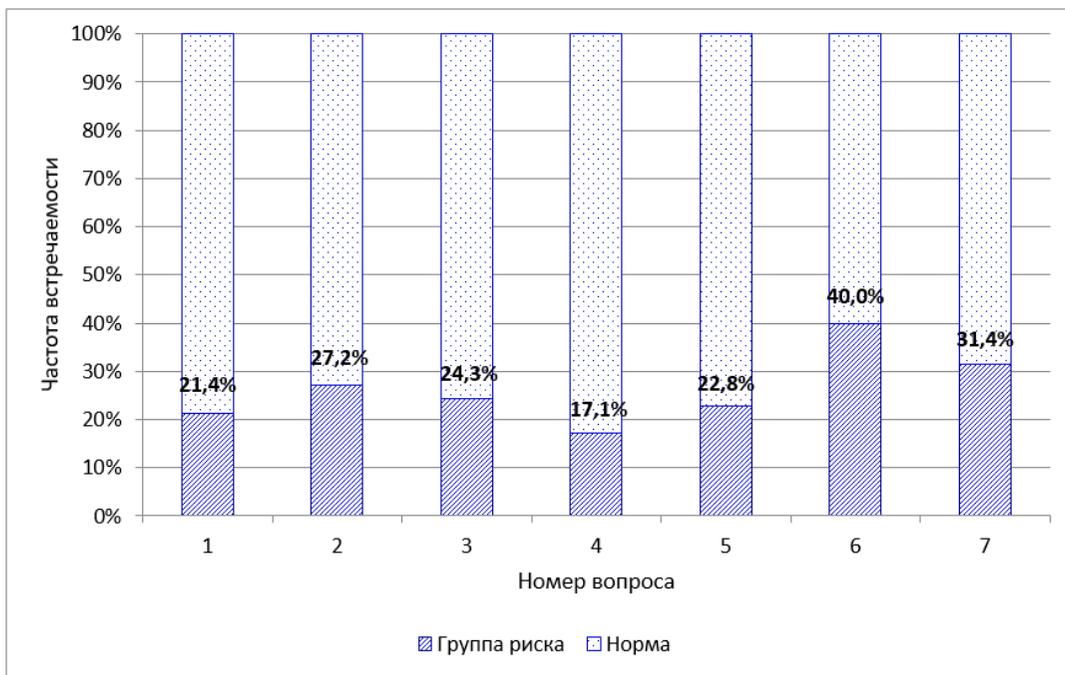


Рис. 17. Гистограмма распределения вариантов ответов на вопрос 7 по HADS-D: 0 – часто; 1 – иногда; 2 – редко; 3 – очень редко.

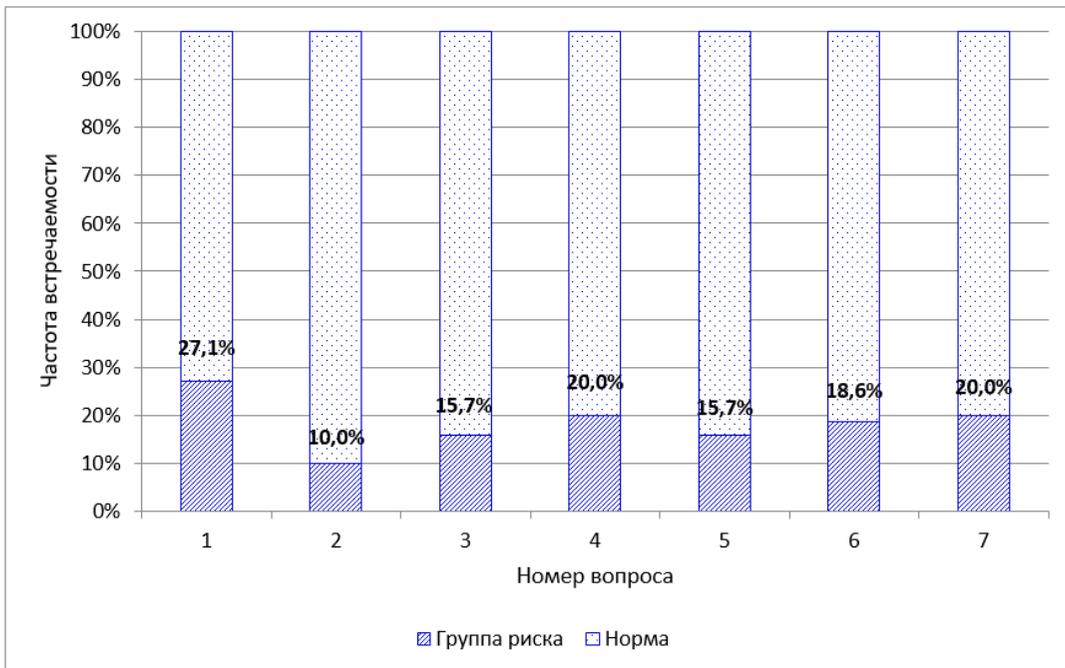
Обсуждение. Частота встречаемости пограничных (тревожно-депрессивных) психических расстройств у студентов-медиков варьирует в широком диапазоне – от 2,2% до 29,0% [25–27], и даже выше 90% [28, 29]. Эти расстройства могут приводить к личностной и социальной дезадаптации студентов-медиков, влиять на успешность обучения и посещаемость учебных занятий [30–34]. Кроме того, актуальность рассматриваемой проблемы в студенческой среде объясняется клинической гетерогенностью тревожно-депрессивных расстройств, а также риском их затяжного течения и развития коморбидных психосоматических заболеваний у лиц молодого возраста [35–37]. К сожалению, своевременная диагностика тревожно-депрессивных расстройств у студентов-медиков находится не на должном уровне [38], поскольку инструменты, позволяющие их диагностировать, как правило, не используются во время проведения первичных и периодических медицинских осмотров. В то же время, тревожно-депрессивные расстройства у индивидуумов молодого возраста, обучающихся в высших учебных заведениях, могут иметь атипичный, ларвированный характер, а студенты-медики часто имеют психологические барьеры при обращении за специализированной медицинской помощью к врачу-психиатру. В целом, эти социально-психологические факторы могут способствовать длительной персистенции тревожно-депрессивных расстройств у студентов-медиков и росту их частоты встречаемости от младших к старшим курсам, что продемонстрировано рядом отечественных [29, 38] и зарубежных [39] авторов.

Существует несколько инструментов измерения для оценки тревоги и депрессии с различиями во времени заполнения и количестве вопросов. Эти инструменты измерения обычно включают шкалу тревоги Бека (BAI), шкалу депрессии Бека (BDI) и госпитальную шкалу тревоги и депрессии, которая оценивает как тревогу (HADS-A), так и депрессию (HADS-D) [40]. Данные бразильского исследования Minghelli В. у студентов высшей школы продемонстрировали хорошую корреляцию между этими инструментами измерения, которые оценивают симптомы тревоги и депрессии, предполагая, что исследователь может выбрать инструмент, который лучше всего подходит для логистики его исследования [40]. При этом, HADS (включая HADS-A и HADS-D) имела преимущество ввиду высокой валидности и идеальной положительной корреляции между этими переменными. Это объясняет наш выбор HADS как оптимального инструмента для диагностического скрининга тревожных и депрессивных расстройств, проведенного в рамках периодического медицинского осмотра на базе клиники общей врачебной практики исследование продемонстрировало, что в первом семестре (в раннем постканикулярном периоде) клинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства

имели 8,3% студентов младших курсов медицинского университета. Однако анализ ответов на вопросы субшкалы тревоги HADS показал, что более трети участников анкетирования (38,6%) имели тревожные расстройства, из которых более половины участников (51,9%) нуждались в консультации клинического психолога или психотерапевта. У 21,4% участников выявлено чувство напряжения, 27,2% – страх, 24,3% – беспокойные мысли, 17,1% – невозможность расслабиться, 22,8% – внутреннее напряжение или дрожь, 40% – неусидчивость, 31,4% – паника (рис. 18, а).



а)



б)

Рис. 18. Гистограмма распределения клинически значимых ответов по HADS-A (а) и по HADS-D (б)

Кроме того, анализ ответов на вопросы по субшкале депрессии HADS свидетельствовал о том, что 22,9% студентов имели депрессивные расстройства, из которых более трети (37,5%) нуждались в консультации клинического психолога или психотерапевта. У 27,1% участников отмечалось снижение/отсутствие удовольствия от чего-то, что раньше приносило положительные эмоции, 10% – невозможность рассмеяться, 15,7% – отсутствие чувства бодрости, 20% – медлительность, 15,7% – нежелание следить за своей внешностью, 18,6% – снижение чувства удовлетворенности от хобби, 20% – снижение чувства удовольствия от хорошей книги, радио- или телепрограммы (рис.18, б).

Полученные нами результаты согласуются с результатами ранее проведенного исследования Стрижева В.А. и соавт. (2016) [38] в Кубанском государственном медицинском университете. В этом исследовании, проведенном сотрудниками кафедры психиатрии, также приняли участие студенты-медики первого курса обучения (факультет фундаментального медицинского образования), и в качестве диагностического инструмента использовалась HADS. Авторами показано, что частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств составила 9,5%, включая 7,8% – тревожных расстройств, 1,7% – депрессивных расстройств. Кроме того, убедительно продемонстрирован рост частоты встречаемости тревожно-депрессивных расстройств до 16,1% к пятому курсу обучения. Так же как и в нашем исследовании, тревожные расстройства у студентов-медиков первых курсов доминировали над депрессивными расстройствами. Однако в нашем исследовании показано, что частота клинически выраженной тревоги в раннем постканикулярном периоде была ниже и составила 20% (против 78,5% по данным исследования Стрижева В.А. и соавт.), как и частота встречаемости клинически выраженной депрессии – 8,6% (73,8% по данным исследования Стрижева В.А. и соавт.). К сожалению, авторами не указано, в каком временном периоде проводилось это исследование и включало ли оно время зимней и весенней сессии.

В исследовании Деревянных Е.В. и соавт. (2017) [29] показан рост частоты встречаемости тревожно-депрессивных расстройств у студентов-медиков КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от первого к третьему курсу. Тревожные расстройства у студентов первого курса преобладали над депрессивными, при этом выраженность тревожных расстройств была выше у юношей по сравнению с девушками, хотя межгрупповые различия в зависимости от пола не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Однако частота встречаемости тревожных расстройств была очень высокой и составила 97% случаев, из которых лишь 7% студентов-медиков первых курсов имели субклиническую тревогу, а 90% – клинически значимую тревогу. Однако по данным нашего исследования в раннем постканикулярном периоде, тревожные расстройства диагностированы лишь в 38,6% случаях, из которых чуть больше половины (51,9%) соответствовало клинически выраженной тревоге. Также, ранее авторами были проанализированы результаты тестирования по субшкале HADS-D, которые показали, что симптомы депрессии разной степени выраженности были выявлены у 71% обследуемых студентов первого курса, при этом у 59% опрошенных они носили субклинический характер, у 12% – клинически значимый уровень депрессии. Однако, результаты, полученные нами в рамках периодического осмотра студентов-медиков, свидетельствуют о том, что частота встречаемости депрессивных расстройств в раннем постканикулярном периоде встречается более, чем в два раза реже и составляет 22,9% случаев, из которых выраженные депрессивные расстройства имела треть студентов (37,5%).

Таким образом, частота встречаемости, характер и тяжесть тревожно-депрессивных расстройств у студентов-медиков зависит не только от сроков обучения (курса) в медицинском университете, как было показано ранее, но и от времени, прошедшего после продолжительного отдыха от учебного процесса (каникул). К сожалению, в ранее опубликованных работах не указано время и продолжительность проведенных исследований, однако, с учетом очень высокой частоты встречаемости тревожно-депрессивных расстройств, показанных этими авторами, не исключается, что исследования проводились в конце первого семестра или во втором семестре. В целом, результаты нашего исследования и результаты ранее проведенных исследований демонстрируют, что выявленная проблема, несмотря на её актуальность, далека от разрешения, поскольку студенты-медики, имеющие клинически выраженные и субклинические тревожно-депрессивные расстройства в раннем постканикулярном периоде, выявленные во время периодических медицинских осмотров, нуждаются в дополнительной

консультации психотерапевта или психиатра (по показаниям) и/или в индивидуальном подходе к организации учебного процесса. Это представляется чрезвычайно важным с позиции сохранения трудовых ресурсов в сфере здравоохранения.

Заключение. Расширение стандартного объема проведения периодического медицинского осмотра на базе Клиники общей врачебной практики позволило провести скрининг психоэмоционального состояния студентов в постканикулярном периоде осеннего семестра и выявить группу риска развития и нарастания имеющихся тревожно-депрессивных расстройств в течение учебного процесса, что может оказать неблагоприятное влияние как на качество жизни студентов, так и на эффективность и успешность обучения. Кроме того, мы считаем, что студенты с клинически значимыми тревожно-депрессивными расстройствами нуждаются в индивидуальном подходе к организации учебного процесса и сопровождении клинического психолога. Не исключается, что в ряде случаев может быть необходима консультация психотерапевта (психиатра).

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.

Петров А.В. – 25% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Петрова М.М. – 25% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Каскаева Д.С. – 25% (сбор данных, техническое редактирование).

Шнайдер Н.А. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.18. Внутренние болезни

Список литературы:

1. Tiller J.W. Depression and anxiety. Med J Aust. 2013. 199 (S6). 28-31. DOI:10.5694/mja12.10628.
2. WHO. Mental health of adolescents [Internet]. 2021 Nov [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>.
3. Mirzaei M., Yasini Ardekani S.M., Mirzaei M., Dehghani A. Prevalence of Depression, Anxiety and Stress among Adult Population: Results of Yazd Health Study. Iran J Psychiatry. 2019. 14 (2). 137-146.
4. Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и соавт. Тревожно-депрессивные расстройства – связующее звено между социально-экономическими, поведенческими и биологическими сердечно-сосудистыми факторами риска? Сибирское медицинское обозрение. 2017. (2). 60-66. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-60-66.
5. Янковая Т.Н., Ильющенко П.А., Семионенкова Н.В., Аргунова И.А. Влияние выраженности тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни студентов различного темперамента в системе высшего медицинского образования. IN SITU. 2016. 3. 56-58.
6. Незнанов Н.Г., Лиманкин О.В. Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции [Internet]. 2017 Сент [доступ 2023 июл. 21]. Available from: https://psychiatr.ru/download/3259?view=1&name=17-09-14_Ekarop_abstr_1.pdf.
7. Rosenberg A., Lenze E.J. More than just a pill. How to include psychosocial approaches in the treatment of anxiety & depressive disorders. Mo Med. 2013. 110 (6). 517-523.
8. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2010.
9. Davidson J.R.T. Major Depressive Disorder Treatment Guidelines in America and Europe. Journal of Clinical Psychiatry 2010. 71(Suppl E1):e04. DOI:10.4088/JCP.9058se1c.04gry.
10. Goodwin G.M. Revisiting Treatment Options for Depressed Patients with Generalised Anxiety Disorder. Adv Ther. 2021. 38 (Suppl 2). 61-68. DOI:10.1007/s12325-021-01861-0.

11. Bystritsky A., Khalsa S.S., Cameron M.E., Schiffman J. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P T*. 2013. 38 (1). 30-57.
12. Garber J., Brunwasser S.M., Zerr A.A., Schwartz K.T., Sova K., Weersing V.R. Treatment and Prevention of Depression and Anxiety in Youth: Test of Cross-Over Effects. *Depress Anxiety*. 2016. 33 (10). 939-959. DOI:10.1002/da.22519.
13. Корабельникова Е.А., Будик А.М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств. *Лечащий врач*. 2009. 9. 36-42.
14. Российское общество психиатров. О перспективах имплементации в Российской Федерации рекомендаций экспертов ВОЗ в области охраны психического здоровья [Internet]. 2017 Дек. [доступ 2023 июл. 21]. Available from: <https://psychiatr.ru/news/740>.
15. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медико-социальная и этическая проблема педиатрии. 2012. 11 (6). 5–10.
16. Кузюкова А.А. Психические расстройства в подростково-юношеском возрасте. М. ГЭОТАР-Медиа. 2021. DOI: 10.33029/9704-6108-2-PSY-2021-1-144.
17. Забозлаева И.В., Малинина Е.В., Кривулин Е.Н. Клинические особенности депрессий в детском возрасте. ч. Тета. 2014.
18. Albert P.R. Why is depression more prevalent in women?. *J Psychiatry Neurosci*. 2015. 40 (4). 219-221. DOI:10.1503/jpn.150205.
19. Nillni Y.I., Toufexis D.J., Rohan K.J. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clin Psychol Rev*. 2011. 31(7). 1183-1191. DOI:10.1016/j.cpr.2011.07.006.
20. Dunkel Schetter C., Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012. 25(2). 141-148. DOI:10.1097/YCO.0b013e3283503680
21. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 35 (1). 2014. 42-57.
22. Xin L.M., Chen L., Ji Z.P., et al. Risk Factors for Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015. 13 (3). 263-268. DOI:10.9758/cpn.2015.13.3.263.
23. WHO. Age Group Codelist [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.searo-metadata.AGEGROUP?lang=en>.
24. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Jun 16]. Available from: [https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-\(trevogi-i-depressii\).pdf](https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-(trevogi-i-depressii).pdf).
25. Казаковцев Б.А. Организация психологической, психиатрической и социальной помощи в образовательных учреждениях. *Психическое здоровье*. 2010. 12. 3–18.
26. Севрюкова Г.А. Адаптивные изменения функционального состояния и работоспособность студентов в процессе обучения. *Гигиена и санитария*. 2005. 1. 72–74.
27. Семке А.В., Шадрин В.Н. Распространенность психопатологических расстройств у студентов первого курса медицинского университета. *Психическое здоровье*. 2012. 4. 29–32.
28. Абасова Г.Б., Диханбаева Г.А., Абдихадирова А. Проблема тревожно-депрессивных расстройств у студентов высшего учебного медицинского заведения. *Вестник КазНМУ, специализированный выпуск*. 2012. 4. 1–3.
29. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Частота и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у студентов медицинского вуза. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017. 1. 10-26. DOI: 10.12731/wsd-2017-1-10-28.
30. Батрымбетова С.А. Здоровье и социально-гигиеническая характеристика современного студента. *Гуманитарные методы исследования в медицине: состояние и перспективы*. 2007. 165–179.
31. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2013. 1. 17–22.
32. Павлов В.И. Формирование здорового образа жизни студенческой молодежи // *Ученые записки*. 2011. 3. 156–158.

33. Audrain-McGovern J., et al. Interaction effects of genetic predisposition and depression on adolescent smoking progression. *Am. j. psychiatry*. 2004. 161. 1224–1230.
34. Ross S., Cleland J., Macleod M. J. Stress, debt and undergraduate medical student performance. *Med. Educ*. 2006. 40. 584–589.
35. Камаев И.А., Васильева О.Л. Динамика заболеваемости и особенности медицинского обслуживания студентов. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2002. 1. 18–22.
36. Латышевская Н.И. Гендерные различия в состоянии здоровья и качестве жизни студентов. *Гигиена и санитария*. 2004. 1. 51–55.
37. Розенфельд Л.Г., Батрымбетова С.А. Здоровье студентов по данным субъективной оценки и факторы риска, влияющие на него. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008. 4. 38–39.
38. Стрижев В.А., Бойко Е.О., Ложникова Л.Е., Зайцева О.Г. Тревожно-депрессивные расстройства в медицинской студенческой среде. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. 2. 126-131. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-2-126-131.
39. Mofatteh M. Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. *AIMS Public Health*. 2020. 8 (1). 36-65. DOI: 10.3934/publichealth.2021004.
40. Minghelli B. Anxiety and depression in higher education students: Comparison between measurement instruments. *Brazilian Journal of Mental Health*. 2022. 14 (40). 108–120.

References:

1. Tiller J.W. Depression and anxiety. *Med J Aust*. 2013. 199 (S6). 28-31. DOI:10.5694/mja12.10628.
2. WHO. Mental health of adolescents [Internet]. 2021 Nov [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>.
3. Mirzaei M., Yasini Ardekani S.M., Mirzaei M., Dehghani A. Prevalence of Depression, Anxiety and Stress among Adult Population: Results of Yazd Health Study. *Iran J Psychiatry*. 2019. 14 (2). 137-146.
4. Orlov A.V., Rotar O.P., Boyarinova M.A., et al. Anxiety-depressive disorders – connecting link between social-economic, behavioral and biological cardiovascular risk factors? *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2017. (2). 60-66. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-60-66. in Russian.
5. Yankovaya T.N., Il'yushchenkov P.A., Semionenkova N.V., Argunova I.A. The influence of the severity of anxiety-depressive disorders on the quality of life of students of different temperaments in the system of higher medical education. *IN SITU*. 2016. 3. 56-58. in Russian.
6. Neznanov N.G., Limankin O.V. Modern trends in the development of psychiatric care: from regional models to a general concept [Internet]. 2017 Sept [cited 2023 Jul 21]. Available from: https://psychiatr.ru/download/3259?view=1&name=17-09-14_Ekarop_abstr_1.pdf/in Russian.
7. Rosenberg A., Lenze E.J. More than just a pill. How to include psychosocial approaches in the treatment of anxiety & depressive disorders. *Mo Med*. 2013. 110 (6). 517-523.
8. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2010.
9. Davidson J.R.T. Major Depressive Disorder Treatment Guidelines in America and Europe. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010. 71(Suppl E1):e04. DOI:10.4088/JCP.9058se1c.04gry.
10. Goodwin G.M. Revisiting Treatment Options for Depressed Patients with Generalised Anxiety Disorder. *Adv Ther*. 2021. 38(Suppl 2). 61-68. DOI:10.1007/s12325-021-01861-0.
11. Bystritsky A., Khalsa S.S., Cameron M.E., Schiffman J. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P T*. 2013. 38 (1). 30-57.
12. Garber J., Brunwasser S.M., Zerr A.A., Schwartz K.T., Sova K., Weersing V.R. Treatment and Prevention of Depression and Anxiety in Youth: Test of Cross-Over Effects. *Depress Anxiety*. 2016. 33 (10). 939-959. DOI:10.1002/da.22519.
13. Korabel'nikova E.A., Budik A.M. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects of anxiety disorders. *Lechashchii vrach*. 2009. 9. 36-42. in Russian.

14. Russian Society of Psychiatrists. On the prospects for implementation in the Russian Federation of WHO expert recommendations in the field of mental health [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://psychiatr.ru/news/740>. in Russian.
15. Mikirtichan G.L., Kaurova T.V., Ochkur O.K. COMPLIANCY AS A MEDICO-SOCIAL AND ETHIC PROBLEM OF PEDIATRICS. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012. 11 (6). 5–10. in Russian.
16. Kuzyukova A.A. Mental disorders in adolescence. Moscow. GEOTAR Media. 2021. in Russian. DOI: 10.33029/9704-6108-2-PSY-2021-1-144.
17. Zabozaeva I.V., Malinina E.V., Krivulin E.N. Clinical Features of Depression in Childhood. Chelyabinsk. TETA. 2014. in Russian.
18. Albert P.R. Why is depression more prevalent in women?. *J Psychiatry Neurosci*. 2015. 40 (4). 219-221. DOI:10.1503/jpn.150205.
19. Nillni Y.I., Toufexis D.J., Rohan K.J. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clin Psychol Rev*. 2011. 31 (7). 1183-1191. DOI:10.1016/j.cpr.2011.07.006
20. Dunkel Schetter C., Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012. 25(2). 141-148. DOI:10.1097/YCO.0b013e3283503680
21. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 35 (1). 2014. 42-57.
22. Xin L.M., Chen L., Ji Z.P., et al. Risk Factors for Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015. 13 (3). 263-268. DOI:10.9758/cpn.2015.13.3.263.
23. WHO. Age Group Codelist [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.searo-metadata.AGEGROUP?lang=en>.
24. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Jun 16]. Available from: [https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-\(trevogi-i-depressii\).pdf](https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-(trevogi-i-depressii).pdf).
25. Kazakovtsev B.A. Organization of psychological, psychiatric and social assistance in educational institutions. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2010. 12. 3–18. in Russian.
26. Sevryukova G.A. Adaptive changes in the functional state and performance of students in the learning process. *Gigiena i sanitariya*. 2005. 1. 72–74. in Russian.
27. Semke A.V., Shadrin V.N. Prevalence of psychopathological disorders in first-year medical university students. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2012. 4. 29–32. in Russian.
28. Abasova G.B., Dikhanbaeva G.A., Abdikhadirova A. The problem of anxiety-depressive disorders among students of higher educational medical institutions. *Vestnik KazNMU, spetsializirovannyi vypusk*. 2012. 4. 1–3. in Russian.
29. Derevyannykh E.V., Balashova N.A., Yaskovich R.A., Moskalenko O.L. The Frequency and Severity of Anxiety and Depressive Disorders in Medical Students. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017. 1. 10-26. DOI: 10.12731/wsd-2017-1-10-28. in Russian.
30. Batrymbetova S.A. Health and socio-hygienic characteristics of a modern student. *Gumanitarnye metody issledovaniya v meditsine: sostoyanie i perspektivy*. 2007. 165–179. in Russian.
31. Vel'tishchev D.Yu., Marchenko A.S. Generalized Anxiety Disorder: the Problems of Diagnosis, Prognosis and Psychopharmacotherapy. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2013. 1. 17–22. in Russian.
32. Pavlov V.I. Formation of a healthy lifestyle of young people. *Uchenye zapiski*. 2011. 3. 156–158. in Russian.
33. Audrain-McGovern J., et al. Interaction effects of genetic predisposition and depression on adolescent smoking progression. *Am. j. psychiatry*. 2004. 161. 1224–1230.
34. Ross S., Cleland J., Macleod M. J. Stress, debt and undergraduate medical student performance. *Med. Educ*. 2006. 40. 584–589.
35. Kamaev I.A., Vasil'eva O.L. The dynamics of morbidity and features of medical care for students. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2002. 1. 18–22. in Russian.

36. Latyshevskaya N.I., Klauchek S.V., Moskalenko N.P. Gender differences in the state of health and quality of life of students. *Gigiena i sanitariya*. 2004. 1. 51–55. in Russian.
37. Rozenfel'd L.G., Batrymbetova S.A. Subjective assessment of students' health and risk factors affecting it. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2008. 4. 38–39. in Russian.
38. Strizhev V.A., Boyko E.O., Lozhnikova L.E., Zaytseva O.G. Anxiety and depressive disorders in medical students. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016. 2. 126-131. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-2-126-131. in Russian.
39. Mofatteh M. Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. *AIMS Public Health*. 2020. 8 (1). 36-65. DOI: 10.3934/publichealth.2021004.
40. Minghelli B. Anxiety and depression in higher education students: Comparison between measurement instruments. *Brazilian Journal of Mental Health*. 2022. 14 (40). 108–120.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_100

УДК 616.8-009.17

Шимохина Н.Ю., Масленников С.С., Бычковская М.С., Демурчан М.Д.,
Лачинова М.Г., Петрова М.М.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 660022,
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Цель исследования. Изучить особенности распространения астенического синдрома у пациентов с ХНИЗ в амбулаторной клинической практике.

Материалы и методы. Исследование включало 2 373 пациента: 1 337 (56,3%) женщин и 1 036 (43,7%) мужчин (средний возраст $56,3 \pm 15,0$ года), наблюдавшихся у врачей-терапевтов участковых по поводу ХНИЗ. Всем пациентам были выполнены опрос, сбор жалоб и анамнеза, осмотр органов и систем, изучены данные амбулаторной карты, в соответствии с чем был установлен диагноз ХНИЗ. Диагностику астении выполняли с помощью шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory – 20, MFI-20) и шкалы оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale, FSS). С помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни была выполнена сравнительная оценка полученных количественных показателей.

Результаты. Среди всех обследованных пациентов с ХНИЗ наибольшее число страдало заболеваниями сердечно-сосудистой системы 62,1% (1 474 человек), более половины (56,9%) участников были в возрасте от 18 до 60 лет (1 349 человек). По данным опросника MFI-20, астенический синдром был выявлен у 847 больных (35,7%) и у 701 пациента (29,5%) по шкале FSS. Среди пациентов с астенией 57,1% составили лица старше 61 года (484 человека), при этом среди пожилых пациентов 69,1% (334 человека) имели полиморбидность. В категории больных старше 61 года степень выраженности астении была достоверно выше, чем в группе пациентов моложе 61 года ($p < 0,001$). Пациенты с полиморбидностью имели достоверно большую степень тяжести астении в сравнении с больными, страдающими только одним заболеванием ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные нами результаты высокого распространения астении у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями подчеркивают необходимость повышения осведомленности врачей-терапевтов о необходимости адекватного скрининга и оценки астенического состояния в общемедицинской практике, особенно у пожилых лиц и пациентов с полиморбидностью.

Ключевые слова: астения, хронические неинфекционные заболевания, распространенность, полиморбидность

Shimokhina N.Yu., Maslennikov S.S., Bychkovskaya M.S., Demurchyan M.D.,
Lachinova M.G., Petrova M.M.

PREVALENCE OF ASTHENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES IN REAL CLINICAL PRACTICE

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak Str.,
Krasnoyarsk, Russia, 660022*

The aim of the research. Examine the features of prevalence of asthenia in patients with chronic noncommunicable diseases in real clinical practice.

Materials and methods. Research includes 2 373 patients, who are under the general practitioner's care for chronic noncommunicable diseases. These patients are 1 337 (56,3%) women and 1 036 (43,7%) men. The average age of them is $56,3 \pm 15,0$ year. We asked about complains, took anamnesis, examined the organs' systems, and reviewed patients' cards. According these data we confirmed the diagnosis of chronic noncommunicable disease. We diagnosed asthenia thanks to Multidimensional Fatigue Inventory – 20, MFI-20 and Fatigue Severity Scale, FSS. Statistic data processing was made with applying of Mann–Whitney U test.

Results. The largest amount of patients, who we examined, have cardiovascular diseases (1 474 patients, 62,1%). More than one half of all examined patients are from 18 to 60 years (1349 patients). According MFI-20, 847 patients have asthenia (35,7%). According FSS, 701 patients have it (29,5%). 57,1% patients with asthenia are people elder 61 year (484 patients). Moreover, 334 citizens among elderly patients have polymorbidity (69,1%). The level of severity of asthenia is utterly higher in patients who elder 61 year ($p < 0,001$). Patients with multimorbidity have more sever asthenia that patients who have only one disease ($p < 0,001$).

Conclusion. Results of large spread of asthenia in patients with chronic noncommunicable diseases underline the necessity of awareness of general practitioners about right assessment of asthenia in real clinical practice, especially in elderly patients with multimorbidity.

Key words: asthenia, chronic noncommunicable diseases, prevalence, multimorbidity

За последние 30 лет эпидемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) превратилась в глобальную проблему системы здравоохранения, представляя серьезную угрозу здоровью населения. В странах с низким и средним уровнем дохода доля преждевременных смертей от ХНИЗ составляет до 85% [1]. Во всем мире ХНИЗ являются причиной смерти более 40 миллионов человек ежегодно в основном из-за сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кроме того, по мере старения населения все больше людей во всем мире страдают по крайней мере одним неинфекционным заболеванием: сахарным диабетом, раком или поражением респираторных органов.

Известно, что у пациентов с ХНИЗ высока частота психических заболеваний, таких как депрессия и тревога, при этом они недостаточно диагностируются и недостаточно лечатся в нашей стране из-за социальных стигм [2]. В общей сумме на долю ХНИЗ приходится до 72% общей смертности [3].

Не менее распространённым симптомом, связанным с ХНИЗ, является астения. Термин «астения» (от греческого а–лишение и esthenos – жизнерадостность, сила) буквально означает бессилие, отсутствие энергичности). Астения определяется как субъективный симптом, характеризующийся общим ощущением истощения энергии, чувством усталости или отсутствия энергии, что приводит к снижению способности к физической или умственной работоспособности. У здоровых людей усталость возникает как нормальное и временное явление, тогда как усталость, связанная с болезнью, может сохраняться, несмотря на достаточное количество сна и отдыха. Изначально являясь защитным механизмом, свидетельствующим об истощении энергетических ресурсов, астения может стать патологическим и крайне инвалидизирующим состоянием [4]. В США частота астенического синдрома варьирует от 15 до 25% [5], в Российской Федерации разной степени выраженности астенические состояния диагностируются у 10–45% населения [6]. Этиология синдрома хронической усталости сложна и до конца неясна, ее развитие связывают с дисфункцией иммунной или надпочечниковой систем, а также с определенными генетическими маркерами, с перенесенной в детстве травмой или экологическими проблемами [7]. Вероятно, также играют роль когнитивные нарушения и психологические факторы, такие как перфекционизм, стресс, сложности в восприятии и преодолении трудностей [8]. По некоторым данным женщины, одинокие, лица младше 60 лет и страдающие несколькими заболеваниями имеют более высокий риск астении [9, 10, 11].

Сочетание астении и ХНИЗ оказывает существенное влияние не только на качество жизни и общее благополучие пациентов, но и на работоспособность, а также приверженность к лечению [12]. При этом диагностика синдрома астении затруднена из-за широкого спектра его симптомов. В настоящее время имеется ограниченное количество литературы о распространенности астении среди пациентов с ХНИЗ, что определило цель нашего исследования: изучение особенностей распространения астенического синдрома у пациентов с ХНИЗ в амбулаторной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 2 373 пациента в возрасте от 18 до 95 лет: 1 337 (56,3%) женщин и 1 036 (43,7%) мужчин (средний возраст $56,3 \pm 15,0$ года), наблюдавшиеся у врачей-терапевтов участковых по поводу ХНИЗ. Исследование выполнено в июле-августе 2023 года на базе поликлиник города Красноярск.

Критериями включения в исследование являлись: наличие ХНИЗ, возраст пациентов старше 18 лет и подписание информированного согласия.

Критериями исключения являлись: нежелание отвечать на вопросы анкеты, отсутствие ХНИЗ, возраст младше 18 лет и отказ от подписания информированного согласия.

Все пациенты были опрошены, выполнен сбор жалоб и анамнеза, осмотр органов и систем, изучены данные амбулаторной карты в соответствии с чем, основываясь на современных клинических рекомендациях, был установлен диагноз ХНИЗ [13]. Под полиморбидностью мы понимали сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного пациента, вне зависимости от активности каждого из них [14].

Наличие астении устанавливали субъективно с помощью шкалы оценки астении – Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [15] и шкалы оценки тяжести астении – Fatigue Severity Scale (FSS) [16]. Опросник MFI-20 представляет собой инструмент субъективной оценки астении и состоит из 20 пунктов, предназначенных для измерения усталости. Он охватывает следующие аспекты: общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации и снижение активности. Разработчики этого опросника протестировали с помощью него онкологических больных, получающих лучевую терапию, пациентов с синдромом хронической усталости, студентов-психологов, студентов-медиков, призывников в армию и младших врачей [15]. Опросник имеет размерную структуру, по типу визуально-аналоговой, где по пятибалльной шкале оценивается применимость каждого из 20 утверждений к своему состоянию. Минимальное значение каждой субшкалы составляет 4 балла, максимальное – 20 баллов, в итоге общий балл может быть в диапазоне от 20 до 100. В норме суммарный балл по каждой из субшкал не должен превышать 12 баллов, а общий не должен превышать 20-30.

Шкала FSS (шкала оценки тяжести астении) первоначально была исследована у пациентов с двумя хроническими заболеваниями: системной красной волчанкой и рассеянным склерозом, а также у относительно здоровых взрослых [16]. Опросник является количественным и состоит из 9 утверждений, оценка которых производится по семибалльной шкале, чем выше балл, тем больше степень согласия пациента с высказыванием. Суммарное количество баллов не должно превышать 36. Эта шкала хорошо коррелирует с визуальными аналоговыми показателями и позволяет обнаружить клинически прогнозируемые изменения астении с течением времени. Результаты, полученные при опросе, показали, что астения в значительной степени не зависит от депрессивных симптомов, о которых сообщают сами пациенты, и что некоторые характеристики могут отличать астению, которая сопровождает рассеянный склероз, от астении, которая сопровождает системную красную волчанку.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 119 от 07.07.2023 г.).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентах (n (%)). Межгрупповой анализ количественных показателей выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди всех обследованных пациентов с ХНИЗ частота заболеваний сердечно-сосудистой системы составила 62,1% (1 474 человек), сахарным диабетом страдали 18,6% (441 человек) опрошенных, 16,1% (381 человек) больных имели бронхолегочную патологию, у 3,2% лиц диагностированы злокачественные новообразования (77 человек).

Более половины (56,9%) участников были в возрасте от 18 до 60 лет (1 349 человек), число лиц в возрасте от 61 и старше составило 43,2% (1 024 человек).

В общей сложности по опроснику MFI-20 астенический синдром был выявлен у 847 больных (35,7%) и несколько меньше – у 701 пациента (29,5%) по шкале тяжести астении FSS. Средний возраст $60,6 \pm 14,1$ лет, 521 женщина (61,5%) и 326 мужчин (38,5%). У большинства участников отмечалась общая астения, при этом сочетание как физической, так и психической астении наблюдалось у 212 человек (38,1%) (таблица 1).

Характеристика астенического синдрома у пациентов с ХНИЗ

Подтипы астении, n (%)	Пациенты, n=847
Пониженная активность	383 (45,2)
Снижение мотивации	396 (46,8)
Физическая астения	447 (52,8)
Психическая астения	272 (32,1)
Общая астения	529 (62,5)

Средний балл по анкете MFI-20 составил 56,0 (45,0-65,0), а по шкале FSS – 40,0 (36,0-47,0). На рисунке 1 представлена выраженность различных подтипов астении у пациентов с ХНИЗ, определенных с помощью опросника MFI-20.

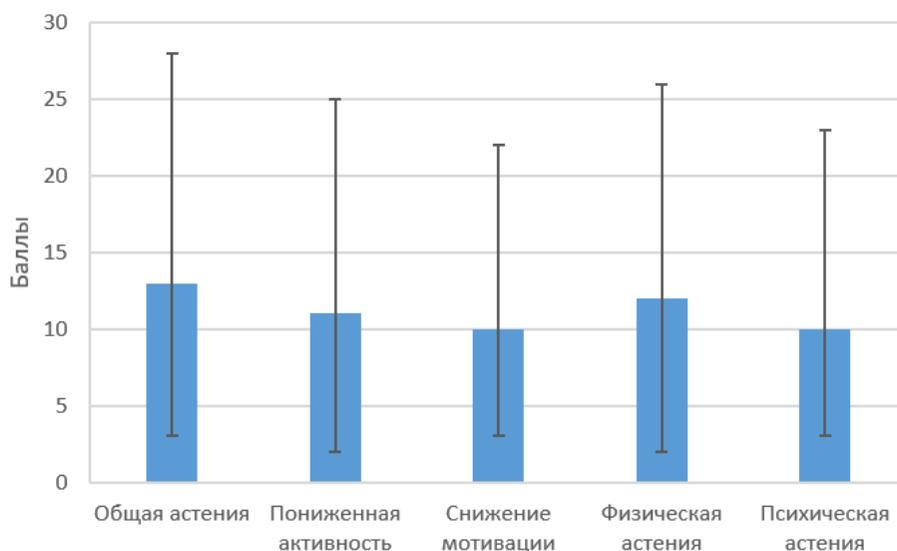


Рис. 1. Выраженность астении у пациентов с ХНИЗ по опроснику MFI-20

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q0,25-Q0,75).

Среди пациентов с астенией 57,1% составили лица старше 61 года (484 человека), тогда как 42,9% (363 человека) участников были моложе 61 года. При этом среди пожилых пациентов 69,1% (334 человека) имели полиморбидность, тогда как одно заболевание встречалось только у 30,9% (149 человек) больных, при этом у лиц младше 61 года полиморбидность наблюдалась достоверно реже – у 42,4% (154 человека) и отсутствовала у 57,6% (209 человек) ($\chi^2=60,6483$, $p=0,0000001$). По всем подтипам астенического синдрома в категории больных старше 61 года степень его выраженности была достоверно выше, чем в группе пациентов моложе 61 года (таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение выраженности астении у пациентов моложе и старше 61 года

Подтипы астении	Пациенты <61 года, n=363	Пациенты ≥61 года, n=484	p
Пониженная активность, баллы	11,0 (8,0-13,0)	12,0 (9,0-14,0)	0,000
Снижение мотивации, баллы	9,0 (7,0-11,0)	10,0 (7,0-12,0)	0,004
Физическая астения, баллы	11,0 (9,0-13,0)	13,0 (10,0-15,0)	0,000
Психическая астения, баллы	9,0 (7,0-12,0)	10,0 (7,0-13,0)	0,001
Общая астения, баллы	12,0 (10,0-15,0)	13,0 (11,0-16,0)	0,000
MFI-20, общий балл	53,0 (43,0-61,0)	58,0 (48,0-67,0)	0,000
FSS, общий балл	39,0 (36,0-45,0)	42,0 (37,0-48,0)	0,000

*Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$).
p — уровень статической значимости по критерию Манна-Уитни.*

Кроме того, среди всех пациентов с астенией число лиц с полиморбидностью составило 57,7% (488 человек), у 42,3% (358 человек) было только одно заболевание. Пациенты с полиморбидной патологией также имели статистически значимо более выраженную степень астении по всем ее подтипам в сравнении с больными, страдающими только одним заболеванием (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнение выраженности астении у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия полиморбидности

Подтипы астении	Пациенты без полиморбидности, n=358	Полиморбидные пациенты, n=488	p
Пониженная активность, баллы	11,0 (8,0-13,0)	12,0 (10,0-14,0)	0,000
Снижение мотивации, баллы	9,0 (7,0-11,0)	10,0 (7,0-12,0)	0,007
Физическая астения, баллы	11,0 (9,0-13,0)	13,0 (11,0-15,0)	0,000
Психическая астения, баллы	9,0 (6,0-12,0)	10,0 (8,0-13,0)	0,000
Общая астения, баллы	12,0 (9,0-15,0)	14,0 (11,0-16,0)	0,000
MFI-20, общий балл	52,0 (41,0-61,0)	59,0 (49,0-67,0)	0,000
FSS, общий балл	38,0 (31,5-44,0)	42,0 (37,0-49,0)	0,000

Астения – это сложное и мультисистемное заболевание, проявляющееся утомляемостью и длительной нетрудоспособностью в образовательной, профессиональной, социальной или личной сферах деятельности. Наряду с болью, астения является одной из наиболее частых жалоб при обращении к врачу. В большинстве случаев она сопровождается другими, более специфическими симптомами и развивается в тени хронической патологии, а затем имеет тенденцию исчезать из поля зрения врачей, даже несмотря на то, что она часто является для пациента основным негативным фактором, влияющим на качество жизни. Существует множество гипотез развития астении, наиболее распространённым является предположение, что синдром хронической усталости вероятно имеет инфекционную природу. Однако возможны и другие причины, связанные с генетикой, эндокринными, аутоиммунными нарушениями или дезорганизацией в иммунном ответе, вызванным изменениями в микробиоте [17–19].

В нашей работе астенический синдром был диагностирован у 35,7% больных с ХНИЗ (847 человек), что подтверждает ранее выполненные наблюдения [20, 21]. Рядом авторов было высказано предположение, что некоторые факторы, лежащие в основе астении, такие как женский пол, более молодой возраст, более высокий ИМТ, полиморбидность одинаковы для многих пациентов с ХНИЗ [11, 22]. Результаты, полученные в нашем исследовании, также подтверждают то, что наличие полиморбидности ассоциировано с увеличением степени тяжести астенического синдрома. Вместе с тем, нами было обнаружено, что пациенты пожилого возраста имеют значительно большую степень тяжести астении, в сравнении с больными младше 61 года. Вероятно, это может быть связано с тем, что пожилые участники нашего испытания достоверно чаще имели сочетание нескольких серьёзных заболеваний.

Диагностика астенического синдрома затруднена из-за отсутствия достоверных и надежных лабораторных биомаркеров, а также из-за многогранности его симптомов. На наш взгляд, использованные в работе количественные опросники MFI-20 и FSS хотя и являются субъективными, но довольно просты в применении и позволяют с высокой степенью точности диагностировать наличие астении у пациентов с ХНИЗ [23, 24].

Выделение физической и психической астении способствует более глубокому пониманию природы этого синдрома, а также может способствовать его целенаправленному лечению [10]. Психическая утомляемость заключается в снижении памяти, внимания и скорости обработки информации. Физическая астения описывается как мышечная слабость, связанная со снижением способности выполнять физические упражнения [25, 26]. По данным A.W. Vaes et al. у людей с ХНИЗ физическая и психическая астения могут возникать как по отдельности, так и зачастую наблюдаться одновременно

и лишь менее четверти пациентов получают целенаправленное лечение, при этом оценивая его как неэффективное. [10]. В нашей работе у большинства участников отмечалась общая астения – 62,5%, при этом сочетание психической и физической усталости наблюдалось у более чем трети пациентов с астенией и ХНИЗ. Отдельно физическая и психическая астения была выявлена у 52,8% и 32,1% обследованных соответственно, кроме того, почти у половины отмечались пониженная активность и снижение мотивации.

Люди с хроническими заболеваниями часто считают астению своим самым изнурительным симптомом, оказывающим серьезное влияние на повседневное функционирование и качество жизни. Несмотря на это, усталость часто остается симптомом, которым пренебрегают при лечении хронических заболеваний. Из-за субъективного характера усталости и недостаточности знаний об адекватных стратегиях лечения астении она часто игнорируется или недостаточно оценивается медицинскими работниками [27].

Полученные нами результаты подчеркивает необходимость повышения осведомленности участковых терапевтов о необходимости адекватного скрининга и оценки астенического синдрома у лиц с ХНИЗ, что может быть даже более актуально для пожилых и пациентов с полиморбидностью, которые, как было показано Y. M. J. Goertz. et al., имеют более высокий риск тяжелой астении [23].

Выводы. Диагностируя астению, врачам-терапевтам необходимо знать и уметь объяснить больному, что это состояние часто является результатом переплетения нескольких этиологических факторов (биологических, психологических и социальных), которые можно отнести к предрасполагающим, провоцирующим и поддерживающим. Систематический анализ пациентов, имеющих сочетание астении и ХНИЗ, особенно среди пожилых и полиморбидных больных, требует дальнейших исследований, которые позволят лучше понять не только то, как эти состояния могут оказывать взаимное воздействие, но и влияние на эффективность лечения, симптомы и исход заболевания.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведение о вкладе каждого автора в работу.

Шимохина Н.Ю. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Масленников С.С. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Бычковская М.С. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Демурчан М.Д. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Лачинова М.Г. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

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

Соответствие научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы

1. Jiang Y., Guo H., Zhang W. Gaps and Directions in Addressing Non-Communicable and Chronic Diseases in China: A Policy Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 8. 19 (15). 9761. doi: 10.3390/ijerph19159761.
2. Шимохина Н.Ю., Баранович Ж.Р., Юневич А.С. и соавт. Распространенность тревожного синдрома у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в реальной клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023. 4. 2. 101-108. DOI 10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108.
3. Sharma K., Dhungana G., Adhikari S., Pandey A.B., Sharma M. Psychiatric Morbidities in Patients with Non-communicable Diseases among Inpatients of Medicine Department in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 Dec 31. 58 (232). 1005-1010. doi: 10.31729/jnma.5255.
4. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал*

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. 122 (5). 23-29. doi:10.17116/jnevro202212205123
5. Menzies V, Kelly DL, Yang GS, Starkweather A, Lyon DE. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn.* 2021 Jun. 17(2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.
 6. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах. *Медицинский совет.* 2015. 11. 12-6. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-11-12-16.
 7. Abbott Z., Summers W., Niehaus W. Fatigue in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023 Aug. 34(3). 607-621. doi: 10.1016/j.pmr.2023.04.006.
 8. Титова Н.В., Бездольный У.Н., Катунина Е.А. Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023. 123 (5). 38-47. doi: 10.17116/jnevro202312305138.
 9. Westenberger A., Nöhre M., Brähler E., Morfeld M., de Zwaan M. Psychometric properties, factor structure, and German population norms of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20). *Front Psychiatry.* 2022 Dec 20. 13. 1062426. doi: 10.3389/fpsyt.2022.1062426.
 10. Vaes A.W., Goërtz Y.M.J., van Herck M., et al. Physical and mental fatigue in people with non-communicable chronic diseases. *Ann Med.* 2022 Dec. 54 (1). 2522-2534. doi: 10.1080/07853890.2022.2122553.
 11. Goërtz Y.M.J., Braamse A.M.J., Spruit M.A., et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based Lifelines Cohort Study. *Sci Rep.* 2021 Oct 25. 11 (1). 20977. doi: 10.1038/s41598-021-00337-z.
 12. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn.* 2021 Jun. 17 (2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.
 13. Драпкина О.М., Концевая А.М., Калинина А.М. и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21. 4. 5-232. DOI 10.15829/1728-8800-2022-3235.
 14. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jul 14. 8 (1). 48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4.
 15. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995 Apr. 39 (3). 315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0.
 16. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989 Oct. 46 (10). 1121-3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
 17. Rollnik J.D. Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017 Feb. 85 (2). 79-85. German. doi: 10.1055/s-0042-121259.
 18. Bjørklund G., Dadar M., Pen J.J., Chirumbolo S., Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan. 109. 1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076.
 19. Gramont B., Goutte J., Féasson L., Millet G., Hupin D., Cathébras P. Fatigue chronique : quelles investigations ? Dans quels objectifs ? [Chronic fatigue: What investigations? And what for?]. *Rev Med Interne.* 2023 May 27. S0248-8663(23)00593-3. French. doi: 10.1016/j.revmed.2023.05.007.
 20. Galland-Decker C., Marques-Vidal P., Vollenweider P. Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2019 Aug 24. 9 (8). e027070. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027070.
 21. Maisel P., Baum E., Donner-Banzhoff N. Fatigue as the Chief Complaint—Epidemiology, Causes, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Aug 23. 118 (33-34). 566-576. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0192.
 22. Menting J., Tack C.J., Bleijenberg G., et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol.* 2018 Jun. 37 (6). 530-543. doi: 10.1037/hea0000598.

23. Knoop V., Mathot E., Louter F., et al. Measurement properties of instruments to measure the fatigue domain of vitality capacity in community-dwelling older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Age Ageing*. 2023 Oct 28. 52(Suppl 4). iv26-iv43. doi: 10.1093/ageing/afad140.
24. Zhan J., Zhang P., Wen H., et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023 Oct. 18 (9). 1040-1050. doi: 10.1177/17474930221138701.
25. Pinarello C., Elmers J., Inojosa H., Beste C., Ziemssen T. Management of multiple sclerosis fatigue in the digital age: from assessment to treatment. *Front Neurosci*. 2023 Oct 5. 17. 1231321. doi: 10.3389/fnins.2023.1231321.
26. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn*. 2021 Jun. 17 (2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.
27. Jaime-Lara R.B., Koons B.C., Matura L.A., et al. A qualitative metasynthesis of the experience of fatigue across five chronic conditions. *J Pain Symptom Manage*. 2020. 59 (6). 1320–1343.

References

1. Jiang Y., Guo H., Zhang W. et al. Gaps and Directions in Addressing Non-Communicable and Chronic Diseases in China: A Policy Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 8. 19 (15). 9761. doi: 10.3390/ijerph19159761
2. Shimokhina N.Yu., Baranovich Zh.R., Yunevich A.S. et al. The Prevalence of Anxiety Syndrome in People with Chronic Non-communicable Diseases in Real Clinical Practice. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2023. 4. 2. 101-108. DOI 10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108. in Russian.
3. Sharma K., Dhungana G., Adhikari S., Pandey A.B., Sharma M. Psychiatric Morbidities in Patients with Non-communicable Diseases among Inpatients of Medicine Department in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 Dec 31. 58 (232). 1005-1010. doi: 10.31729/jnma.5255.
4. Vasenina E.E., Gan'kina O.A., Levin O.S. Stress, Asthenia and Cognitive Disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2022. 122 (5). 23-29. doi:10.17116/jnevro202212205123. in Russian.
5. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn*. 2021 Jun. 17 (2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.
6. Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. The Usage of Vitamin and Mineral complexes As Part of Nootropic Therapy for Asthenia And Neurological Disorders. *Meditsinskiy sovet*. 2015. 11. 12-6. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-11-12-16. in Russian.
7. Abbott Z, Summers W, Niehaus W. Fatigue in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023 Aug. 34 (3). 607-621. doi: 10.1016/j.pmr.2023.04.006.
8. Titova N.V., Bezdolny Y.N., Katunina E.A. Asthenia, mental fatigue and cognitive dysfunction. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2023. 123 (5). 38-47. doi: 10.17116/jnevro202312305138. in Russian.
9. Westenberger A., Nöhre M., Brähler E., Morfeld M., de Zwaan M. Psychometric properties, factor structure, and German population norms of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20). *Front Psychiatry*. 2022 Dec 20. 13. 1062426. doi: 10.3389/fpsy.2022.1062426.
10. Vaes A.W., Goërtz Y.M.J., van Herck M., et al. Physical and mental fatigue in people with non-communicable chronic diseases. *Ann Med*. 2022 Dec. 54 (1). 2522-2534. doi: 10.1080/07853890.2022.2122553.
11. Goërtz Y.M.J., Braamse A.M.J., Spruit M.A., et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based Lifelines Cohort Study. *Sci Rep*. 2021 Oct 25. 11(1). 20977. doi: 10.1038/s41598-021-00337-z.
12. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn*. 2021 Jun. 17 (2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.

13. Drapkina O.M., Kontsevaya A.M., Kalinina A.M., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National Leadership 2022. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2022. 21. 4. 5-232. DOI 10.15829/1728-8800-2022-3235. in Russian.
14. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., et al. Multimorbidity. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jul 14. 8 (1). 48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4.
15. Smets E.M., Garsen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995 Apr. 39 (3). 315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-o.
16. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct. 46 (10). 1121-3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
17. Rollnik J.D. Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2017 Feb. 85 (2). 79-85. German. doi: 10.1055/s-0042-121259.
18. Bjørklund G., Dadar M., Pen J.J., Chirumbolo S., Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. Biomed Pharmacother. 2019 Jan. 109. 1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076.
19. Gramont B., Goutte J., Féasson L., Millet G., Hupin D., Cathébras P. Fatigue chronique : quelles investigations ? Dans quels objectifs ? [Chronic fatigue: What investigations? And what for?]. Rev Med Interne. 2023 May 27. S0248-8663(23)00593-3. French. doi: 10.1016/j.revmed.2023.05.007.
20. Galland-Decker C., Marques-Vidal P., Vollenweider P. Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. BMJ Open. 2019 Aug 24. 9 (8). e027070. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027070.
21. Maisel P., Baum E., Donner-Banzhoff N. Fatigue as the Chief Complaint—Epidemiology, Causes, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2021 Aug 23. 118 (33-34). 566-576. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0192.
22. Menting J., Tack C.J., Bleijenberg G., et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? Health Psychol. 2018 Jun. 37 (6). 530-543. doi: 10.1037/hea0000598.
23. Knoop V., Mathot E., Louter F., et al. Measurement properties of instruments to measure the fatigue domain of vitality capacity in community-dwelling older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. Age Ageing. 2023 Oct 28. 52(Suppl 4). iv26-iv43. doi: 10.1093/ageing/afad140.
24. Zhan J., Zhang P., Wen H., et al. Global prevalence estimates of poststroke fatigue: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2023 Oct. 18(9). 1040-1050. doi: 10.1177/17474930221138701.
25. Pinarello C., Elmers J., Inojosa H., Beste C., Ziemssen T. Management of multiple sclerosis fatigue in the digital age: from assessment to treatment. Front Neurosci. 2023 Oct 5. 17. 1231321. doi: 10.3389/fnins.2023.1231321.
26. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. Chronic Illn. 2021 Jun. 17 (2). 129-150. doi: 10.1177/1742395319836472.
27. Jaime-Lara R.B., Koons B.C., Matura L.A., et al. A qualitative metasynthesis of the experience of fatigue across five chronic conditions. J Pain Symptom Manage. 2020. 59 (6). 1320–1343.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2024_1_109

УДК 612.664.191:613.221

¹ Антонов О.В., ¹ Гапарова Т.С., ² Антонов П.О.МАТЕРИНСКОЕ ГРУДНОЕ МОЛОКО И ЕГО СОСТАВ С ПОЗИЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО
ВСКАРМЛИВАНИЯ РЕБЕНКА¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, ул. Ленина, 12;

² Федеральное государственное казенное образовательное учреждение «Омский кадетский
военный корпус» Министерства обороны Российской Федерации, г. Омск,
644103, ул. 60 лет Победы, 18

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются состав и свойства материнского грудного молока и его влияние на комплексный процесс развития организма человека с позиций современной педиатрической науки и практики. Различные смеси для искусственного вскармливания имеют много общего с грудным молоком по ряду нутриентов, но идеальной замены нет. Состав грудного молока может существенно варьировать в зависимости от периода лактации, действия факторов окружающей среды, включая рацион питания и образ жизни матери. Отмечено, что для обеспечения нормального роста ребенка может быть недостаточно витаминов D и K, поэтому рекомендуется их дополнительная дотация. Ранее считалось, что грудное молоко здоровой женщины стерильно. Однако несколько последующих исследований обнаружили наличие разнообразной микрофлоры в грудном молоке. Наконец, материнское молоко содержит микроРНК, которая играет роль в различных функциях, таких как иммунопротекция и программирование дальнейшего развития человека. Таким образом, с позиции рационального вскармливания, материнское грудное молоко является лучшим из возможных источников питания для младенца.

Ключевые слова: материнское молоко, состав, свойства, преимущества грудного вскармливания

¹ Antonov O.V., ¹ Gaparova T.S., ² Antonov P.O.MATERNAL BREAST MILK AND ITS COMPOSITION FROM THE PERSPECTIVE OF
RATIONAL FEEDING OF THE CHILD¹ Omsk State Medical University, 12 Lenin Str., Omsk, Russia, 644099;² Omsk Cadet Military Corps, 60 let Pobedy Str., 18, Omsk, Russia, 644103

Abstract. The literature review examines the composition and properties of maternal breast milk and its impact on the complex process of human body development from the standpoint of modern pediatric science and practice. Various artificial feeding mixtures have a lot in common with breast milk for a number of nutrients, but there is no ideal replacement. The composition of breast milk can vary significantly depending on the lactation period, the effects of environmental factors, including the diet and lifestyle of the mother. It is noted that vitamins D and K may not be enough to ensure the normal growth of the child, therefore their additional subsidy is recommended. Previously, it was believed that breast milk of a healthy woman is sterile. However, several subsequent studies have found the presence of a diverse microflora in breast milk. Finally, mother's milk contains microRNA, which plays a role in various functions, such as immunoprotection and programming of further human development. Thus, from the perspective of rational feeding, maternal breast milk is the best possible source of nutrition for the baby.

Key words: mother's milk, composition, properties, advantages of breastfeeding

Грудное молоко (ГМ) является оптимальным из всех существующих в настоящее время возможных источников питания младенцев [1]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)/ЮНИСЕФ рекомендуют только (исключительно) грудное вскармливание до шести месяцев жизни ребенка. Однако ценность имеет и частичное грудное вскармливание, а также вскармливание грудью матери в течение

более коротких периодов времени. Продолжение грудного вскармливания после введения прикорма приветствуется до тех пор, пока этого взаимно желают мать и ребенок [2].

По данным J. L. Ware et al., степень пользы грудного вскармливания для здоровья выше в развивающихся странах, чем в развитых, и обратно пропорциональна социально-экономическому уровню населения [3]. Данные из развивающихся стран показывают, что от 1,3 до 1,45 миллиона смертей в 42 странах с высокой смертностью можно было бы предотвратить за счет повышения удельного веса грудного вскармливания [2]. Показано, что вскармливание материнским молоком имеет прямую связь с распространенной заболеваемостью младенцев, например, со снижением числа случаев инфекций желудочно-кишечного тракта и случаев острого среднего отита [3, 4]. Известно, что грудное вскармливание влияет, в том числе, и на сроки прорезывания временных зубов у детей [5]. Есть также некоторые доказательства того, что ГМ оказывает положительное влияние на здоровье и темпы развития в более старшем возрасте [2]. Исследования обнаруживают, что грудное вскармливание снижает риск сахарного диабета 2 типа, рака молочной железы и рака яичников у матери [4].

Различными авторами активно исследуется эффективность и целесообразность назначения адаптированных смесей для кормления детей [6, 7]. Сегодня разработаны и широко применяются различные смеси для вскармливания, которые для большей схожести с женским молоком дополняются ингредиентами, специфичными для ГМ: например, олигосахаридами человеческого молока. В связи с этим возникает необходимость обсуждать ряд компонентов, которые делают ГМ наиболее подходящим, значимым и незаменимым для человека видом питания, чем даже самые адаптированные смеси для искусственного вскармливания. Понимание роли незаменимых компонентов ГМ поможет специалистам лучше ориентироваться в различных аспектах организации питания младенцев и детей раннего возраста, таких как поощрение грудного вскармливания медицинским сообществом, поощрение рационального питания матерей, а также понимание ценности грудного вскармливания для профилактики различных заболеваний в ближайшей и отдаленной перспективе.

Хотя педиатры являются ключевыми фигурами в области детского здоровья в качестве консультантов, педагогов и лиц, формирующих общественное мнение, многие ограничивают защиту грудного вскармливания чрезмерным упрощением разницы между ГМ и смесями для вскармливания, не обладая достаточными знаниями в данной области. По данным Министерства здравоохранения России, грудное вскармливание среди детей 3-6 мес. (в процентах от числа детей, достигших возраста 1 год в отчетном году) составило лишь 43,9%, а среди детей от 6 до 12 мес. – 39,2% [8]. Очевидно, что данные цифры являются неудовлетворительными. Известно, что если медицинские специалисты высоко ценят важность ГМ, то и матери с большей вероятностью будут продолжать исключительно грудное вскармливание [9].

1. Макронутриенты.

Как известно, ГМ содержит около 87-88% воды и имеет удельный вес 1,030, осмолярность – около 286 мОсм/л, и 124 г/л твердых компонентов в качестве макроэлементов, включая около 7% (60-70 г/л) углеводов, 1% (8-10 г/л) белка и 3,8% (35-40 г/л) жиров. Как правило, зрелое молоко содержит 65-70 ккал на 100 мл; около 50% от общего количества калорий приходится на жиры и 40% – на углеводы [10].

Грудное молоко – живая, биологически активная субстанция, ткань. В отличие от детских смесей, состав которых стандартизирован в очень узком диапазоне, состав грудного молока динамичен и меняется в течение кормления, в течение дня, в процессе лактации, а также различен среди матерей различных социальных групп и по территориям наблюдений. В рамках масштабного исследования «DARLING» (Davis Area Research of Lactation, Infant Nutrition and Growth) проведенного в Калифорнии еще в 1991 г. [11], было обнаружено, что состав грудного молока может меняться в зависимости от рациона матери и состояния здоровья, кроме того, он может варьировать в зависимости от срока рождения ребенка; от того, является ли молоко передним или задним. Это исследование показало, что матери, которые синтезируют больше молока, как правило, имеют более низкую концентрацию жира и белка в ГМ, но более высокую концентрацию лактозы. Дальнейшие исследования подтверждают эти данные. В составе переднего молока, выделяемого молочной железой, содержание жира относительно низкое и увеличивается при кормлении, тогда как в заднем молоке содержание жира выше. Содержание белка и лактозы в них существенно не отличается [10, 11, 17, 18, 20].

Молозиво является первой жидкостью, вырабатываемой молочной железой после родов; оно отличается как по объему, так и по внешнему виду, и по составу от переходного и зрелого ГМ. В первые несколько дней после родов молозиво, вырабатываемое в небольших количествах, богато целым рядом иммунологических компонентов, таких как, например, секреторный лактоферрин, Ig A, лейкоциты. Переходное молоко обычно вырабатывается в период от 5 дней до двух недель после родов, а затем считается зрелым. Человеческое молоко остается относительно схожим по составу в период дальнейшей лактации, однако незначительные изменения в его составе все-таки происходят, например, такие как увеличение доли жиров и углеводов и некоторое уменьшение доли белка к концу первого года лактации [12, 13]. Состав сцеженного ГМ может варьировать в зависимости от условий обработки, хранения и пастеризации в сторону уменьшения количества основных пищевых ингредиентов. Часть важных компонентов грудного молока при его сцеживании разрушается на свету [10].

1.1. Углеводы. Лактоза является основным углеводным компонентом грудного молока и главным питательным веществом. Лактоза переваривается ферментом лактазой, которая присутствует на апикальной поверхности энтероцитов в щеточной кайме тонкого кишечника. Молозиво имеет относительно низкую концентрацию лактозы, а это свидетельствует о том, что на данном этапе лактации его основными функциями являются иммунологические и трофические, а не пищевые. Молозиво имеет постоянную концентрацию лактозы, в отличие от других компонентов, что важно для поддержания постоянного осмотического давления в молоке. Уровень свободной глюкозы в грудном молоке низкий, а ее питательная ценность для младенцев незначительна. Среди углеводов отдельного внимания заслуживают олигосахариды, которые синтезируются в молочной железе из лактозы, эти компоненты были названы олигосахаридами грудного молока (ОГМ). Количество ОГМ, присутствующих в ГМ, больше, чем количество белка [14]. Фактически ОГМ являются третьими по концентрации в молоке после лактозы и липидов и, таким образом, считаются ключевыми компонентами питания младенцев. К настоящему времени выяснена структура более 150 олигосахаридов ГМ. В отличие от лактозы, которая легко усваивается, ОГМ достигают толстой кишки почти в неповрежденном виде из-за их ограниченного переваривания [14, 15].

Важность ОГМ можно объяснить их ингибирующим действием на адгезию микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника, пребиотической ролью в становлении кишечной микрофлоры на ранних этапах после родов. К. Lubiech и М. Twaruzek показали, что ОГМ уменьшают продолжительность инфекционной диареи и существенно положительно влияют на рост бифидобактерий [16]. В последние годы растет интерес к олигосахаридам в коммерческих целях – в детские смеси добавляются различные типы ОГМ.

1.2. Белки. Белок грудного молока состоит в первую очередь из смеси сывороточных белков и казеина, а также различных пептидов. Казеин – это более плотная часть белка, створаживающаяся после подкисления или ферментации. Казеин в ГМ существует в виде β -, γ - и κ -форм; α -казеин в избытке содержится в коровьем молоке и редко присутствует в ГМ. В отличие от водорастворимых и легкоусваиваемых белков молочной сыворотки, казеин более гидрофобен и более сложен для усвоения ребенком. Однако он образует мицеллярные структуры, способные к хелатированию кальция и облегчению его абсорбции. Соотношение сыворотки и казеина варьирует. В молозиве соотношение сыворотки и казеина высокое – 90:10, далее оно постепенно снижается до 60:40 в зрелом молоке. Тем не менее, доля сыворотки в ГМ относительно выше, чем в детских смесях, где она составляет в среднем 20% [14].

Основным составляющим белка молочной сыворотки являются α -лактальбумин, который составляет около 40% от общего количества сывороточного белка, лактоферрин, секреторный Ig A и лизоцим. α -лактальбумин обеспечивает усвоение минералов и микроэлементов у детей и поступление незаменимых аминокислот. Лизоцим и лактоферрин препятствуют росту и распространению условно-патогенных микроорганизмов, а Ig A обеспечивает протекцию слизистой оболочки кишечника и уничтожение бактерий.

В период ранней лактации содержание белка в грудном молоке колеблется от 14-16 г/л и до 8-10 г/л – после трех-четырех месяцев лактации; до 7-8 г/л – после шести месяцев жизни ребенка. Диета матери,

в том числе умеренное недоедание, не влияет на концентрацию белка в молоке существенно, однако его концентрация увеличивается с ростом индекса массы тела матери [13]. Содержание белка в молоке матерей, родивших раньше срока, значительно выше, чем у матерей, родивших в срок [10].

1.3. Липиды. Липиды являются вторым по величине макроэлементом; выполняют наиболее важную роль в обеспечении младенцев энергетическими веществами и в развитии центральной нервной системы (ЦНС). 15-20 г/л жира содержит молозиво; затем это количество увеличивается постепенно, а зрелое молоко содержит его уже около 40 г/л. Жир является наиболее изменчивым макронутриентом молока. Заднее молоко может содержать в два-три раза больше молочного жира, чем переднее молоко [17]. Изучение состава молока у 71 матери в течение суток показало, что содержание жира в ГМ было значительно ниже при ночных и утренних кормлениях, по сравнению с дневными или вечерними [17]. Известно, что жиры грудного молока легче перевариваются и всасываются, чем в детских смесях, благодаря наличию липаз [17].

Основным компонентом липидов ГМ являются триглицериды (около 95-98%). ГМ содержит незаменимые жирные кислоты – линолевую и α -линоленовую. Последние являются предшественниками арахидоновой и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК). ЭПК, в дальнейшем, трансформируется в незаменимую для жизнедеятельности ребенка докозагексаеновую кислоту (ДГК). Указанные полиненасыщенные жирные кислоты необходимы для адекватного течения воспалительных реакций, как естественных защитных процессов, для становления иммунных функций, в качестве компонентов нервной системы и сетчатки глаза, а также для передачи нервных импульсов [13].

Концентрация липидов в ГМ тесно связана с питанием матери и увеличением веса. Потребление кормящими матерями таких продуктов, как фаст-фуд и маргарин, может привести к тому, что транс-жиры будут содержаться в ГМ и могут составлять до 7,7% от общего количества жиров. В свою очередь, повышенная концентрация транс-жиров может оказать неблагоприятное воздействие на рост и развитие младенцев [18, 19]. Содержание незаменимых жирных кислот в ГМ также тесно связано с уровнем содержания этих веществ в рационе матери. Так, содержание ДГК в молоке матерей, придерживающихся вегетарианской диеты, очень низко из-за отсутствия рыбы или других продуктов животного происхождения в их рационе [18].

2. Микронутриенты.

2.1. Витамины и минералы. Человеческое грудное молоко содержит достаточное количество витаминов для поддержания нормального роста младенца, за исключением витаминов D и K. Дети, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, получают меньше рекомендуемого количества витамина D и, следовательно, подвержены риску его дефицита, что ведет к недостаточной минерализации костей и дальнейшему развитию рахита [13]. Риск дефицита витамина D у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, также коррелирует с общим воздействием солнца, при этом уровень риска рахита повышается в климате с более низким уровнем инсоляции. Добавка 400-2000 МЕ витамина D₃ в день для кормящей женщины может повысить уровень витамина D₃ в грудном молоке, однако только более высокая доза (2000 МЕ) позволяет достичь удовлетворительного уровня 25-ОН-D у младенца [13]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, чаще, чем дети, находящиеся на грудном вскармливании, в сыворотке крови имеют более высокую концентрацию метаболитов витамина D. Тем не менее, влияние приема витамина D₃ матерью на состав грудного молока находится в стадии изучения. Современные рекомендации нацелены на добавление витамина D₃ младенцам, вне зависимости от вида вскармливания [10].

Витамин K необходим для синтеза белков, участвующих в свертывании крови. Лишь ограниченное количество витамина K передается плоду от матери, поэтому новорожденный ребенок часто имеет чрезвычайно низкую концентрацию витамина K и может быть подвержен риску развития геморрагической болезни. По этой причине, после рождения рекомендуется дополнительная дотация витамина K [13].

Содержание водорастворимых витаминов в ГМ также в значительной степени зависит от нутритивного статуса кормящей женщины. В целом, матери, которые имеют нерациональное питание, могут испытывать дефицит витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты в грудном молоке [8, 10, 13].

Более 20 минералов, включая железо, медь и цинк, были обнаружены в грудном молоке. Большинство минералов в достаточном количестве содержится в молозиве, их концентрация постепенно уменьшается по мере продолжения лактации (табл. 1). Примечательно, что в отличие от витаминов, на концентрацию минералов в грудном молоке нутритивный статус матери, как и количество минералов в крови кормящей женщины, существенно не влияют [20]. Концентрация минералов в ГМ, в том числе и Fe, существенно не меняется в зависимости от приема матерью витаминно-минеральных комплексов и других пищевых добавок [20, 21]. Содержание железа в ГМ ниже, чем в детских смесях, но благодаря их высокой биодоступности во время исключительно грудного вскармливания никаких дополнительных добавок по дотации железа не требуется. В частности, содержание железа составляет 0,5-1,0 мг/л в молозиве и 0,3-0,7 мг/л в зрелом молоке. Биологическая доступность железа в грудном молоке составляет 20-50%, однако она более эффективна, чем биодоступность железа в детских смесях, которая составляет 4-7%. Таким образом, у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, нет необходимости в обеспечении их железом до достижения возраста 4-6 месяцев; а затем рекомендуется вводить его постепенно с помощью продуктов прикорма, содержащих железо и другие микроэлементы.

Таблица 1.

Содержание микроэлементов в молозиве и зрелом грудном молоке [20].

Микроэлементы	Молозиво (1-5 день лактации)	Зрелое грудное молоко (позднее 14 дня лактации)
Железо	0,5–1,0 мг/л	0,3–0,7 мг/л
Кальций	250 мг/л	200–250 мг/л
Фосфор	120–160 мг/л	120–140 мг/л
Магний	30–35 мг/л	30–35 мг/л
Натрий	300–400 мг/л	150–250 мг/л
Хлор	600–800 мг/л	400–450 мг/л
Калий	600–700 мг/л	400–550 мг/л
Марганец	5–12 мкг/л	3–4 мкг/л
Йод	40–50 мкг/л	140–150 мкг/л
Селен	25–32 мкг/л	10–25 мкг/л
Медь	0,5–0,8 мкг/л	0,1–0,3 мкг/л
Цинк	5–12 мкг/л	1–3 мкг/л

2.2. Биологически активные вещества. Биоактивные компоненты грудного молока – это иммуноглобулины, хемокины, цитокины, факторы роста, гормоны, антимикробные факторы. Функции гормонов грудного молока (паратиреоидный гормон, инсулин, лептин, грелин, апелин, несфатин-1, обестатин, адипонектин и др.) и их действие на метаболические процессы у детей активно изучаются.

Относительно хорошо изучены факторы роста, которые оказывают стимулирующее воздействие на органы пищеварения, сердечно-сосудистую систему, ЦНС и эндокринную систему. Накоплено достаточное количество результатов исследований, которые подтверждают наличие стволовых клеток в грудном молоке. Было установлено, что человеческое грудное молоко содержит такие компоненты, как мезенхимальные стволовые клетки и гемопоэтические стволовые клетки [22-25].

В обзоре M. Witkowska-Zimny et al. подробно описаны основные биоактивные компоненты ГМ [23]. Данная информация кратко представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Основные биологически активные факторы грудного молока человека [23].

Компонент	Функция
	Клетки
Макрофаги	Протекция от инфекций и активация Т-клеток
	Регенерация
Стволовые клетки	Имуноглобулины

Ig A / sIg A	Ингибирование связывания патогенов
Ig G	Активация фагоцитоза (Ig G1, Ig G2, Ig G3); противовоспалительный эффект; ответ на аллерген (Ig G4)
Ig M	Агглютинация, активация комплемента
Цитокины	
IL-6	Стимуляция острофазового воспалительного ответа, активация В-клеток
IL-7	Пролиферация лимфоидной ткани
IL-8	Активация нейтрофилов
IL-10	Подавление воспаления Th1-типа, индукция продукции антител
IFN γ (интерферон гамма)	Провоспалительный эффект, стимуляция ответа Th1
TGF β (трансформирующий фактор роста бета)	Противовоспалительный эффект, стимуляция переключения фенотипа Т-клеток
TNF α (фактор некроза опухоли альфа)	Стимуляция иммунной воспалительной реакции
Хемокины	
G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)	Трофический фактор в кишечнике ребенка
MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов)	Ингибирующий фактор миграции макрофагов (предотвращает движение макрофагов, повышает антипатогенную активность макрофагов)
Ингибиторы цитокинов	
TNFR1 и TNFR2 (рецепторы к ФНО)	Ингибирование TNF α ; противовоспалительное действие
Факторы роста	
EGF (эпидермальный фактор роста)	Стимуляция пролиферации и созревания клеток
HB-EGF (гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста)	Защита от альтеративных факторов, гипоксии и ишемии
VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)	Стимуляция ангиогенеза и регенерации тканей
NGF (фактор роста нервной ткани)	Стимуляция роста и созревания нейронов
IGF (инсулиноподобный фактор роста)	Стимуляция роста и развития; повышение уровня эритроцитов и гемоглобина
Эритропоэтин	Эритропоэз; развитие кишечника
Гормоны	
Кальцитонин	Развитие кишечных нейронов
Соматостатин	Регуляция роста эпителия желудка
Антимикробные факторы	
Лактоферрин	Белок острой фазы, хелат железа, антибактериальная функция, антиоксидантная функция
Лактадгерин/MFG E8	Противовирусное действие, предотвращение воспаления за счет усиления фагоцитоза апоптотических клеток
Метаболические гормоны	
Адипонектин	Снижение ИМТ и веса младенцев, противовоспалительное действие
Лептин	Регуляция ИМТ младенцев, регуляция аппетита
Грелин	Регуляция ИМТ младенцев

HMOS (олигосахариды грудного молока, ОГМ)	Пребиотик, стимулирующий колонизацию полезной микрофлорой и уменьшающий колонизацию патогенами, уменьшение воспаления
Ганглиозиды	Развитие мозга, противомикробный фактор
Гликозаминогликаны	Противомикробный фактор
Муцины	
MUC1	Блокирование заражения вирусами и бактериями
MUC4	Блокирование заражения вирусами и бактериями

Также отдельно стоит упомянуть результаты исследований, посвященных наличию микро-РНК в грудном молоке. Микро-РНК – это небольшая некодирующая РНК, содержащая от 18 до 25 нуклеотидов. Она действует как основной регулятор на посттранскрипционном уровне и участвует в развитии, дифференцировке, пролиферации и метаболизме клеток и тканей [26]. Молоко является наиболее богатой жидкостью организма, содержащей РНК и микро-РНК, и, вероятно, данные молекулы играют свою роль в различных аспектах генеза иммунной системы [27]. В ГМ содержится почти 1 400 различных видов этих молекул. Микро-РНК синтезируются в молочных железах и находятся в грудном молоке в свободном виде или «упаковываются» в везикулах, таких как экзосомы молока, или жировых глобулах [28]. Считается, что они транспортируются в кишечник ребенка в период лактации; они остаются нетронутыми в условиях желудочно-кишечной системы младенца и поглощаются эпителиальными клетками кишечника. Затем, по-видимому, они достигают различных тканей и органов через кровоток и выполняют различные функции, такие как иммунопротекция и программирование развития [29]. На данном этапе научного поиска все еще нет полной информации о значимости и функциях микро-РНК – ведутся активные исследования в этой области.

2.3. Микробиота грудного молока. Всего лишь два десятилетия назад, согласно культуральным исследованиям, грудное молоко здоровой матери считалась стерильным, а бактерии, содержащиеся в ГМ, рассматривались в качестве патогенов, в частности, причины мастита. В дальнейших исследованиях было показано, что ГМ является важным источником молочнокислых бактерий для кишечника младенцев [30]. В другом исследовании авторы пришли к выводу, что младенец, потребляющий около 800 мл ГМ в день, потребляет около 8×10^4 - 10^6 разного рода комменсальных бактерий [31].

Происхождение микробиоты в грудном молоке до сих пор остается предметом научных обсуждений. В описанном ранее исследовании было предположено, что бактерии, присутствующие в ГМ, могут иметь эндогенное происхождение из-за разницы между бактериальной ДНК грудного молока и профилями ДНК кожи матери. В новой гипотезе под названием «энтеромаммарный путь» утверждается, что кишечная микробиота матери проникает в эпителий кишечника, затем перемещается в молочные железы и колонизирует кишечник младенца [32]. Без сомнений, микробиота грудного молока влияет на колонизацию кишечника и играет роль в иммуномодуляции и эндогенном метаболизме.

Заключение. С развитием различных технологий люди смогли заменить многое из того, что доступно в природе. Тем не менее, идеальной замены человеческого грудного молока пока не существует. В последнее время в центре внимания исследователей находятся иммунологические компоненты ГМ, олигосахариды, факторы роста, а также микробиом и микро-РНК. Эти компоненты доступны младенцу только при грудном вскармливании. Многие из этих веществ, их связь с ростом и развитием младенцев и дальнейшим здоровьем человека чрезвычайно значимы. Исследования в данной области активно ведутся. Остается однозначным то, что грудное молоко – это не «просто питание». Грудное молоко – живая ткань, содержащая множество факторов с профилактическими и лечебными свойствами, которые играют важную роль в выживании и здоровье младенцев. Грудное молоко – это динамичная, многогранная ткань организма, содержащая питательные и биологически активные вещества, необходимые для естественного здоровья и гармоничного развития человека. Несмотря на то, что было проведено множество исследований состава ГМ, его компоненты все еще идентифицируются; знания о составе грудного молока расширяются, что ведет к лучшему пониманию влияния вскармливания ребенка материнским ГМ на процессы его роста и развития, при этом стандартизированные исследования

состава грудного молока все еще необходимы.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Антонов О.В. – 20% (разработка концепции исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гапарова Т.С. – 50% (разработка дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Антонов П.О. – 30% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научной специальности 3.1.21. Педиатрия.

Список литературы:

1. Grummer Strawn L. M., Rollins N. Summarising the health effects of breastfeeding. *Acta Paediatrica*. 2015. 104. 1-2.
2. Khan J., Vesel L., Bahl R. et al. Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity – a systematic review and meta-analysis. *Maternal and child health journal*. 2015. 19. 468-479.
3. Ware J.L., Chen A., Morrow A.L. Associations between breastfeeding initiation and infant mortality in an urban population. *Breastfeeding Medicine*. 2019. 14 (7). 465-474.
4. Ciampo L.A.D., Ciampo I.R.L.D. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2018. 40. 354-359.
5. Измestъева О.В., Галактионова М.Ю., Манашев Г.Г. Факторы, влияющие на сроки прорезывания временных зубов у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2012. 1. 117-123.
6. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. и др. Антропометрические показатели недоношенных новорожденных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении на различных видах вскармливания. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. 1. 58-69.
7. Гаймоленко И.Н., Кривошекова-Баженова М.Е., Тихоненко О.А. Эффективность применения молочной смеси нового поколения у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2008. 1. 29-32.
8. Смелов П.А. и др. *Здравоохранение в России*. 2021. Стат. сб. Росстат. М. 2021. 3-46. 21. 3-46.
9. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*. 2015. 385 (9966). 430-440.
10. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*. 2013. 60 (1). 49-74.
11. Nommsen L.A., Lovelady C.A., Heiniget M.J. et al. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 month of lactation: the DARLING Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1991. 53 (2). 457-465.
12. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020. 12 (4). 1039.
13. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*. 2016. 8 (5). 279.
14. Thurl S., Munzert M., Boehm G. et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews*. 2017. 75 (11). 920-933.
15. Plaza-Diaz J., Fontana L., Gil A. Human milk oligosaccharides and immune system development. *Nutrients*. 2018. 10 (8). 1038.
16. Lubiech K., Twaruzek M. Lactobacillus bacteria in breast milk. *Nutrients*. 2020. 12 (12). 3783.

17. Garcia-Ricobaraza M., Garcia-Santos J. A., Escudero-Marin M. et al. Short-and long-term implications of human milk microbiota on maternal and child health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22 (21). 11866.
18. Bobinski R., Bobinska J. Fatty acids of human milk – a review. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020.
19. Sodhi C.P., Fulton W.B., Good M. et al. Fat composition in infant formula contributes to the severity of necrotising enterocolitis. *British Journal of Nutrition*. 2018. 120 (6). 665-680.
20. Rezende Pinto de M., Almeida A.A. Trace Elements in the Human Milk. *Trace Elements-Human Health and Environment*. 2018. 85.
21. Sbrizzi S., Quitadamo P.A., Ravida D. et al. Analytical study of donor's milk bank macronutrients by infrared spectroscopy. Correlations with clinic-metabolic profile of 100 donors. *Frontiers in Public Health*. 2019. 7. 234.
22. McGuire M.K., McGuire M.A. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Advances in nutrition*. 2015. 6 (1). 112-123.
23. Witkowska-Zimny M., Kaminska-el-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cellular & molecular biology letters*. 2017. 22 (1). 1-11.
24. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. *Journal of Human Lactation*. 2013. 29 (2). 171-182.
25. Indumathi S., Dhanasekaran M., Rajkumar J. S. et al. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk. *Cytotechnology*. 2013. 65. 385-393.
26. Le Doare K., Holder B., Bassett A. et al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Frontiers in immunology*. 2018. 9. 361.
27. Bergmann H., Rodriguez, J.M., Salminen S. et al. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014. 112 (7). 1119-1128.
28. Alsaweed M., Lai C.T., Hartmann P.E. et al. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Scientific reports*. 2016. 6 (1). 20680.
29. Alsaweed M., Hartmann P.E., Geddes D.T. et al. MicroRNAs in breastmilk and the lactating breast: potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *International journal of environmental research and public health*. 2015. 12 (11). 13981-14020.
30. Garcia-Ricobaraza M., Garcia-Santos J.A., Escudero-Marin M. et al. Short-and long-term implications of human milk microbiota on maternal and child health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22 (21). 11866.
31. Anjum J., Nazir S., Tariq M. et al. Lactobacillus commensals autochthonous to human milk have the hallmarks of potent probiotics. *Microbiology*. 2020. 166 (10). 966-980.
32. Rodriguez J.M. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Advances in Nutrition*. 2014. 5 (6). 779-784.

References:

1. Grummer Strawn L. M., Rollins N. Summarising the health effects of breastfeeding. *Acta Paediatrica*. 2015. 104. 1-2.
2. Khan J., Vesel L., Bahl R. et al. Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity – a systematic review and meta-analysis. *Maternal and child health journal*. 2015. 19. 468-479.
3. Ware J.L., Chen A., Morrow A.L. Associations between breastfeeding initiation and infant mortality in an urban population. *Breastfeeding Medicine*. 2019. 14 (7). 465-474.
4. Ciampo L.A.D., Ciampo I.R.L.D. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2018. 40. 354-359.
5. Izmestieva O.V., Galactionova M.Y., Manashev G.G. Factors affecting the date of eruption of temporary teeth in children. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2012. 1. 117-123. in Russian.

6. Ovchinnikova T.V., Taranushenko T.E., Salmina A.B. et al. Anthropometric indicators of premature newborns with very low and low birth weight on various types of feeding. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2019. 1. 58-69. in Russian.
7. Gaymolenko I.N., Krivoshekova-Bazhenova M.E., Tikhonenko O.A. Efficiency of using a new generation milk formula in children with lymphatic-hypoplastic diathesis. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2008. 1. 29-32. in Russian.
8. Smelov P.A. et al. Healthcare in Russia. 2021. *Stat. Sat. Rosstat. M.* 2021. 3-46. 21. in Russian.
9. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*. 2015. 385 (9966). 430-440.
10. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*. 2013. 60 (1). 49-74.
11. Nommsen L.A., Lovelady C.A., Heiniget M.J. et al. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 month of lactation: the DARLING Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1991. 53 (2). 457-465.
12. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020. 12 (4). 1039.
13. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*. 2016. 8 (5). 279.
14. Thurl S., Munzert M., Boehm G. et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews*. 2017. 75 (11). 920-933.
15. Plaza-Diaz J., Fontana L., Gil A. Human milk oligosaccharides and immune system development. *Nutrients*. 2018. 10 (8). 1038.
16. Lubiech K., Twaruzek M. Lactobacillus bacteria in breast milk. *Nutrients*. 2020. 12 (12). 3783.
17. Garcia-Ricobaraza M., Garcia-Santos J. A., Escudero-Marin M. et al. Short-and long-term implications of human milk microbiota on maternal and child health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22 (21). 11866.
18. Bobinski R., Bobinska J. Fatty acids of human milk – a review. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020.
19. Sodhi C.P., Fulton W.B., Good M. et al. Fat composition in infant formula contributes to the severity of necrotising enterocolitis. *British Journal of Nutrition*. 2018. 120 (6). 665-680.
20. Rezende Pinto de M., Almeida A.A. Trace Elements in the Human Milk. *Trace Elements-Human Health and Environment*. 2018. 85.
21. Sbrizzi S., Quitadamo P.A., Ravida D. et al. Analytical study of donor's milk bank macronutrients by infrared spectroscopy. Correlations with clinic-metabolic profile of 100 donors. *Frontiers in Public Health*. 2019. 7. 234.
22. McGuire M.K., McGuire M.A. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Advances in nutrition*. 2015. 6 (1). 112-123.
23. Witkowska-Zimny M., Kaminska-el-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cellular & molecular biology letters*. 2017. 22 (1). 1-11.
24. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. *Journal of Human Lactation*. 2013. 29 (2). 171-182.
25. Indumathi S., Dhanasekaran M., Rajkumar J. S. et al. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk. *Cytotechnology*. 2013. 65. 385-393.
26. Le Doare K., Holder B., Bassett A. et al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Frontiers in immunology*. 2018. 9. 361.
27. Bergmann H., Rodriguez, J.M., Salminen S. et al. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014. 112 (7). 1119-1128.
28. Alsaweed M., Lai C.T., Hartmann P.E. et al. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Scientific reports*. 2016. 6 (1). 20680.

29. Alsaweed M., Hartmann P.E., Geddes D.T. et al. MicroRNAs in breastmilk and the lactating breast: potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *International journal of environmental research and public health*. 2015. 12 (11). 13981-14020.
30. Garcia-Ricobaraza M., Garcia-Santos J.A., Escudero-Marin M. et al. Short-and long-term implications of human milk microbiota on maternal and child health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22 (21). 11866.
31. Anjum J., Nazir S., Tariq M. et al. Lactobacillus commensals autochthonous to human milk have the hallmarks of potent probiotics. *Microbiology*. 2020. 166 (10). 966-980.
32. Rodriguez J.M. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Advances in Nutrition*. 2014. 5 (6). 779-784.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_120

УДК 614.2

¹ Бажухина А.Д., ² Клещевникова Т.М., ^{1,3} Курмангулов А.А., ¹ Сафонов Д.А.
**ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДОСТУПНОЙ СРЕДЫ ОБЪЕКТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ**

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54;*

² *Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Городская поликлиника № 12», 625046, г. Тюмень, ул. Народная, 6/1;*

³ *Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111*

Резюме. В статье представлены результаты анализа нормативно-правового регулирования и выборочного эмпирического исследования по вопросам визуализации при организации доступной среды медицинских организаций. Установлено, что возможности визуализации при создании доступной среды для маломобильных групп населения в государственных медицинских организациях используются не в полном объеме как в количественном, так и в качественном исполнении. Для методического обеспечения активного внедрения инструментария бережливого производства в управлении медицинскими организациями необходима дальнейшая систематизация и стратификация примеров использования визуализации при создании и совершенствовании доступной среды объектов здравоохранения.

Ключевые слова: безбарьерная среда, визуализация, бережливое производство, маломобильные группы населения, инвалидность, люди с инвалидностью, доступная среда, инклюзивность, приемное отделение

¹ Bzhukhina A.D., ² Kleshevnykova T.M., ^{1,3} Kurmangulov A.A., ¹ Safonov D.A.
**VISUALIZATION OF THE ACCESSIBLE ENVIRONMENT OF HEALTHCARE FACILITIES:
ORGANIZATIONAL AND LEGAL ASPECT**

¹ *Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya Street, Tyumen, Russia, 625023;*

² *City Polyclinic No. 12, 6/1 Narodnaya Street, Tyumen, Russia, 625046;*

³ *Tyumen Cardiology Research Center - a branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111 Melnikaite Street, Tyumen, Russia, 625026*

Abstract. The article presents the results of the analysis of regulatory and legal regulation and empirical research on the issues of visualization in the organization of an accessible environment of medical organizations. It has been established that the possibilities of visualization when creating an accessible environment for low-mobility groups of the population in state medical organizations are not used to their full extent, both quantitatively and qualitatively. As a methodological support for the active implementation of lean methods in the management of medical organizations, further systematization and stratification of examples of the use of visualization in the creation and improvement of an accessible environment of health care facilities is necessary.

Key words: barrier-free environment, visualization, lean production, low-mobility groups of the population, disability, people with disabilities, accessible environment, inclusiveness, emergency department

Одним из критериев, определяющих гражданскую зрелость общества и социальную ориентированность государства, является степень реализации законодательно закрепленных мер поддержки незащищенных групп населения, среди которых наиболее многочисленной являются инвалиды [1, 2]. Проблема обеспечения доступности инфраструктуры общественных зданий и услуг для инвалидов остается актуальной для Российской Федерации [3, 4, 5]. В то же время одним из основных методов управленческой концепции бережливого производства, активно внедряемой в отечественную систему здравоохранения с 2016 года, является визуализация, показывающая свою эффективность при организации внутренней и внешней среды объектов здравоохранения [6, 7, 8].

Цель исследования: установить уровень использования средств визуализации при организации доступной среды в государственных медицинских организациях в соответствии с действующей нормативно-правовой базой.

Материалы и методы. Эмпирическое исследование представляло собой несплошное фундаментальное аналитическое среднесрочное разовое исследование. Объектами исследования стали здания 40 медицинских организаций государственной формы собственности, расположенных на территории Тюменской области ($n = 13$), Калининградской области ($n = 11$), Республики Бурятия ($n = 9$) и Приморского края ($n = 7$). Оценка проводилась в ходе очного визита в медицинские организации с изучением всех средств визуализации доступной среды. Для оценки средств визуализации применялась авторская методика (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021660423 от 25.06.21) и компьютерная программа моделирования архитектурно-планировочной схемы визуализации объектов здравоохранения (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022612641 от 28.02.22). Для математической обработки результатов использовался статистический пакет SPSS 20.0 для Windows. Проверка на нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка позволила в дальнейшем использовать параметрические методы исследования. Описательная статистика была представлена средними арифметическими значениями (M) и экстенсивными показателями (%), сравнительная – Т-критерием Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Изучение существующего федерального и территориального законодательного регулирования обеспечения доступности медицинских организаций для маломобильных групп населения проводилось путем сопоставления фактов и сведений о различных этапах создания доступной среды для выявления группы схожих явлений и процессов в виде логических моделей. Проведение анализа нормативных правовых актов и других документов включало использование справочно-правовых систем «КонсультантПлюс» и «Гарант», а также метода непосредственного запроса на веб-ресурсах федеральных и территориальных органов исполнительной и законодательной властей. Критерии включения в аналитическую часть исследования научных публикаций: 1) изложение материала на русском и/или английском языках; 2) временной промежуток публикации с 2016 года по 2023 год (опубликованные на момент проведения исследования); 3) публикация в одной из заданных баз данных (Elibrary, PubMed, Google Scholar, Cyberleninka). В результате были отобраны 25 нормативных правовых актов и других документов, включая стандарты ГОСТ и нормативные указания, а также 27 научных публикаций, которые стали предметом исследования. В рамках описания настоящей работы представлено 12 источников.

Результаты и их обсуждение. Среди классических способов и инструментов визуализации доступной среды в исследуемых медицинских организациях в наибольшей степени использовались маркировка (95%), цветовое кодирование (77,5%), разметка (65%), оконтуривание (57,5%) и информационные стенды (52,5%). Статистически значимых корреляций между количеством используемых средств визуализации и годом последнего капитального ремонта или реконструкции здания медицинской организации не установлено ($p > 0,05$).

Контрастные рельефные элементы, с помощью которых люди из маломобильных групп населения могут проще и быстрее ориентироваться в окружающем пространстве, были представлены в 42,5% медицинских организаций. Доступность и безопасность для маломобильных групп населения обеспечивалась тактильно-визуальной разметкой в 17,5% медицинских организаций в помещении, в 15% – на улице и в 10% – и в помещении, и на улице. При этом Никольская Е.Ю. с соавт. относит тактильно-визуальную разметку к интерьерным механизмам, что не соответствует установленной практике применения данного средства визуализации [9]. Важно отметить, что в 100% случаев использования тактильно-визуальной разметки данное средство верно указывало направление для передвижения в пространстве и выполняло информационную, направляющую и предупреждающую функции. В то же время при всем разнообразии возможных исполнений тактильно-визуальной разметки для напольной и наземной поверхностей на сегодняшний день ее использование в медицинских организациях

ограничивается применением лишь тактильной плитки (32,5%) и тактильных лент (10%). Основные требования для оформления тактильно-визуальной разметки и ее возможное исполнение, например, в форме тактильных индикаторов или тактильных грязезащитных покрытий, описаны в СП 31-102-99 «Требования доступности общественных зданий и сооружений для инвалидов и других маломобильных посетителей» [10].

На путях движения основных потоков в 35% медицинских организаций применялись направляющие символы и ограничительная (латеральная) разметка: по ходу внутрь здания или сооружения (к месту получения услуги): справа: на белом или светлом фоне – темные символы, разметка на темном фоне – белая (светлая), на светлом – черная или темная; слева: на темном фоне – белые символы, разметка – темная. Ширина полос разметки на полах помещений составляла не менее 150 мм в 64% случаев использования разметки, в 29% случаев использования разметки она являлась элементом орнаментального фриза. Высота разметки на стенах на уровне глаз пользователя (от 1,2 до 1,6 м) была установлена в 79% случаев использования разметки, при этом ее ширина на стенах была не менее 150 мм во всех случаях. Наиболее адаптированным, с точки зрения использования визуальных средств доступности, структурно-функциональным подразделением в больничных организациях стало приемное отделение (средняя оценка в 67 баллов из 100 возможных), в амбулаторно-поликлинических организациях – зона регистратуры (средняя оценка в 83 балла из 100 возможных), при этом статистически значимые различия с другими структурно-функциональными подразделениями медицинских организаций были установлены только в отношении приемных отделений ($p < 0,05$). Приемное отделение является критически важным структурно-функциональным подразделением оказания помощи пациентам с ограниченными возможностями. В своем исследовании Окого С.А. отметил, что пациенты с инвалидностью на 40% чаще обращаются в приемные отделения, чем люди без ограниченных возможностей [11]. Цветовое кодирование использовалось в 37% случаев использования визуализации в приемных отделениях, в 56% случаев маркировка использовалась как цветовая, так и буквенная, что способствовало идентификации местоположения для пациентов с ограниченными возможностями.

Достаточно спорным вопросом, с точки зрения институционального регулирования, является выделение зон риска при создании доступной среды в медицинских организациях. Согласно СП 31-102-99 «Требования доступности общественных зданий и сооружений для инвалидов и других маломобильных посетителей», на путях движения, если это не противоречит концепции проекта, рекомендуется выделять отделкой полов и стен (предпочтительно тонами красного цвета) зоны риска или зоны, куда вход запрещен [10]. Если по специфике учреждения не требуется иная окраска, то желтым цветом рекомендуется выделять зоны поворота дверей при открытии, места, занимаемые открытыми дверьми, ограничительные бортики, пересечение пути; красным цветом, в частности, выделяются служебные входы, места проведения ремонтных работ, места с перепадами уровня пола; зеленый цвет и его оттенки рекомендуется применять в местах, где ограничения отсутствуют. При этом в СП 59.13330.2020 «Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения» указано, что информацию для инвалидов с нарушениями зрения о приближении их к зонам повышенной опасности (отдельно стоящим опорам, стойкам и другим препятствиям, лестницам, пешеходным переходам и т. д.) следует обеспечивать устройством тактильно-контрастных наземных указателей по ГОСТ Р 52875 «Указатели тактильные наземные для инвалидов по зрению» или изменением фактуры поверхности пешеходного пути с подобными характеристиками [12].

Данные указания не дают однозначного ответа на вопрос – должна ли быть обозначена зона открывания двери, зона приближения к дверным проемам. Если в ранних редакциях (2012 год) данного документа потенциально опасные объекты не обозначаются: «...тактильные средства, выполняющие предупредительную функцию на покрытии пешеходных путей на участке, следует размещать не менее чем за 0,8 м до объекта информации или начала опасного участка, изменения направления движения, входа и т. п.», то в более поздних редакциях появляются некоторые конкретные формулировки – «...до препятствия, доступного входа, начала опасного участка, перед внешней лестницей и т. п.». В то же время для организатора здравоохранения была бы полезной дополнительная разъясняющая данные правила информация со стороны контрольных (надзорных) органов для принятия эффективных управленческих

решений при создании доступной среды медицинских организаций для маломобильных групп населения. На имеющуюся проблему в понимании руководителями медицинских организаций данных правил указывает тот факт, что в процессе проведенного исследования было установлено, что только в 5% организаций использовалось цветовое кодирование всех объектов, указанных в СП 59.13330.2020 «Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения».

В п. 6.5.5 СП 59.13330.2020 «Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения», являющемся обязательным к исполнению согласно Постановлению Правительства РФ от 28 мая 2021 г. N 815, обозначено: «...световые оповещатели, эвакуационные знаки пожарной безопасности, указывающие направление движения, подключенные к системе оповещения и управления эвакуацией людей при пожаре, к системе оповещения о стихийных бедствиях, следует устанавливать в помещениях и зонах общественных зданий и сооружений, посещаемых маломобильными группами населения, и производственных помещениях, имеющих рабочие места для инвалидов». При этом более конкретные правила (какие именно световые оповещатели / какой конфигурации / как они должны быть установлены и др.) в документе не представлены. Найти ответы на вышеуказанные вопросы можно в СП 31-102-99 «Требования доступности общественных зданий и сооружений для инвалидов и других маломобильных посетителей», но данный документ в соответствии с иерархией законодательного регулирования Российской Федерации носит рекомендательный характер.

ГОСТ Р 51671-2020 «Средства связи и информации технические общего пользования, доступные для инвалидов. Классификация. Требования доступности и безопасности» предписывает применение с возможностью использования инвалидами визуальных средств отображения информации в темное время суток: указателей с подсвеченными надписями, знаками, символами и пиктограммами, в том числе и форме световых маяков с постоянным светом [13]. Световые маяки в рамках организации доступной среды использовались в 27,5% анализируемых медицинских организаций. В 73% случаев использования светового маяка индикатор предназначался для обозначения доступности зданий, определения доступного для маломобильных групп населения входа в здание, облегчения определения адаптированных путей их движения. Световые сигнальные устройства, размещаемые во входных узлах и помещениях зданий, должны соответствовать дополнительным требованиям. Так, табло, щиты и другие доступные для инвалидов визуальные средства информации в 64% случаев использования световых маяков содержали информацию о назначении и режиме работы медицинской организации и планировке путей движения по зданию или комплексу зданий. Визуальные средства отображения информации, размещенные на входах в помещения зданий, доступных для инвалидов, в 55% случаев использования световых маяков содержали надписи, знаки или пиктограммы, идентифицирующие эти помещения, или сведения о функциональном назначении указанных помещений. Визуальные средства отображения информации, находящиеся в зонах функциональных помещений, доступных для инвалидов, в 36% случаев использования световых маяков содержали информацию о режиме и порядке обслуживания, составе и расположении специальных устройств и приспособлений в целом для зоны и в месте обслуживания (например, о запрещении курения, шума). При этом только 18% световых маяков в медицинских организациях были размещены по оси полосы движения в помещениях на высоте не менее 2,1 м или сбоку от пути на стенах на высоте от 1,5 до 2,1 м.

Проведя организационно-правовой анализ и выборочное эмпирическое исследование, мы можем констатировать, что визуализация как метод внедрения бережливого производства в медицинские организации показывает себя высокоэффективным инструментом в решении задач обеспечения доступности медицинских организаций для маломобильных групп населения, а также наглядного предоставления информации для оперативного анализа, обеспечения требуемого уровня безопасности, поиска и обнаружения отклонений в процессах. Было установлено, что возможности визуализации при создании доступной среды для маломобильных групп населения в государственных медицинских организациях используются не в полном объеме как в количественном, так и в качественном исполнении. Совершенствующаяся в настоящий момент нормативно-правовая база Российской Федерации по обеспечению доступности среды медицинских организаций должна обязательно учитывать имеющиеся практики внедрения ресурсосберегающих технологий, исторически сформированные механизмы и

способы визуализации в системе здравоохранения, а также быстроизменяющийся интент различных категорий посетителей, в том числе маломобильных групп населения.

Заключение. За последние годы в сфере создания правовых основ социальной защиты инвалидов в Российской Федерации достигнуты серьезные успехи. Наиболее адаптированным, с точки зрения использования визуальных средств доступности, структурно-функциональным подразделением в больничных организациях является приемное отделение, в амбулаторно-поликлинических организациях – зона регистратуры, при этом статистически значимых корреляций между количеством используемых средств визуализации и годом последнего капитального ремонта или реконструкции здания медицинской организации не установлено. Реализация закрепленных в нормативно-правовых актах задач по дальнейшему совершенствованию доступной среды объектов здравоохранения требует большей координационной деятельности органов законодательной и исполнительной власти федерального, регионального и муниципального уровней. Важно не только создание четкой иерархии уполномоченных субъектов по реализации задач в сфере социальной защиты инвалидов в Российской Федерации, но и их слаженное взаимодействие на всех уровнях. В качестве методического обеспечения активного внедрения бережливых методов в управлении медицинскими организациями необходима дальнейшая систематизация и стратификация примеров использования визуализации при создании и совершенствовании доступной среды объектов здравоохранения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования — Сафонов Д.А., Курмангулов А.А., Бажухина А.Д.

Сбор материала — Бажухина А.Д., Клещевникова Т.М., Сафонов Д.А.

Написание текста — Сафонов Д.А., Клещевникова Т.М., Курмангулов А.А.

Редактирование — Бажухина А.Д., Сафонов Д.А., Клещевникова Т.М.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — Бажухина А.Д., Клещевникова Т.М., Курмангулов А.А., Сафонов Д.А.

Долевое участие каждого автора:

Бажухина А.Д. – 25%,

Клещевникова Т.М. – 25%,

Курмангулов А.А. – 25%,

Сафонов Д.А. – 25%.

Список литературы:

1. Каирова А.И. Проблема правового регулирования координации деятельности в сфере социальной защиты инвалидов. *Право и государство: теория и практика*. 2022. 12 (216). 51-53. DOI 10.47643/1815-1337_2022_12_51.
2. Басова А.В., Рожко А.В., Гайворонская А.Н., Медведева Е.Ю. Обеспечение доступной среды инвалидам в учреждениях здравоохранения. *Юридические науки, правовое государство и современное законодательство: сборник статей Международной научно-практической конференции*, Пенза, 10 февраля 2018 года. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». 2018. 193-196.
3. Ханбабаева З.М., Даитов В.В. Проблемы обеспечения инклюзивного туризма средствами размещения. *Сервис в России и за рубежом*. 2020. 14 (2(89)). 31-43. DOI 10.24411/1995-042X-2020-10203.
4. Красникова Я.С. Проблемы и перспективы современного инклюзивного образования в России. *Инклюзивные процессы в международном образовательном пространстве : Материалы VII Международного интернет-симпозиума*, Ставрополь, 15 ноября 2022 года. Ставрополь: Издательство "АГРУС", 2022. 27-32.

5. Вострикова Д.А. Развитие нормативной документации, регламентирующей проектирование доступной среды транспортно-пересадочных узлов России. *Инновации. Наука. Образование*. 2020. 14. 803-808.
6. Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019. 18 (1). 206-213.
7. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С. Эффективная навигация в медицинских организациях. Тюмень : РИЦ "Айвекс", 2021. 352 с. ISBN 978-5-906603-48-7.
8. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Крошка Д.В. Возможности метода 5S бережливого производства при организации рабочего пространства в медицинской организации. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. 2. 139-148. DOI 10.52485/19986173_2019_2_139.
9. Никольская Е.Ю., Афанасьев О.Е., Галкин Д.В., Солнцева О.Г. Оценка доступности музейной среды для посетителей с ограниченными возможностями здоровья. *Сервис в России и за рубежом*. 2021. 15 (4(96)). 151-168. – DOI 10.24412/1995-042X-2021-4-151-168.
10. СП 31-102-99 Свод правил по проектированию и строительству "Требования доступности общественных зданий и сооружений для инвалидов и других маломобильных посетителей". – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200006300>.
11. Okoro C.A., Hollis N.D., Cyrus A.C. Prevalence of disabilities and health care access by disability status and type among adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. 67. 882–887.
12. СП 59.13330.2020. Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения: введен впервые: дата введения 2021-07-01 / исполнители АО "ЦНИИ Промзданий", Департамент труда и социальной защиты населения города Москвы, Экспертно-консультационный центр "Эврика", ООО "Институт прикладных транспортных исследований". Москва, 2020. 80 с. - URL: <https://minstroyrf.gov.ru/upload/iblock/a69/SP-59.pdf> (дата обращения: 20.12.2023). Текст: электронный.
13. ГОСТ Р 51671-2020. Национальный стандарт Российской Федерации. Средства связи и информации технические общего пользования, доступные для инвалидов. Классификация. Требования доступности и безопасности (утв. и введен в действие приказом Рос- стандарта от 30.11.2020 № 1203-ст). URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200177426>.

References:

1. Kairova A.I. The problem of legal regulation of coordination of activities in the sphere of social protection of the disabled. *Law and the state: theory and practice*. 2022. 12 (216). 51-53. - DOI 10.47643/1815-1337_2022_12_51. in Russian.
2. Basova A.V., Rozhko A.V., Hayvoronskaya A.N., Medvedeva E.Yu. Provision of an accessible environment for the disabled in health care facilities. *Legal sciences, legal state and modern legislation: a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference, Penza, February 10, 2018*. Penza: National Institute of Social Sciences "Science and Education", 2018. 193-196. in Russian.
3. Khanbabaeva Z.M., Daitov V.V. Problems of ensuring inclusive tourism by means of accommodation. *Service in Russia and abroad*. 2020. 14 (2(89)). 31-43. - DOI 10.24411/1995-042X-2020-10203. in Russian.
4. Krasnikova J.S. Problems and prospects of modern inclusive education in Russia. *Inclusive processes in the international educational space: Materials of the VII International Internet Symposium, Stavropol, November 15, 2022*. Stavropol: "AGRUS" Publishing House, 2022. 27-32. in Russian.
5. Vostrykova D.A. The development of normative documentation regulating the design of an accessible environment of transport and interchange hubs in Russia. *Innovations. Science. Education* 2020. 14. 803-808. in Russian.
6. Kurmangulov A.A., Brynza N.S., Reshetnikova Yu.S., Knyazheva N.N. The navigation system as a criterion for assessing the quality of the space of a medical organization providing primary health care. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019. 18 (1). 206-213. in Russian.

7. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Brynza N.S. Effective navigation in medical organizations. Tyumen: RYTS "Ivex", 2021. 352 p. ISBN 978-5-906603-48-7. in Russian.
8. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Kroshka D.V. Possibilities of the 5S method of lean production in the organization of the working space in a medical organization. Trans-Baikal medical journal. 2019. 2. 139-148. - DOI 10.52485/19986173_2019_2_139. in Russian.
9. Nikolskaya E.Yu., Afanasyev O.E., Galkin D.V., Solntseva O.G. Assessment of the accessibility of the museum environment for visitors with disabilities. Service in Russia and abroad. 2021. 15 (4(96)). 151-168. DOI 10.24412/1995-042X-2021-4-151-168. in Russian.
10. SP 31-102-99 Code of rules for design and construction "Requirements for accessibility of public buildings and structures for disabled and other visitors with reduced mobility". - Access mode: <https://docs.cntd.ru/document/1200006300>. in Russian.
11. Okoro C.A., Hollis N.D., Cyrus A.C. Prevalence of disabilities and health care access by disability status and type among adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018. 67. 882–887.
12. SP 59.13330.2020. Accessibility built and constructed for people with limited mobility: introduced for the first time: date of introduction 2021-07-01 / executors of TsNII Promzdany JSC, Department of Labor and Social Protection of the Population of the City of Moscow, Evryka Expert Consulting Center, LLC "Institute of Applied Transport Research" ". - Moscow, 2020. - 80 p. - URL: <https://minstroyrf.gov.ru/upload/iblock/a69/SP-59.pdf> (access date: 12/20/2023). Text: electronic. in Russian.
13. GOST R 51671-2020. National standard of the Russian Federation. Means of communication and technical information for general use, accessible to the disabled. Classification. Availability and security requirements (approved and put into effect by the order of the Russian Standard dated 30.11.2020 No. 1203-st.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200177426>. in Russian.

¹ Лукашева О.В., ² Макаров К.Ю., ² Борцов В.А., ² Соколова Т.М., ^{1,2} Кулешов В.М.,
² Киселева Т.В., ² Пивень Л.А., ² Юрьева Т.А.

ОХРАНА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
 «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции», 630136, Россия, г. Новосибирск,
 ул. Киевская, д. 1;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме. Научный обзор исторического развития охраны репродуктивного здоровья детей и подростков с XIX века до наших дней отражает эволюцию подходов и значимость исследований в современном здравоохранении. Целью исследования явилось изучение истории становления системы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков.

Материалы и методы. В исследовании использованы информационные базы: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 1954 г. до февраля 2024 г. По указанным ключевым словам: «охрана репродуктивного здоровья подростков», «репродуктивное здоровье девочек-подростков», «организация охраны здоровья подростков», «репродуктивное здоровье», «профилактическая работа» в поисковых системах обнаружено 40 публикаций, в полной мере соответствующих заявленной проблеме. Рассматривается формирование системы охраны здоровья подростков в России с начала советского периода, выявляются особенности организации системы профилактики и медицинского обслуживания. Анализируется развитие медицинской помощи в послевоенный период, особенно в контексте репродуктивного здоровья, включая создание специализированных кабинетов для детей и подростков, описываются сильные и слабые стороны организации здравоохранения. Кроме того, в статье обсуждается текущее влияние мировых стратегий по репродуктивному здоровью на политику медицинского обслуживания в России. Выделяется роль амбулаторно-поликлинического и акушерско-гинекологического звеньев в обеспечении медико-профилактической помощи, акцентируется важность превентивной работы и информационно-просветительских мероприятий. Рассматривается комплексный подход к репродуктивному здоровью, включая социальные и психологические аспекты, а также значимость научных исследований и инициатив в этой области.

Ключевые слова: охрана репродуктивного здоровья подростков, репродуктивное здоровье девочек-подростков, организация охраны здоровья подростков, репродуктивное здоровье, профилактическая работа

¹ Lukashova O.V., ² Makarov K.Yu., ² Bortsov V.A., ² Sokolova T.M., ^{1,2} Kuleshov V.M., ² Kiseleva T.V.,
² Piven L.A., ² Yuryeva T.A.

REPRODUCTIVE HEALTH CARE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS: PAST AND PRESENT

¹ Clinical Center for Family Health Care and Reproductive, 1 Kievskaya Str., Novosibirsk, Russia, 630136; ² Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 52 Krasny avenue, Novosibirsk, Russia, 630091

Abstract. The scientific review of the historical development of reproductive health care for children and adolescents from the 19th century to the present reflects the evolution of approaches and the significance of research in modern healthcare. **The aim of the study** was to study the history of the formation of the reproductive health system for children and adolescents. **Materials and methods:** The study used information bases: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary for the period from 1954 to

February 2024. For the specified keywords: “protection of reproductive health of adolescents”, “reproductive health of adolescent girls”, “organization of adolescent health”, “reproductive health”, “preventive work”, 40 publications were found in search engines that fully correspond to the stated problem. The formation of the adolescent health care system in Russia since the early Soviet period is examined, highlighting the features of organizing preventive and medical services. The development of medical care in the post-war period is analyzed, particularly in the context of reproductive health, including the establishment of specialized clinics for children and adolescents, and strengths and weaknesses of healthcare organization are described. Additionally, the current influence of global reproductive health strategies on medical service policy in Russia is discussed. The role of outpatient and obstetric-gynecological care in providing medical-preventive assistance is emphasized, highlighting the importance of preventive work and information-educational activities. A comprehensive approach to reproductive health, including social and psychological aspects, and the significance of scientific research and initiatives in this area are examined.

Keywords: adolescent reproductive health, reproductive health of adolescent girls, organization of adolescent health care, reproductive health, preventive work

В области охраны репродуктивного здоровья детей и подростков значительные достижения наблюдались в течение последних десятилетий. Понимание этой темы в настоящее время шире, чем когда-либо, и включает в себя изучение проблем от аспектов контрацепции до здоровья матери и ребенка. Однако история этой области важна для понимания ее современного состояния и ориентирования на будущее. Подростковый возраст представляет собой один из наиболее важных периодов в процессе формирования личности, который впоследствии определяет уровень физического и психического здоровья населения. Всемирная организация здравоохранения обращает особое внимание на особенности этого периода развития человека и определяет его как возраст, наступающий после детства, но до достижения зрелого возраста; таким образом, период с 10 до 19 лет принято считать подростковым [1]. Это один из переходных периодов, который в педагогической литературе упоминается как критический, так как именно в это время происходит становление личности, как социальное, так и психологическое, проявляются нравственные установки, которые впоследствии будут определять репродуктивное поведение. Такие значимые процессы происходят на фоне уникальных физиологических изменений, проявляющихся интенсивным ростом, изменением гормонального статуса, а также появлением вторичных половых признаков. В связи с этим особое значение играет охрана здоровья детей и подростков.

Актуальность исследований, направленных на изучение медико-организационной, социальной и этико-правовой сторон проблемы здоровья детей и подростков, подтверждается большим количеством научных исследований, посвященных клиническим аспектам данного вопроса. Также значимость для развития этого направления имеет анализ истории становления системы охраны здоровья подростков.

Целью исследования явилось изучение истории становления системы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков.

Материалы и методы. В исследовании использованы информационные базы: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 1954 г. до февраля 2024г. По указанным ключевым словам: «охрана репродуктивного здоровья подростков», «репродуктивное здоровье девочек-подростков», «организация охраны здоровья подростков», «репродуктивное здоровье», «профилактическая работа» в поисковых системах обнаружено 40 публикаций, в полной мере соответствующих заявленной проблеме.

Результаты. Репродуктивное здоровье – существенный элемент здоровья человека, касающийся личных аспектов жизни в целом. Именно поэтому изучение истории формирования системы охраны репродуктивного здоровья подростков следует начинать с выделения подросткового возраста как периода формирования личности и становления подростковой медицины как части системы охраны репродуктивного здоровья подростков. Как отдельная стадия развития человека, подростковый возраст в Европе был определен только в конце XIX века, об этом пишет французский историк и автор работ по истории повседневности, семьи и детства Филипп Ариес [2, 3]. Возникновение понятия «подростковый период» связано с популярностью темы юности в литературе этого периода, а также среди творцов

и политиков. В связи с усложнением социальной и технологической организации общества, появилась острая необходимость разделения на возрастные группы, а также выделение еще одного, подготовительного, периода перехода во взрослый мир [4-6].

По данным Куликова А.М., первая российская трактовка понятия подросток относится к 1725 г. и была связана с необходимостью выделения на законодательном уровне категории несовершеннолетних, которых уже можно было привлекать для работы на фабриках и заводах [7]. С выделением подросткового возраста, как отдельного этапа в периоде развития человека и личности, появляется потребность в обеспечении медицинской и социальной помощи и защиты этой группы населения, которая бы удовлетворяла потребности человека на данном этапе развития, так начинает выделяться отдельная ветвь в педиатрии – подростковая медицина [8, 9]. Первой попыталась организовать процесс охраны здоровья подростков в школах ассоциация школьных медицинских работников Англии в 1884 г. Но этот процесс развития не получил, и опыт европейцев был утрачен. Основателем области подростковой медицины и психологии считают Грэнвилла Холла. Он известен как американский психолог и педагог, стоящий у истоков американской педагогической науки. В 1904 году он опубликовал многотомное руководство под названием «Adolescence» («Подростковый возраст»), в котором подробно исследовались медицинские, психологические и социальные аспекты жизни молодых людей в возрасте от 14 до 24 лет. Через два года, в 1906 году, будучи президентом Американской психологической ассоциации и ректором Университета Кларка, Грэнвилл Холл выпустил книгу под названием «Youth: Its Education, Regimen, and Hygiene» («Молодежь: ее воспитание, режим и гигиена») [10].

На старте правления Советской власти термин «подросток» ограничивался лишь рамками трудового законодательства. Однако с 1918 года начал функционировать отдел охраны здоровья детей и подростков, находившийся в ведении Наркомздрава. Этот отдел, ранее известный как школьно-гигиенический отдел Наркомпроса, стал ответственным за заботу о здоровье детей и подростков под руководством государства, даже несмотря на то, что понятие «подросток» изначально ограничивалось лишь трудовым законодательством [11, 12]. Декрет от 16 октября 1918 г. определял необходимость постоянного диспансерного наблюдения врача в отношении всех учащихся школ с целью профилактики и лечения заболеваний на ранних стадиях. На инициативном съезде по проблемам охраны здоровья детей и подростков, проведенном в 1919 году, было подчеркнута значение профилактики заболеваний среди школьной молодежи.

В соответствии с утвержденным в 1921 году Положением об охране здоровья детей и подростков были определены процедуры работы Наркомздрава и Наркомпроса по вопросам здоровья, профилактики и воспитания подростков. Совет Народных Комиссаров РСФСР разграничил обязанности подразделений для увеличения эффективности их работы. Поскольку подростки относились к трудоспособному населению, было принято решение усилить наблюдение за здоровьем молодых людей, чтобы сохранить так необходимые экономике «рабочие руки» [13, 14]. В работе Тимофеевой Е.П., Рябиченко Т.И. и соавт. (2012) отмечается, что для сохранения здоровья трудовых резервов были разработаны протоколы по работе с населением, и созданы должности врачей по охране здоровья подростков. Поскольку здоровьем детей и подростков занималось в основном амбулаторное звено системы здравоохранения, где пациенты получали профилактическую, общую врачебную и специализированную помощь, появилась необходимость в открытии сети профессиональных консультаций. Подписание Декрета «О врачебном освидетельствовании рабочих-подростков» от 13 октября 1922 года привело к появлению профилактических мероприятий для работающих подростков и учеников школ фабрично-заводского ученичества. Стали обязательными регулярные профилактические осмотры, а также проведение медицинского освидетельствования при приеме на работу [15].

Дополнительно к своим функциям детские профилактические амбулатории и пункты охраны здоровья детей и подростков предоставляли консультации узкоспециализированных специалистов в открытых кабинетах, совмещенных с амбулаториями. Дети и подростки получили возможность использовать фтизиатрическую, стоматологическую, офтальмологическую, психоневрологическую помощь, а также консультации специалистов по спортивному контролю и профессиональные консультации по вопросам здоровья. Такие подразделения проводили обследования и вели наблюдение за большим количеством

школьников с целью выявления наиболее распространённых заболеваний. Большие выборки наблюдаемых пациентов позволяли врачам разрабатывать методы ранней диагностики заболеваний, их лечения и профилактики. Для обеспечения продуктивности трудовых ресурсов населения были определены позиции врачей по охране здоровья, а также предоставлялись профессиональные консультации по вопросам здоровья и профилактики заболеваний [15, 16].

В 1936 году появились детские поликлинические учреждения, которые заменили собой детские амбулатории и пункты охраны здоровья детей и подростков. В результате этих изменений медицинское обслуживание подростков, профессиональная ориентация и отбор кадров стали осуществляться медицинским персоналом учреждений, предназначенных для взрослых. В период Великой Отечественной войны, в июне 1944 года, Министерство здравоохранения СССР утвердило «Положение о кабинетах для подростков в поликлиниках и амбулаториях» и организационно-методические центры. В начальные годы советского периода эффективно организовывалась гинекологическая помощь несовершеннолетним девушкам-работницам. Согласно данным главного внештатного детского гинеколога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и президента Союза детских гинекологов Санкт-Петербурга Ю.А. Гуркина, подростковые кабинеты в поликлиниках и амбулаториях изначально решали вопросы медицинского обслуживания учащихся ремесленных, железнодорожных училищ, школ фабрично-заводского обучения и работающих подростков [15, 17].

В период послевоенных лет сеть подростковых кабинетов стала расширяться. В декабре 1955 года Министерство здравоохранения СССР выпустило приказ № 282-м, который требовал назначения в поликлиниках, медико-санитарных частях и центральных районных больницах для взрослых одной врачебной ставки на каждые 1 500 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, работающих на предприятиях или учащихся в профессионально-технических училищах, либо 0,5 ставки врача на 750 подростков. Также были организованы городские подростковые кабинеты, выполнявшие в основном методическую работу [18].

Поскольку, с точки зрения экономики, большую важность для производственных процессов имеют мужчины, медицинская помощь работающим подросткам была сконцентрирована на интересах производства оборонных ресурсов. В то время вопросы, связанные с репродуктивным здоровьем и профилактикой заболеваний в целом, получали меньше внимания у девушек-подростков. Эта тенденция сохранялась до 1950-х годов XX века. Для исправления этого неравновесия были организованы гинекологические кабинеты для девушек-подростков, в которых проводились мероприятия по профилактике гинекологических заболеваний, консультации по вопросам репродуктивного здоровья и лечение гинекологических заболеваний. Первый такой кабинет, известный как «Диспансер гигиены и физического развития девочек», был создан в СССР в феврале 1955 года по инициативе советского акушера-гинеколога, профессора А.Ю. Лурье при акушерско-гинекологической клинике Киевского медицинского института [17, 19]. Кроме того, по его инициативе были запущены широкомасштабные профилактические гинекологические осмотры по всей стране, результаты которых имели огромное значение для сохранения репродуктивного здоровья подростков и репродуктивного потенциала общества в целом. В то же время при Ленинградском педиатрическом медицинском институте началось проведение амбулаторного приема по детской гинекологии. В 1956 году на базе этого института были выделены койки для госпитализации девочек-подростков с гинекологическими заболеваниями. На X Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов в 1957 году был поднят вопрос об организации медицинской помощи и разработке мероприятий по профилактике гинекологических заболеваний у девочек и девушек-подростков. Значимым событием стала конференция детских гинекологов 1958 года в Киеве, где были обобщены первые результаты работы в области сохранения репродуктивного здоровья. Первое специализированное отделение гинекологии для детей и подростков было открыто в 1959 году в Центральном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии. В течение последующих 15 лет был накоплен значительный опыт, вопросам детской гинекологии и охраны репродуктивного здоровья подростков было уделено важное значение на VII Международном конгрессе акушеров-гинекологов, проходившем в Москве в 1973 году [17, 20].

В 1963 году было принято решение о создании специализированных медицинских кабинетов на

производственных предприятиях, в профессионально-технических училищах и поликлиниках. Эти кабинеты обслуживали старшеклассников, студентов училищ и работающих подростков. Приказом Минздрава СССР № 729 от 08.08.1975 года был установлен принцип территориального и цехового распределения нагрузки на медицинский персонал, а на управляющего персоналом медицинских учреждений была возложена персональная ответственность за здоровье подростков. Также этим приказом был определен порядок передачи подростков из детских поликлиник во взрослые при достижении 15-летнего возраста. В начале 1980-х годов Минздрав СССР начал активно заниматься вопросами охраны здоровья подростков, проводились мероприятия по диспансерному наблюдению и созданию протоколов для ежегодных профилактических осмотров. Подростковые кабинеты функционировали по принципу территориального и цехового распределения и осуществляли комплекс соответствующих мероприятий среди подростков, проживающих в зоне деятельности поликлиники и учебных заведений профессиональной системы образования [18].

В обязанности подросткового врача в СССР входил широкий круг межведомственных взаимодействий – врач должен был сотрудничать с педагогическими советами школ, комиссиями по делам несовершеннолетних, военкоматами и общественными организациями. Некоторые обязанности школьного подросткового врача пересекались с деятельностью Госсанэпиднадзора, физкультурными диспансерами, комиссиями военкоматов и социальных служб, так врачи становились специалистами широкого профиля с большим количеством задач. Также область деятельности педиатров пересекалась с кругом обязанностей школьного подросткового врача в отношении учеников старших классов.

В начальные периоды Советской власти была установлена система защиты здоровья подростков, которая была разработана с учетом потребностей молодого поколения и общества. Эффективность ее работы варьировала в зависимости от условий и контекста. Подростки были разделены на две группы. К первой группе относились 10-14-летние, считающиеся «бесхозными» и не получавшие достаточного медицинского внимания, лишённые контроля за физическим, интеллектуальным развитием и не получающие должного полового воспитания, хотя это самый чувствительный и склонный к психической травматизации этап развития подростка. Второй группой были 15-17-летние, которые получали медицинскую помощь, но не всегда эффективно, поскольку врачи были не всегда компетентны и зачастую проводить некоторые мероприятия было уже поздно. В последние годы существования Советского союза у органов здравоохранения не было четкого понимания области ответственности подросткового врача, как на высоком уровне, так и на местах. Это приводило к тому, что на специалиста ложилась излишняя нагрузка, а его работа при этом становилась малоэффективной [21, 22].

Для решения этих задач, разрешения противоречий и определения области ответственности подростковых врачей было принято решение оставить подростков до 18 лет под наблюдением педиатрической службы. В период с 1988 г. по 1991 г. Минздравом СССР был проведен эксперимент, направленный на улучшение медицинской помощи подросткам и сбор данных о возможных способах повышения эффективности работы специализированных врачей в этой области. По результатам эксперимента стало ясно, что работа с подростками в рамках педиатрической службы не только не улучшает процесс оказания медицинской помощи данной группе населения, а порождает серьезные проблемы. Выяснилось, что педиатры нуждаются в повышении квалификации в вопросах работы с подростками – улучшению знаний в области физиологии и патологии подросткового возраста. Также направление молодых людей в возрасте от 15 до 18 лет к врачам педиатрического профиля не снимало нагрузки со специалистов медицинских учреждений для взрослых, снижая качество оказания помощи обеим возрастным группам [21].

После распада СССР результаты этого эксперимента стали неактуальными, и выводы из него не применялись. Однако основная идея переноса медицинского обслуживания подростков в лечебно-профилактические учреждения для детей была сохранена. В 1992 году Минздрав РФ опубликовал рекомендации, в которых предлагалось проводить медицинское обслуживание учеников старших классов школ в рамках детских поликлиник. Приказом руководителя Минздрава РФ № 154 от 05.05.1999 года было установлено, что все пациенты до 18 лет должны получать медицинскую помощь через участковую педиатрическую службу. Это решение было принято в связи с принятием Российской

Федерацией Конвенции ООН о правах ребенка. В нормативных документах термин «подросток» был заменен на понятие «ребенок подросткового возраста». В 2002 году специальность «подростковый врач» была упразднена, и обслуживание населения до 18 лет полностью передано в компетенцию педиатрической службы [15, 23].

В 2001 году Европейское региональное бюро ВОЗ представило стратегию по сексуальному и репродуктивному здоровью, где особое внимание уделялось подросткам. Это было обусловлено потенциальными рисками, связанными с их сексуальным и репродуктивным здоровьем. Следовательно, для этой группы планировалось создать удобную, доступную и дружественную систему информации о профилактике и лечении соответствующих заболеваний, а также сексуальном образовании. В 2004 году была разработана первая Глобальная стратегия ВОЗ в области репродуктивного здоровья, которая также подчеркивала приоритетность работы с подростками, их защиту и образование по вопросам здоровья. Монреальская декларация «Сексуальное здоровье для тысячелетия», принятая в 2005 году, закрепила основные положения о сексуальных и репродуктивных правах, утвержденные в предшествующих международных документах [24].

В России вопрос медицинского обслуживания решался не всегда эффективно, но стоит заметить, что последние нормативные документы Минздрава относительно охраны здоровья подростков соответствуют Европейскому вектору развития направления. Весьма эффективными могут оказаться как применяемые сейчас протоколы по увеличению внимания к профилактической работе, так и кабинеты медико-социальной помощи детям и подросткам, открывающиеся при поликлиниках, где специалисты могут в дружеской атмосфере и понятным языком донести важную информацию до пациентов. Также большой позитивный вклад создает диспансеризация и волонтерское движение молодежи [25-27].

Медицинское сообщество России имеет представление о том, как улучшить здоровье молодежи и обеспечить благополучие будущих поколений, однако существует значительная разница между нашими намерениями в организации этого процесса и реальными возможностями. В 2006 году на Генеральной ассамблее Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций, проходившей в Риме, было решено, что выполнение Европейской стратегии в области развития охраны здоровья детей и подростков должно быть приоритетной задачей, обязательной к реализации. Отказ от ее выполнения может причинить непоправимый ущерб обществу в целом и поставить под сомнение возможность его дальнейшего успешного развития [22, 28, 29].

В современном обществе, сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи является важным социальным вопросом и приоритетной задачей государственной политики [30]. Дети и подростки, которые вступают в период полового созревания, будут оказывать влияние на демографические процессы в ближайшие десятилетия. Представления о семейных и брачных отношениях, сексуальном поведении и репродуктивных установках сегодняшней молодежи будут определять, как будет развиваться демографическая ситуация в будущем [31-33]. Вот почему в системе здравоохранения одним из основных направлений деятельности является охрана здоровья детей и подростков. Учитывая тот факт, что в центре внимания врачей находится не только лечение, но и профилактика заболеваний несовершеннолетних, можно назвать просветительскую работу с родителями, детьми и подростками одним из важнейших аспектов в этом направлении. Необходимо также упомянуть еще один важный аспект – разработку эффективных методов и мероприятий по профилактике заболеваний. Организация таких мероприятий должна в полной мере соответствовать современному этапу развития системы здравоохранения и развиваться как динамичная система с использованием эффективных информационно-просветительных моделей [34, 35, 36].

В современном контексте, амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения играет существенную роль в обеспечении медико-профилактической помощи детскому населению. Оно объединяет в себе различные учреждения, такие как детские поликлиники, педиатрические отделения взрослых клиник, амбулаторные отделения в детских стационарах, педиатрические отделения стационарных учреждений, центры здоровья, а также консультативно-диагностические центры для детей и подростков. Участковый врач-педиатр берет на себя ряд обязанностей, направленных на профилактику и лечение заболеваний среди детей. Эти задачи включают в себя обеспечение преемственности медицинской

помощи и передачу информации о пациентах между женскими консультациями и родильными домами, а также посещение новорожденных в первые три дня после выписки из родильного дома. Участковый педиатр также инициирует и проводит профилактическое медицинское наблюдение, разрабатывает годовые планы по иммунизации, дает рекомендации родителям о правильном питании, профилактике заболеваний и ведении здорового образа жизни для их детей [37]. Для поддержки адаптации родителей к новым обязанностям, связанным с появлением ребенка, создаются школы для молодых матерей и программы отцовства, где рассматриваются вопросы гигиены и воспитания, что представляет собой важный компонент санитарно-просветительской работы.

Ведущую роль в охране здоровья матери и ребенка играет акушерско-гинекологическая служба. Она представлена сетью женских консультаций, консультативных отделений поликлиник и многопрофильных больниц, гинекологическими больницами и отделениями в составе многопрофильных стационаров, учреждениями родовспоможения от 1 до 3 уровня, центрами охраны здоровья семьи и репродукции, репродуктивного здоровья детей и подростков. В основе функционирования медицинских организаций лежат принципы доступности, междисциплинарного взаимодействия и преемственности в оказании медицинской и профилактической помощи детям и подросткам. Врач акушер-гинеколог, помимо лечебной деятельности, осуществляет большой объем профилактической работы, включающий в себя осмотр взрослого и детского населения в декретируемые сроки, санитарно-просветительскую деятельность. Важным направлением в работе акушера-гинеколога является семейно-ориентированный подход в консультировании и ведении беременности, родов, послеродового периода, а также консультирования по планированию семьи и контрацепции [38].

Медико-санитарная помощь для несовершеннолетних девочек и подростков охватывает широкий спектр профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение здоровья репродуктивной системы, в том числе раннюю диагностику и лечение гинекологических заболеваний, а также эффективную реабилитацию. Этот процесс включает индивидуальное консультирование подростков, их родителей или законных представителей по вопросам личной гигиены, профилактики половых инфекций, а также обсуждение вопросов репродуктивного здоровья, включая выбор контрацепции, планирование семьи и предотвращение нежелательных беременностей. Одной из важных задач врача-акушера-гинеколога, работающего с подростками, является проведение информационных кампаний, учитывающих психологические особенности данной возрастной группы. Эти мероприятия направлены на ознакомление подростков с нормальными физиологическими процессами полового созревания, основными симптомами гинекологических заболеваний, аномалиями развития половой системы и заболеваниями молочных желез, требующими консультации врача-гинеколога. Кроме того, целью таких мероприятий является формирование здорового образа жизни, развитие навыков ответственного поведения в семье и осознанное использование своих репродуктивных возможностей.

К 2022 году во всех субъектах Сибирского Федерального округа разработана и утверждена приказами органов исполнительной власти в сфере здравоохранения маршрутизация девочек с гинекологическими заболеваниями в медицинские организации различного уровня оказания медицинской помощи. Во всех регионах организована круглосуточная стационарная медицинская помощь девочкам с гинекологической патологией.

Репродуктивное здоровье требует уважительного и позитивного подхода к отношениям, которые должны быть свободны от принуждения, дискриминации или насилия. Репродуктивное здоровье не только является важным компонентом общего соматического и психического здоровья, но и касается множества аспектов жизни. Уровень репродуктивного здоровья и его сохранность определяют возможность человека на ведение удовлетворительной и безопасной половой жизни, возможность рождения детей, совершая самостоятельный выбор в условиях и частоте. Достижение и поддержание здоровой сексуальности включает управление многими физическими, социальными и эмоциональными изменениями, которые произошли в подростковом и юношеском возрасте. Успешное решение этой обычной задачи развития включает получение точного с медицинской точки зрения, соответствующего развитию и всестороннего образования в области сексуального и репродуктивного здоровья и беспрепятственного доступа к соответствующим клиническим услугам, которое объявляется

Организацией Объединенных Наций одним из основных прав для всех людей, включая подростков и молодых людей. Учитывая, что на формирование репродуктивного здоровья влияет репродуктивное поведение, одним из перспективным направлением системы модификации охраны репродуктивного здоровья детей и подростков является воздействие на поведенческие аспекты [39, 40]. Репродуктивное здоровье также подразумевает право человека любого пола получать необходимую, достоверную информацию и иметь доступ к безопасным, эффективным, своевременным и современным методам контрацепции, а также право получать медицинскую помощь на каждом этапе жизни, в том числе связанном с прегравидарным периодом, а также беременностью, родами и послеродовым периодом, что позволяет снизить материнскую и младенческую смертность.

Заключение. Сегодня забота о репродуктивном здоровье детей и подростков становится все более комплексной, включая в себя аспекты психологического и социального благополучия. Будущее охраны репродуктивного здоровья детей и подростков зависит от интеграции различных сфер, включая медицинские, социальные и психологические аспекты. Научные исследования и международные инициативы, будут продолжать играть ключевую роль в достижении этой цели.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

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

Вклад авторов.

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

Макаров К.Ю. – 15% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Борцов В.А. – 15% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Соколова Т.М. – 10% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование).

Кулешов В.М. – 10% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование).

Киселева Т.В. – 10% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Пивень Л.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Юрьева Т.А. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование).

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология.

3.1.21 Педиатрия.

Список литературы:

1. World Health Organization. Reproductive, maternal, newborn and child health and human rights: a toolbox for examining laws, regulations and policies. World Health Organization, Geneva. 2014. 106. ISBN 9789241507424
2. Genuis S.J. Evolution in pediatric health care. Pediatrics International. 2010. 52 (4). 640-643. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03106.x
3. Remschmidt H., Van Engeland H. Child and adolescent psychiatry in Europe: historical development current situation future perspectives. Springer Science & Business Media. 2012. 409. ISBN 9783642960055
4. Cunningham H. Histories of Childhood. The American Historical Review. 1998. 4 (103). 1195-1208. doi: 10.1086/ahr/103.4.1195
5. Alderman E.M., Rieder J., Cohen M.I. The history of adolescent medicine. Pediatric research. 2003. 54 (1). 137-147. doi: 10.1203/01.PDR.0000069697.17980.7C

6. Sawyer S.M., Azzopardi P.S., Wickremarathne D., Patton G.C. The age of adolescence. *The lancet child & adolescent health*. 2018. 2(3). 223-228. doi: 10.1016/S2352-4642 (18)30022-1.
7. Медицинское обеспечение подростков в странах Восточной Европы и Центральной Азии. История и современность [Электронный ресурс]. Дата обращения: 13.02.2024. Доступно по адресу: <https://adolesmed.szgmu.ru/s/64/?m1=57>.
8. Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Кумыкова З.Х. и соавт. История и современные возможности отечественного здравоохранения в сфере охраны репродуктивного здоровья девочек. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022. 101 (3). 72-77. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-72-77.
9. Шевченко Е.В. Исторические аспекты высшего педиатрического образования в России. *Сибирский медицинский журнал*. Иркутск. 2010. 98 (7). 93-95.
10. Von Both U., Adam D., Huebner J. Walter Margret and a brief history of paediatric infectious diseases in Munich, Germany. *Infection*. 2023. 51. 1-5. doi: 10.1007/s15010-023-02016-9.
11. Щепин О.П. О развитии здравоохранения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013. 5. 3-7.
12. Самигуллина А.Э. Репродуктивное здоровье девочек подростков и совершенствование гинекологической службы в Кыргызской Республике. Бишкек: Монография. 2012. 95. ISBN 9789967447608.
13. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Истоки и становление государственной системы охраны здоровья детей в Советской России (1917–1930). Москва. Общество с ограниченной ответственностью Издательство «Педиатр». 2018. 224. ISBN 9785950071072.
14. Конюс Э.М. Пути развития советской охраны материнства и младенчества (1917–1940). Москва. Центральный институт усовершенствования врачей. 1954. 404.
15. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. История становления подростковой медицины. *Вестник Новосибирского государственного университета*. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. 10 (4). 181-188.
16. Яремчук О.В. Становление и развитие системы охраны здоровья детей первых трех лет жизни в СССР в период с 1917 по 1950-е гг. (на материалах Самарской области). Диссертация канд. мед. наук. Москва: ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». 2019. 189.
17. Основы детской гинекологии. Задачи сестринской службы в проведении санитарно – профилактической работы среди девочек, девушек, подростков [Электронный ресурс]. Дата обращения: 13.02.2024. Доступно по адресу: <http://medlec.org/lek3-101619.html>.
18. Кротин П.Н., Куликов А.М., Кожуховская Т.Ю. Клиники, дружественные к молодежи: Руководство для врачей и организаторов здравоохранения. СПбМАПО. ЮНИСЕФ. Москва. 2006. 60.
19. Малыш Н.Д. Клинико-психологические характеристики и специфика семейного воспитания девочек-подростков с нарушениями в репродуктивной системе. Диссертация канд. психол. наук. Санкт-Петербург: ФГБУ НМИЦ ПН (СПб НИПНИ) им. В.М. Бехтерева. 2004. 199.
20. Баласаян В.Г., Микиртичан Г.Л., Лихтшангоф А.З. Медико-социальные и этические проблемы лечебно-профилактической помощи девочкам с патологией репродуктивной системы. Санкт-Петербург: Центр гомеопатии Санкт-Петербурга. 2000. 168. ISBN 5891790300.
21. Пугаев Э.М., Майдан В.А. Ретроспективный анализ решения проблемы охраны здоровья детей и подростков в начале XX века. *Детская медицина Северо-Запада*. 2018. 7 (1). 267-268.
22. Куликов А.М., Медведев В.П. Подростковая медицина: проблемы, перспективы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2009. 2. [Электронный ресурс] Дата обращения: 13.02.2024. Доступно по адресу: <https://cyberleninka.ru/article/n/podrostkovayaa-meditsina-problemy-perspektivy>.
23. Sixty-ninth world health assembly. Resolutions and decisions annexes. World Health Organization. Geneva. 2016. 512.
24. Blum R. W., Nelson-Mmari K. The health of young people in a global context. *Journal of Adolescent health*. 2004. 35 (5). 402-418. doi: 10.1016/j.jadohealth.2003.10.007.

25. Куликов А.М., Медведев В.П., Кротин П.Н. Современные медико-социальные технологии охраны здоровья подростков и молодежи. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. 2010. 2 (2). 106-115.
26. Алимбиева А.В., Кохановская М.И. Охрана репродуктивного здоровья молодежи: возможные подходы к решению социальной проблемы. *Primo Aspectu*. 2018. 3 (35). 14-23.
27. Воробцова Е.С. Медико-социальная работа в охране репродуктивного здоровья и планировании семьи. *Отечественный журнал социальной работы*. 2020. 2 (81). 109-117.
28. Ford K. Health of women and children in a global context. *Journal of women's health*. 2013. 633-640.
29. Sim L.J., Gootman J.A., Lawrence R.S. Adolescent health services: Missing opportunities. 2009. 366. ISBN 9780309185516
30. Чичерин Л.П., Никитин М.В., Щепин В.О. Охрана здоровья и жизни детей и подростков России - государственная проблема. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2019. 2. 14-21.
31. DiClemente R.J., Santelli J.S., Crosby R. Adolescent health: Understanding and preventing risk behaviors. Jossey-Bass. 2009. 608. ISBN 9780470176764.
32. Seiffge-Krenke I. Adolescents' health: A developmental perspective. Psychology Press. 2019. 293. ISBN 9781138002500.
33. Спирин В.Ф., Милушкина О.Ю., Елисеева Ю.В. Социально-гигиенические и поведенческие тренды, влияющие на качество жизни подростков. *Гигиена и санитария*. 2022. 101(6). 683-687. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-683-687.
34. Cookingham L.M., Ryan G.L. The impact of social media on the sexual and social wellness of adolescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015. 28(1). 2-5. doi:10.1016/j.jpag.2014.03.001.
35. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Поленова М.А. Достижения и перспективы научных исследований по гигиене и охране здоровья детей и подростков. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2017. 1. 4-11.
36. Кучма В.Р., Поленова М.А. Научные исследования по гигиене и охране здоровья детей и подростков: достижения, планы и перспективы. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2020. 3. 4-13.
37. Актуальные вопросы гигиены и охраны здоровья детей и подростков. Москва. Издательство Про-Пресс. 2009. 64.
38. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Система ГАРАНТ. [Электронный ресурс]. Дата обращения: 13.02.2024. Доступно по адресу: <http://ivo.garant.ru/#/document/74840123/paragraph/1:0>.
39. Susman E.J., Dorn L.D., Feagans L.V., Ray W.J. Historical and theoretical perspectives on behavioral health in children and adolescents: An introduction. *Emotion, Cognition, Health, and Development in Children and Adolescents (PLE: Emotion)*. Psychology Press. 2014. 1-8. ISBN 9781315740133.
40. Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А. и соавт. Электронная школа репродуктивного здоровья, предпосылки и результаты внедрения на региональном уровне. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023. 25 (12). 85-91. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-85-91.

References:

1. World Health Organization. Reproductive, maternal, newborn and child health and human rights: a toolbox for examining laws, regulations and policies. World Health Organization, Geneva. 2014. 106. ISBN 9789241507424.
2. Genuis S.J. Evolution in pediatric health care. *Pediatrics International*. 2010. 52 (4). 640-643. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03106.x.
3. Remschmidt H., Van Engeland H. Child and adolescent psychiatry in Europe: historical development current situation future perspectives. Springer Science & Business Media, 2012. 409. ISBN 9783642960055.
4. Cunningham H. Histories of Childhood. *The American Historical Review*. 1998. 4 (103). 1195-1208. doi: 10.1086/ahr/103.4.1195.

5. Alderman E.M., Rieder J., Cohen M.I. The history of adolescent medicine. *Pediatric research*. 2003. 54(1). 137-147. doi: 10.1203/01.PDR.0000069697.17980.7C.
6. Sawyer S.M., Azzopardi P.S., Wickremarathne D., Patton G.C. The age of adolescence. *The lancet child & adolescent health*. 2018. 2(3). 223-228. doi: 10.1016/S2352-4642 (18)30022-1.
7. Medical care for adolescents in Eastern Europe and Central Asia. History and modernity [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://adolesmed.szgmu.ru/s/64/?m1=57> . in Russian.
8. Uvarova E.V., Khachenko E.P., Kумыkova Z.Kh. et al. History and contemporary possibilities of domestic healthcare in the field of protection of reproductive health of girls. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022. 101 (3). 72-77. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-72-77. in Russian.
9. Shevchenko E.V. Historical aspects of higher pediatric education in Russia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. Irkutsk*. 2010. 98 (7). 93-95. in Russian.
10. Von Both U., Adam D., Huebner J. Walter Marget and a brief history of paediatric infectious diseases in Munich, Germany. *Infection*. 2023. 51. 1-5. doi: 10.1007/s15010-023-02016-9.
11. Schepin O.P. About development of public health of the Russian Federation. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013. 5. 3-7. in Russian.
12. Samigullina A.E. Reproductive health of adolescent girls and improvement of gynecological services in the Kyrgyz Republic. Bishkek: Monograf. 2012. 95. ISBN 9789967447608. in Russian.
13. Albitskiy V.Yu., Sher S.A. Beginnings and formation of the State system of Child health care in Soviet Russia (1917–1930). Moscow. Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'stvo "Pediatr". 2018. 224. ISBN 9785950071072. in Russian.
14. Konyus E.M. Ways of development of Soviet maternal and infant health care (1917–1940). Moscow. Tsentral'nyy institut usovershenstvovaniya vrachey. 1954. 404. in Russian.
15. Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Kartseva T.V. History of the development of adolescent medicine. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2012. 10 (4).181-188. in Russian.
16. Yaremchuk O.V. Formation and development of the system of children health care of the first three years of life in the USSR during the period from 1917 to 1950 (on the data of the Samara region) [dissertation] Moscow: FGBNU «Nacional'nyj NII obshhestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko». 2019. 189. in Russian.
17. Fundamentals of pediatric gynecology. The tasks of the nursing service in carrying out sanitary and preventive work among girls, young women, and adolescents [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: <http://medlec.org/lek3-101619.html> in Russian.
18. Krotin P.N., Kulikov A.M., Kozhukhovskaya T.Yu. Youth-friendly clinics: A guide for doctors and health care managers. SPbMAPO. UNICEF. Moscow. 2006. 60. in Russian.
19. Malysh N.D. Clinical and psychological characteristics and features of family education of teenage girls with reproductive system disorders [dissertation]. St. Petersburg: FSBI NMITS PN (SPb NIPNI) im. V.M. Bekhtereva. 2004. 199. in Russian.
20. Balasanyan V.G., Mikirtichan G.L., Likhtshangof A.Z. Medico-social and ethical problems of therapeutic and preventive care to girls with reproductive pathology. St. Petersburg: Tsentr gomeopatii St. Petersburg. 2000. 168. ISBN 5891790300. in Russian.
21. Pugaev E.M., Maydan V.A. Retrospective analysis of solutions to the problem of protecting the health of children and adolescents at the beginning of the 20th century. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2018. 7(1). 267-268. in Russian.
22. Kulikov A.M., Medvedev V.P. Adolescent medicine: problems, prospects. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2009. 2. [Internet]. [cited 2024 Feb 13] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/podrostkovaya-meditsina-problemy-perspektivy> in Russian.
23. Sixty-ninth world health assembly. Resolutions and decisions annexes. World Health Organization. Geneva. 2016. 512.

24. Blum R.W., Nelson-Mmari K. The health of young people in a global context. *Journal of Adolescent health*. 2004. 35 (5). 402-418. doi: 10.1016/j.jadohealth.2003.10.007.
25. Kulikov A.M., Medvedev V.P., Krotin P.N. Modern medical and social technologies for protecting the health of adolescents and young people. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii posle diplomnogo obrazovaniya*. 2010. 2 (2). 106-115. in Russian.
26. Alimpieva A.V., Kokhanovskaya M.I. Protecting the reproductive health of young people: possible approaches to solving a social problem. *Primo Aspectu*. 2018. 3 (35). 14-23. in Russian.
27. Vorobtsova E.S. Medical and social work in reproductive health and family planning. *Otechestvennyy zhurnal sotsial'noy raboty*. 2020. 2 (81). 109-117. in Russian.
28. Ford K. Health of women and children in a global context. *Journal of women's health*. 2013. 633-640.
29. Sim L.J., Gootman J.A., Lawrence R.S. Adolescent health services: Missing opportunities. 2009. 366. ISBN 9780309185516.
30. Chicherin L.P., Nikitin M.V., Shchepin V.O. Protecting the health and life of children and adolescents in Russia is a national problem. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2019. 2. 14-21. in Russian.
31. DiClemente R.J., Santelli J.S., Crosby R. Adolescent health: Understanding and preventing risk behaviors. *Jossey-Bass*. 2009. 608. ISBN 9780470176764
32. Seiffge-Krenke I. Adolescents' health: A developmental perspective. *Psychology Press*. 2019. 293. ISBN 9781138002500.
33. Spirin V.F., Milushkina O.Yu., Eliseeva Yu.V. Social, hygienic and behavioral trends affecting the quality of life of adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 2022. 101 (6). 683-687. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-683-687. in Russian.
34. Cookingham L.M., Ryan G.L. The impact of social media on the sexual and social wellness of adolescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015. 28 (1). 2-5. doi:10.1016/j.jpag.2014.03.001.
35. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Polenova M.A. Achievements and prospects of scientific research on hygiene and health care of children and adolescents. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2017. 1. 4-11. in Russian.
36. Kuchma V.R., Polenova M.A. Scientific research on hygiene and health protection of children and adolescents: achievements, plans and prospects. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2020. 3. 4-13. in Russian.
37. Current issues of hygiene and health protection of children and adolescents. Moscow. *Izdatel'stvo Pro-Press*. 2009. 64. in Russian.
38. Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 N 1130n "On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology". GARANT system [Internet]. [cited 2024 Feb 13] Available from: <http://ivo.garant.ru/#/document/74840123/paragraph/1:0> in Russian.
39. Susman E.J., Dorn L.D., Feagans L.V., Ray W.J. Historical and theoretical perspectives on behavioral health in children and adolescents: An introduction. *Emotion, Cognition, Health, and Development in Children and Adolescents (PLE: Emotion)*. Psychology Press. 2014. 1-8. ISBN 9781315740133.
40. Lukashova O.V., Makarov K.Yu., Bortsov V.A. et al. Electronic school of reproductive health, prerequisites and results of implementation at the regional level. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Pul's"*. 2023. 25 (12). 85-91. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-85-91. in Russian.

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

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

***Резюме.** Ишемический инсульт – это острая, тяжёлая сосудистая патология головного мозга, сопровождающаяся общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой. В основе возникновения заболевания лежит артериальный тромбоз, приводящий к образованию очага инфаркта мозговой ткани. В большинстве случаев после перенесенной острой церебральной катастрофы сохраняется стойкий неврологический дефицит в виде двигательных, когнитивных и других расстройств. Церебральный инфаркт является мультифакториальным заболеванием со сложным мультикаскадным патогенезом. Тяжесть течения заболевания, скорость восстановления пациентов и исход не всегда коррелируют с их возрастом, наличием фоновой и сопутствующей патологии. Поэтому в данный момент определённый интерес вызывает углубленное изучение патологических процессов, которые протекают непосредственно в очаге инфаркта мозга и в зоне пенумбры (ишемической полутени). Возможно, что более детальное понимание происходящих патологических процессов позволит в дальнейшем добиться более значимых результатов в процессе лечения и восстановления больных.*

В представленном обзоре литературы освещены актуальные данные по основным патологическим процессам, которые протекают при ишемическом инсульте. Рассматривается роль микроглии как основного регулятора процессов воспаления, иммуносупрессии, дегенерации и репарации нервной ткани.

***Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт, микроглия, нейровоспаление, нейродегенерация*

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

**THE ROLE OF INDIVIDUAL NEUROINFLAMMATION MOLECULES IN PATHOGENESIS
ISCHEMIC STROKE. PART I**

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672090

***Abstract.** Ischemic stroke is an acute, severe vascular pathology of the brain, accompanied by general cerebral and focal neurological symptoms. The occurrence of the disease is based on arterial thrombosis, leading to the formation of a focus of infarction of brain tissue. In most cases, after an acute cerebral accident, persistent neurological deficits persist in the form of motor, cognitive and other disorders. Cerebral infarction is a multifactorial disease with a complex multicascade pathogenesis. The severity of the disease, the speed of patient recovery and outcome do not always correlate with their age and the presence of underlying pathology. Therefore, at the moment, there is a certain interest in an in-depth study of the pathological processes that occur directly at the site of cerebral infarction and in the penumbra zone (ischemic penumbra). It is possible that a more detailed understanding of the ongoing pathological processes will allow us to further achieve better results in the process of treatment and recovery of patients.*

The presented literature review highlights current data on the main pathological processes that occur during ischemic stroke. The role of microglia as the main regulator of the processes of inflammation, immunosuppression, degeneration and repair of nervous tissue is considered.

***Keywords:** cerebrovascular diseases, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, microglia, neuroinflammation, neurodegeneration*

Заболевания системы кровообращения занимают первое место среди причин смертности населения в мире. Ежегодно регистрируется порядка 18 млн летальных случаев. Ишемический инсульт (ИИ) является одной из нозологических форм заболеваний сердечно-сосудистой системы. Церебральный инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным

возникновением неврологической симптоматики в виде очагового неврологического дефицита, общемозгового синдрома, а также их комбинации, сохраняющееся более 24 часов либо приводящее к смерти пациента в ближайший период времени [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2022 году с впервые установленным диагнозом инфаркт мозга зарегистрировано 331 157 больных, или 225,3 на 100 000 населения, что больше в сравнении с 2021 годом, когда было зарегистрировано 307 861 пациентов или 210,0 на 100 000 населения, соответственно. За прошедший год число пациентов, впервые перенесших инфаркт головного мозга, увеличилось на 23 296 человек, или около 7,5%. В структуре общей смертности в России количество острых нарушений мозгового кровообращения составляет около 21,4%. Смертность пациентов трудоспособного возраста увеличилась за прошедшие 10 лет на 30% и составляет 41 000 на 100 000 населения. Летальность в первые 30 дней от начала заболевания составляет 34,6%, в течение последующего года – 50% [2].

Модификация таких факторов риска, как избыточная масса тела, курение, употребление алкоголя, контроль артериальной гипертензии и сахарного диабета не исключает возможность возникновения ОНМК в будущем, хотя и снижает его вероятность. Реабилитация пациентов, перенесших острую ишемию головного мозга, технически сложна, требует существенных затрат как человеческих, так и материальных ресурсов, и в конечном итоге не всегда приводит к желаемому удовлетворительному результату. Не все больные могут вернуться к прежним бытовым и трудовым обязанностям, а многим из них требуется постоянный уход [3].

Учитывая продолжающийся рост заболеваемости, снижение возраста заболевших и высокий уровень инвалидизации, в особенности среди лиц трудоспособного возраста, одним из перспективных направлений в настоящее время является исследование различных звеньев патогенеза ишемического инсульта. Поиск новых точек приложения на различных уровнях протекающего патологического процесса может быть ключом к разработке принципиально новых подходов в лечении и реабилитации пациентов.

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

Материалы и методы. При проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН. Поиск литературы осуществлён с использованием ключевых слов: ишемический инсульт, микроглия, нейровоспаление, нейродегенерация.

Результаты.

Патогенез ишемического инсульта. Вне зависимости от подтипа ишемического инсульта пусковым механизмом, который даёт старт началу патологических реакций, является эмболия мозговой артерии, что в свою очередь приводит к возникновению очага ишемии в соответствующем сосудистом бассейне.

В проведённых исследованиях установлено, что деструкция мозговой ткани связана не только с непосредственным повреждением нейроцитов в условиях острой гипоксии, но и одновременным запуском окислительного стресса и комплексом иммунных реакций [4, 5]. В момент гипоксии изменяется активность эндотелия, что, в свою очередь, приводит к активации тромбоцитов, системы комплемента и запуску коагуляции. Данные процессы, в свою очередь, приводят к дальнейшему тромбированию микроциркуляторного русла, усилению гипоксии и окислительного стресса. Формируется так называемый порочный круг. Сочетанное воздействие окислительного стресса, активация провоспалительных медиаторов планомерно приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6]. Повышение проницаемости ГЭБ способствует миграции и инфильтрации в повреждённую ткань нейтрофилов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток. Активация данных иммунологических агентов сопровождается выбросом протеолитических ферментов, цитокинов, активатора агрегации тромбоцитов, гистамина, глутамата и других активных молекул, что ведёт к дальнейшему повреждению нейроцитов и дальнейшему повышению проницаемости ГЭБ [7]. Последовательность вышеописанных реакций неотвратимо приводит к повреждению нервной клетки и её гибели через такие механизмы, как

эксайтотоксичность, энергетическое истощение, перегрузка нейрона ионами кальция.

Роль глутамата в патогенезе ИИ изучена недостаточно. Известно, что увеличение концентрации и активности глутамата индуцирует активность рецепторов NMDA и AMPA, что незамедлительно приводит к усиленному поступлению кальция, натрия и воды в нейроны. Избыточное поступление данных молекул активирует протеолитические ферменты, липазу и тем самым ускоряет все катаболические процессы, нарушается баланс между производством и утилизацией активных форм кислорода в клетке. Учитывая ограниченные метаболические и протективные способности нейронов головного мозга, совокупность вышеописанных процессов необратимо приводит к гибели нейроцитов. В то же время гибель нейронов головного мозга вновь индуцирует патологический каскад, включающий воспаление, нейродеструкцию и нейродегенерацию [8, 9].

Роль микроглии в патогенезе ишемического инсульта. Основным иммунорегуляторным механизмом центральной нервной системы (ЦНС) – является микроглия. Микроглия – это высоко дифференцированные макрофаги, непосредственно локализующиеся в паренхиме головного мозга [10]. В проводимых исследованиях установлено, что предшественники микроглии зарождаются в желточном мешке в процессе эмбрионального развития, дифференцируются в макрофаги, а после мигрируют в ЦНС до момента окончательного формирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). После колонизации паренхимы мозга именно макрофаги дифференцируются в микроглию [11, 12]. Функционирование микроглии существенным образом зависит от активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF-1) и его рецепторов. Важное значение играет трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), который отвечает за процессы созревания клеток микроглии и поддержания её гомеостаза, а в случае необходимости снижение её активности [13].

Колониестимулирующий рецептор фактора 1 (CSF-1R) или FMS-киназа – это трансмембранный белок I типа, который экспрессируется миелоидными клетками, а именно: моноцитами, макрофагами, клетками глии и остеокластами. Модуляция пролиферации, дифференцировки, миграции и активации иммунных клеток, осуществляется благодаря двум лигандам: CSF-1 и IL-34 [14]. Эффекты CSF-1R при активации двойственные. В физиологическом состоянии CSF-1R не обладает провоспалительными эффектами, основная функция заключается в контроле гомеостаза в макрофагах и микроглии. При различных патологических процессах, таких как рассеянный склероз, ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания, эффект CSF-1R противоположенный и сопровождается индукцией воспаления и активацией миелоидных клеток [15].

Трансформирующий фактор роста (TGF)- β 1 – цитокин, входящий в состав обширного семейства белков TGF- β , основная функция которых заключается в контроле за клеточной пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток. TGF- β 1 принимает участие в широком спектре процессов: регуляция иммунного ответа, восстановление повреждённых тканей. В проведённых исследованиях была отмечена активность данного цитокина при онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях [16].

В нервной системе TGF- β 1 участвует в процессах синапсообразования, нейропластичности и регуляции работы нейроваскулярных единиц. Экспрессия в мозговой ткани в большей степени осуществляется астроцитами. Так же, как и CSF-1R, TGF- β 1 имеет возможность активировать и деактивировать клеточную пролиферацию [17]. Данный процесс будет зависеть от типа активированных клеток и места их расположения. Учитывая участие TGF- β 1 в процессах синапсообразования, перспективным направлением может быть изучение влияния его активности на высшие мозговые функции при различных неврологических заболеваниях, в том числе и при ишемическом инсульте [18, 19].

Определённый интерес вызывает изучение нейротрофинов в патогенезе острой церебральной ишемии. Нейротрофины относятся к семейству факторов роста нервной ткани, играющих ключевую роль в процессах её развития, пластичности и выживания. В настоящий момент проводятся исследования по изучению активности нейротрофинов в патогенезе ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы: нейротрофического фактора роста (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), фактора роста нервов (nerve growth factor, β -NGF) [20]. Активность нейротрофинов в центральной и периферической нервных системах регулируется благодаря взаимодействию фибриллярного белка тропомиозина с рецепторами

фермента киназы. NGF активно взаимодействует с рецепторами тиразинкиназы А (TrkA), BDNF – т с рецепторами тиразинкиназы В (TrkB).

Активация рецепторов Trk запускает сигнальные пути, включающие MAPK/ERK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3 киназа). Основная функция PI3K/Akt заключается в контроле выживаемости нейроцитов, MAPK/ERK отвечает за деление и дифференцировку новых клеток [21]. NGF и BDNF способствуют фосфорилированию синапсина-1, что приводит к высвобождению синаптических везикул [22]. Синапсины относятся к семейству фосфопротеинов, экспрессируемых в центральной и периферической нервной системах. Основная функция синапсинов заключается в регуляции роста нейроцитов, развитии синаптических связей, контроле нейропластичности и высвобождения нейромедиаторов путём регуляции работы синаптических везикул [23, 24].

Активное участие в процессах нейрорепарации при различных патологиях как центральной, так и периферической нервной систем, принимает визининоподобный белок-1 (VILIP-1). VILIP-1 – это нейрональный кальций-сенсорный белок. Наиболее представлен в дендритах и аксонах, участвует в процессах роста нейронов и нервов, их функциональной активности и синаптической пластичности [25]. Роль визининподобного белка различная и требует дальнейшего изучения. Так, в исследовании Halbgebauer с соавторами было установлено, что определённая концентрация уровня VILIP-1 в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера может служить достоверным маркером данного заболевания [26]. Также активно проводятся исследования, направленные на изучение роли визининподобного белка в развитии когнитивных нарушений при остром нарушении мозгового кровообращения [27]. Выявлено, что VILIP-1 может служить достаточно точным биомаркёром при ишемическом инсульте, выполняя функции нейротоксического фактора. Его роль при данном патологическом процессе недостаточно изучена, перспективным направлением может быть изучение концентрации уровня визининподобного белка в плазме крови для прогнозирования исхода острой фазы церебральной ишемии и прогнозирования реабилитационного потенциала пациента [28].

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelium growth factors, VEGF), являясь сигнальным белком, принимает участие в запуске процессов васкуло- и ангиогенеза в нервной ткани, контроль проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [29]. VEGF – это семейство белков, которое включает в себя VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PlGF (фактор роста плаценты) [30]. При патоморфологическом исследовании вещества головного мозга пациентов, скончавшихся в результате ишемического инсульта, была выявлена высокая концентрация фактора роста эндотелия сосудов в ишемическом очаге и зоне пенумбры [31]. Влияние уровня VEGF в нервной ткани, плазме крови и цереброспинальной жидкости достоверно неизвестно и требует дальнейшего изучения. Предполагается, что VEGF играет роль активатора процессов нейрорегенерации, через механизмы ангио-, нейро- и синаптогенеза [32]. Понимание функции и работы молекулярных механизмов, связанных с активацией и сигнализацией VEGF, представляет большой интерес, в особенности при разработке новых методов таргетной терапии при ишемическом инсульте.

TREM (триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках) – это новый тип семейства иммуноглобулинов, которые принимают участие во врожденном и адаптивном иммунитете, в том числе в реакциях воспаления, коагуляции, нейропластичности [33]. В настоящий момент наиболее изучаемыми представителями данного семейства иммуноглобулинов являются TREM-1 и TREM-2. Триггерные рецепторы экспрессируются на миелоидных клетках 1 типа. Являясь трансмембранным белком, синтезируется нейтрофилами, моноцитами и микроглией. Имеют растворимые формы – sTREM-1 и sTREM-2 [34, 35].

В проведённых исследованиях было установлено, что sTREM-1 принимает участие в развитии таких патологических процессов, как ишемический инсульт, атеросклероз церебральных артерий, субарахноидальное кровоизлияние (САК), нейродегенеративные заболевания – болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [36, 37]. В то же время роль sTREM-1 в патогенезе ишемического инсульта до конца не ясна. Достоверно неизвестно, коррелирует ли активность sTREM-1 с различными стадиями инфаркта головного мозга и дальнейшим прогнозом восстановления больных. В одном из последних

исследований была выявлена связь повышенного уровня sTREM-1 с более тяжёлым течением ишемического инсульта в острый период на фоне отсутствия реперфузионной терапии. Также было установлено, что sTREM-1 принимает активное участие в процессе воспаления в очаге инфаркта. Было выдвинуто предположение о том, что sTREM-1 потенциально может быть использован как биомаркёр более тяжёлого течения ишемического инсульта в острый период. В то же время оценка дальнейшего реабилитационного потенциала и восстановительного прогноза не проводилась [38].

Заключение. На сегодняшний день активно проводятся исследования с целью изучения различных звеньев патогенеза ишемического инсульта. Выявлены различные агенты, активность которых в большинстве случаев может в той или иной степени оказывать влияние на течение и прогноз данного заболевания. Роль некоторых молекул не до конца ясна и требует дальнейшего изучения. Дальнейшая работа в данном направлении перспективна и может быть использована в разработке принципиально новых методов лечения пациентов с острой сосудистой патологией головного мозга, а также при их последующей реабилитации в раннем и позднем восстановительном периодах.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

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

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

Ширшов Ю.А. – 20% (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.

Соответствие научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Roth G., Abate D., Abate K. H., Abay S. M., Abbafati C., et. al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980- 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018. 10 (392). 1736-1788.
2. Котова Е.Г., Кобыкова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Заболеваемость всего населения России в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2023. 81-83.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2022. 1. 298-300.
4. Khoshnam S.E., Winlow W., Farzaneh M., Farbood Y., Moghaddam H.F. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. Neurological Sciences. 2017. 38. 1167-1186.
5. Guo J.D., Zhao X., Li Y., Li G.R., Liu X.L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). International Journal of Molecular Medicine. 2018. 41. 1817-1825.
6. Endres M., Moro M.A., Nolte C.H., Dames C., Buckwalter M.S., Meisel A. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke. Circulation Research. 2022. 130 (8). 1167-1186.
7. Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A., Singh P., Papa F., et. al. Role of c-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2011. 9 (12). 1565-1584.
8. Liu R., Song P., Gu X., Liang W., Sun W., et al. Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke. Frontiers in Immunology. 2022. 12. 766724.

9. Rana A.K., Singh D. Targeting glycogen synthase kinase-3 for oxidative stress and neuroinflammation: Opportunities, challenges and future directions for cerebral stroke management. *Neuropharmacology*. 2018. 139. 124-136.
10. Prinz M., Masuda T., Wheeler M.A., Quintana F.J. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation. *Annual Review of Immunology*. 2021. 39. 251-277.
11. Goldmann T., Wieghofer P., Jordão M.J.C., Prutek F., Hagemeyer N., et al. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nature Immunology*. 2016. 17. 797-805.
12. Ginhoux F., Garel S. The mysterious origins of microglia. *Nature Neuroscience*. 2018. 21. 897-899.
13. Spittau B., Dokalis N., Prinz M. The Role of TGF β Signaling in Microglia Maturation and Activation. *Trends in Immunology*. 2020. 41 (9). 836-848.
14. Xiang C., Li H., Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases. *Pharmacological Research*. 2023. 187. 106566.
15. Percin G. I. CSF1R regulates the dendritic cell pool size in adult mice via embryo-derived tissue-resident macrophages. *Nature Communications*. 2018. 9. 1-12.
16. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain. *Brain Research Bulletin*. 2023. 205. 110820.
17. Feng X., Feng W., Ji Y., Jin T., Li J., et al. Transforming growth factor-beta1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing. *Cell Communication and Signaling*. 2022. 20.
18. Lodyga M., Hinz B. TGF-beta1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2020. 101. 123-139.
19. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF-beta: the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. 12. 325-338.
20. Gibon J., Barker P. A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. *The Neuroscientist*. 2017. 23 (6). 587-604.
21. 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.
22. Sims S.K., Wilken-Resman B., Smith C.J., Mitchell A., McGonegal L., Sims-Robinson C. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research. *Neural Plasticity*. 2022. 3889300.
23. De Camilli P., Cameron R., Greengard P. Synapsin I (protein I), a nerve terminal-specific phosphoprotein. I. Its general distribution in synapses of the central and peripheral nervous system demonstrated by immunofluorescence in frozen and plastic sections. *Journal of Cell Biology*. 1983. 96 (5). 1337-1354.
24. Cesca F., Baldelli P., Valtorta F., Benfenati F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity. *Progress in Neurobiology*. 2010. 91. 313-348.
25. Galasko D., Xiao M., Xu D., Smirnov D., Salmon D.P., et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Worley P. Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*. 2019. 12 (5). 871-882.
26. Halbgebauer S., Steinacker P., Riedel D., Oeckl P., Anderl-Straub S., et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022. 11 (1).
27. Li Y., Wu X-Q., Fan Q, et al. A study on the correlation of cognitive dysfunction after stroke with the levels of vilip-1 and hs-crp in serum. *Acta Medica Mediterranea*. 2018. 34. 1895-1899.
28. Liu D., Dong X., Yang R., Guo H., Wang T., et al. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99 (9).
29. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011. 12 (12). 1097-1105.
30. Holmes D.I., Zachary, I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biology*. 2005. 6.

31. Issa R., Krupinski J., Bujny T., Kumar S., Kaluza J., et. al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke. *Laboratory Investigation*. 1999. 7 (4). 417-425.
32. Moon S., Chang M.S., Koh S.H., Choi Y.K. Repair Mechanisms of the Neurovascular Unit after Ischemic Stroke with a Focus on VEGF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 8 (16).
33. Colonna M. The biology of TREM receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2023. 23 (9). 580-594.
34. Lu Q., Liu R., Sherchan P. et al. TREM (triggering receptor expressed on myeloid cells)-1 inhibition attenuates neuroinflammation via PKC (protein kinase C) delta/CARD9 (caspase recruitment domain family member 9) signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*. 2021. 52. 2162-2173
35. Lu L., Liu X., Fu J., Liang J., Hou Y., et. al. sTREM-1 promotes the phagocytic function of microglia to induce hippocampus damage via the PI3K-AKT signaling pathway. *Scientific Reports*. 2022. 12 (1).
36. Feng C.W. Chen N.F. Sung C.S. et al. Therapeutic effect of modulating TREM-1 via anti-inflammation and autophagy in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. 13.
37. Kluckova K., Kozak J., Szaboova K., et al. TREM-1 and TREM-2 expression on blood monocytes could help predict survival in high-grade glioma patients. *Mediators of Inflammation*. 2020. 20201798147.
38. Fan L., Liu Y., Wang Z., Mei X. Prognostic utility of sTREM-1 in predicting early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke treated without reperfusion therapy. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2023. 32 (11). 107381.

References:

1. Roth G., Abate D., Abate K.H., Abay S.M., Abbafati C., et. al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980- 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018. 10 (392). 1736-1788.
2. Kotova E.G., Kobykova O.S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., et al. Morbidity of the entire population of Russia in 2022 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. M.: Federal State Budgetary Institution " Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care" of the Ministry of Health of Russia. 2023. 81-83.
3. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. Neurology. National leadership. Moscow "GEOTAR-Media", 2022. 1. 298-300.
4. Khoshnam S.E., Winlow W., Farzaneh M., Farbood Y., Moghaddam H.F. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2017. 38. 1167-1186.
5. Guo J.D., Zhao X., Li Y., Li G.R., Liu X.L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2018. 41. 1817-1825.
6. Endres M., Moro M.A., Nolte C.H., Dames C., Buckwalter M.S., Meisel A. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke. *Circulation Research*. 2022. 130 (8). 1167-1186.
7. Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A., Singh P., Papa F., et. al. Role of c-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2011. 9(12). 1565-1584.
8. Liu R., Song P., Gu X., Liang W., Sun W., et al. Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke. *Frontiers in Immunology*. 2022. 12. 766724.
9. Rana A.K., Singh D. Targeting glycogen synthase kinase-3 for oxidative stress and neuroinflammation: Opportunities, challenges and future directions for cerebral stroke management. *Neuropharmacology*. 2018. 139. 124-136.
10. Prinz M., Masuda T., Wheeler M.A., Quintana F.J. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation. *Annual Review of Immunology*. 2021. 39. 251-277.
11. Goldmann T., Wieghofer P., Jordão M.J.C., Prutek F., Hagemeyer N., et al. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nature Immunology*. 2016. 17. 797-805.
12. Ginhoux F., Garel S. The mysterious origins of microglia. *Nature Neuroscience*. 2018. 21. 897-899.
13. Spittau B., Dokalis N., Prinz M. The Role of TGFβ Signaling in Microglia Maturation and Activation. *Trends in Immunology*. 2020. 41 (9). 836-848.

14. Xiang C., Li H., Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases. *Pharmacological Research*. 2023. 187. 106566.
15. Percin G. I. CSF1R regulates the dendritic cell pool size in adult mice via embryo-derived tissue-resident macrophages. *Nature Communications*. 2018. 9. 1-12.
16. Su C., Miao J., Guo J. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain. *Brain Research Bulletin*. 2023. 205. 110820.
17. Feng X., Feng W., Ji Y., Jin T., Li J., et. al. Transforming growth factor-beta1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing. *Cell Communication and Signaling*. 2022. 20.
18. Lodyga M., Hinz B. TGF-beta1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2020. 101. 123-139.
19. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF-beta: the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. 12. 325-338.
20. Gibon J., Barker P.A. Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. *The Neuroscientist*. 2017. 23 (6). 587-604.
21. 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.
22. Sims S.K., Wilken-Resman B., Smith C.J., Mitchell A., McGonegal L., Sims-Robinson C. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research. *Neural Plasticity*. 2022. 3889300.
23. De Camilli P., Cameron R., Greengard P. Synapsin I (protein I), a nerve terminal-specific phosphoprotein. I. Its general distribution in synapses of the central and peripheral nervous system demonstrated by immunofluorescence in frozen and plastic sections. *Journal of Cell Biology*. 1983. 96 (5). 1337-1354.
24. Cesca F., Baldelli P., Valtorta F., Benfenati F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity. *Progress in Neurobiology*. 2010. 91. 313-348.
25. Galasko D., Xiao M., Xu D., Smirnov D., Salmon D.P., et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Worley P. Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*. 2019. 12 (5). 871-882.
26. Halbgebauer S., Steinacker P., Riedel D., Oeckl P., Anderl-Straub S., et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022. 11 (1).
27. Li Y., Wu X-Q., Fan Q, et al. A study on the correlation of cognitive dysfunction after stroke with the levels of vilip-1 and hs-crp in serum. *Acta Medica Mediterranea*. 2018. 34. 1895-1899.
28. Liu D., Dong X., Yang R., Guo H., Wang T., et. al. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99 (9).
29. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011. 12 (12). 1097-1105.
30. Holmes D.I., Zachary, I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biology*. 2005. 6.
31. Issa R., Krupinski J., Bujny T., Kumar S., Kaluza J., et. al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke. *Laboratory Investigation*. 1999. 7 (4). 417-425.
32. Moon S., Chang M.S., Koh S.H., Choi Y.K. Repair Mechanisms of the Neurovascular Unit after Ischemic Stroke with a Focus on VEGF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 8 (16).
33. Colonna M. The biology of TREM receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2023. 23 (9). 580-594.
34. Lu Q., Liu R., Sherchan P. et al. TREM (triggering receptor expressed on myeloid cells)-1 inhibition attenuates neuroinflammation via PKC (protein kinase C) delta/CARD9 (caspase recruitment domain family member 9) signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*. 2021. 52. 2162-2173
35. Lu L., Liu X., Fu J., Liang J., Hou Y., et. al. sTREM-1 promotes the phagocytic function of microglia to induce hippocampus damage via the PI3K-AKT signaling pathway. *Scientific Reports*. 2022. 12 (1).

36. Feng C.W. Chen N.F. Sung C.S. et al. Therapeutic effect of modulating TREM-1 via anti-inflammation and autophagy in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. 13.
37. Kluckova K., Kozak J., Szaboova K., et al. TREM-1 and TREM-2 expression on blood monocytes could help predict survival in high-grade glioma patients. *Mediators of Inflammation*. 2020. 20201798147.
38. Fan L., Liu Y., Wang Z., Mei X. Prognostic utility of sTREM-1 in predicting early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke treated without reperfusion therapy. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2023. 32 (11). 107381.

Маниковская Т.М., Егорова Е.В.
**ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО
ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

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

Резюме. Хронический полипозный риносинусит – это мультифакториальное заболевание, которое сопровождается хроническим воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с ее ремоделированием, формированием и рецидивирующим ростом полипов. Учитывая неблагоприятные эпидемиологические данные, а также частые рецидивы заболевания, несмотря на применение консервативной терапии и повторные оперативные вмешательства, данное заболевание значительно снижает качество жизни пациентов. В данной статье представлены обобщенные данные литературы о клинических фенотипах полипозного риносинусита.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипозный риносинусит, фенотипы, оториноларингология, полипы

Manikovskaya T.M., Egorova E.V.
PHENOTYPICAL CHARACTERISTIC OF CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS
Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. Chronic polypous rhinosinusitis is a multifactorial disease that is accompanied by chronic inflammation of the nasal mucosa and paranasal sinuses with its remodeling, formation and recurrent growth of polyps. Given the unfavorable epidemiological data, as well as frequent relapses of the disease, despite the use of conservative therapy and repeated surgical interventions, this disease significantly reduces the quality of life of patients. This article presents generalized literature data on the clinical phenotypes and endotypes of polyposis rhinosinusitis.

Key words: chronic rhinosinusitis, polyposis rhinosinusitis, phenotypes, otorhinolaryngology, polyps

Полипозный риносинусит (ПРС) – заболевание, с которым знаком каждый оториноларинголог. Несмотря на отсутствие полноценных статистических данных, распространенность ПРС составляет около 5% в общей популяции. Так, в США данный показатель варьирует в пределах 30-35 миллионов человек или 4,9 на 10 000 населения, однако в России, по приблизительным подсчетам, заболеваемость составляет около 1,5 млн человек. «Хронический полипозный риносинусит приводит к колоссальным затратам как средств государства, так и больного человека», — таким вступлением открывались клинические рекомендации «Полипозный риносинусит», подготовленные Российским обществом ринологов [5].

На сегодняшний день принято выделять фенотипы, эндотипы и генотипы болезни. Фенотип представляет собой сочетание всех признаков и свойств организма, которые проявляются в ходе индивидуального развития в определенных условиях. Это сочетание является результатом взаимодействия генотипа с комплексом факторов внутренней и внешней среды. Под фенотипами ПРС подразумеваются варианты его клинического течения. Эндотип болезни представляет собой определение молекулярных взаимодействий, а также выявление патобиологических маркеров (молекул иммунной системы), определяющий характер течения болезни, а также может являться субстратом для патогенетической терапии [6]. В «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps» (EPOS) 2012 года предлагалось идентифицировать назальные полипы по гистологической картине на эозинофильные и нейтрофильные [7], причем эозинофильному воспалению присуще повышение уровня цитокинов Т2-типа, а нейтрофильное воспаление характеризуется повышенным уровнем цитокинов Т1- и Т3-типов иммунного ответа. С развитием представлений об иммунологических процессах воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) эту классификацию стали относить к клеточному

фенотипированию, а под эндотипированием подразумевать цитокиновый профиль назальных полипов [8, 9].

С начала 90-х годов XX века начали активно сочетать медикаментозную терапию с эндоскопической хирургией полипозного риносинусита. В ходе анализа полученных результатов, а также частоты и скоротечности рецидивов заболевания появилась возможность выделить несколько типов полипозного риносинусита. В России Г.З. Пискуновым в 2022 году предложено деление ПРС на 5 фенотипов, основанных на этиопатогенетических признаках: 1 фенотип, связанный с нарушением аэродинамики в полости носа и ОНП; полипоз сформировавшийся на фоне хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП (2 фенотип); 3 фенотип – полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП; 4 фенотип – связан с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты; полипоз при синдроме Картагенера и муковисцидозе (5 фенотип) [10, 11].

Особая роль уделяется первому фенотипу. Слизистая оболочка полости носа – полифункциональный орган, главным раздражителем которого является поток воздуха; из-за изменения траектории воздушного потока в полости носа запускается иммунологический ответ, который в дальнейшем будет являться триггером в формировании назальных полипов [12]. У больных с данным фенотипом основной жалобой является затруднение носового дыхания, а при осмотре выявляется либо искривление перегородки носа, сочетающееся со структурным изменением носовых раковин и односторонним полипозом носа, локализующимся, как правило, в среднем носовом ходе, либо антрохоанальный полип, obturiruyushiy просвет полости носа [3]. Ввиду гиперплазии слизистой оболочки в области средней носовой раковины и остеомаотального комплекса происходит блок соустья решетчатого лабиринта, чаще передней группы клеток, что способствует хронизации воспаления слизистой оболочки ОНП и ее дальнейшему ремоделированию [10].

В основе второго фенотипа лежат синуситы с бактериальной микрофлорой. На фоне вирусной инфекции происходит присоединение бактериальной флоры, чаще условно-патогенной (УПМ), ввиду ослабления местного иммунитета. Такой процесс может носить затяжной характер или хронизироваться. Последнему способствуют анатомические предрасполагающие факторы, такие как большая решетчатая булла, гипертрофия крючковидного отростка и другие, что ведет к нарушению аэродинамики ОНП. Данный факт подтверждает необходимость выделения предыдущего фенотипа. Среди бактериальной флоры особое внимание уделяется *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*), который обладает способностью внедряться в эпителиальные клетки слизистой носа у пациентов. [13]. Однако некоторые авторы выделяют способность *S. Aureus*, вне зависимости от его внутри- или внеклеточной локализации, стимулировать синтез интерлейкина-6 (IL-6) *in vitro*, тем самым запуская Th2-цитокиновую модель воспаления у больных полипозным риносинуситом [14]. Более того, обнаруживается стафилококковый энтеротоксин (SEs), который запускает значительную воспалительную реакцию путем поликлональной активации Т и В-лимфоцитов. Так же известно, что SEs является суперантигеном, данную характеристику он получил за способность к изменению механизма воспаления в сторону Th2-цитокинового, подавляя действие трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) и интерлейкина-10 (IL-10), при этом усиливая эозинофильное воспаление, в том числе тяжелое, стероид-нечувствительное [14, 15]. На фоне выброса стафилококковых суперантигенов отмечается повышение уровня лейкотриенов, гистамина, простагландинов [16]. При этом обнаруживается их способность стимулировать выработку иммуноглобулина Е, который может участвовать в поддержании воспаления в слизистой ОНП и носа за счет активации тучных клеток [17]. Таким образом, изменения местных защитных механизмов слизистой оболочки и нарушенная анатомия полости носа и ОНП приводят к стойкому хроническому воспалению и формированию нейтрофильных полипов.

При третьем фенотипе поражение пазух может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Внешне полипы могут напоминать грануляции, при этом они небольшие и схожи с полипами при 2 фенотипе. Основой для постановки диагноза и выявления причины хронического воспаления служат инородные тела пазух носа или наличие в них мицетомы [18].

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ), или аспириновая триада, проявляется бронхиальной астмой (БА), полипозным риносинуситом и гиперчувствительностью к нестероидным

противовоспалительным средствам (НПВС), также этот феномен известен под названием синдром Сэмтера, синдром Фернана-Видаля или аспириновая астма. Данные пациенты формируют четвертый фенотип ПРС [19]. В основе этого симптомокомплекса лежит биологический дефект метаболизма арахидоновой кислоты. Возможны множественные варианты проявления АИРЗ, так астма может сопровождать полипоз без непереносимости НПВС и наоборот, сочетание ПРС с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты (в том числе и субклиническими формами непереносимости НПВС) без БА. Данный фенотип течения хронического риносинусита – один из самых неблагоприятных, ввиду высокой частоты рецидивов заболевания. При отсутствии адекватной консервативной терапии после оперативного лечения прогрессирование заболевания происходит в течении 3 месяцев [20].

Пятый фенотип полипоза относится к типичным случаям наличия генетического дефекта. Кистозный фиброз или муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз и жизненно важных органов и систем, а также повышенной вязкостью секрета. Синдром Картагенера, или первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и в 40-50% случаев зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией. Предлагаемое фенотипирование ПРС основано на ведущем факторе, вызывающем и поддерживающем воспалительный процесс. Данный фенотип стоит более подробно рассматривать при полипозе у детей и в молодом возрасте [9, 18].

В каждом фенотипе в той или иной мере присутствуют и другие факторы – сочетание бактериального и грибкового поражения, нарушение аэродинамики, или иммунологические изменения. Первые 3 варианта течения заболевания считаются более благоприятными, тогда как два последних связаны с генетическим дефектом, что отягощает симптомы и усложняет тактику лечения. Подобная классификация является ориентиром в практике врача и дает возможность подобрать метод лечения и спрогнозировать результаты. Поэтому данные фенотипические особенности ПРС нашли свое отражение в клинических рекомендациях Российского общества ринологов.

Однако существуют и другие этиопатогенетические концепции хронического полипоза носа и ОНП. В 2019 году ученые из Сиднея опубликовали свое представление о делении ХПРС на фенотипы, выделив 3 формы заболевания. Согласно данной концепции, первый фенотип характеризуется как аллергическое заболевание верхних дыхательных путей (ССАД) у пациентов молодого возраста, имеющих, с раннего детства аллергический ринит, конъюнктивит, дерматит или атопическую бронхиальную астму. Данный фенотип сопровождается Th2 типом воспаления, отсюда у данных пациентов наблюдается тканевая эозинофилия, положительные аллергические пробы и высокие показатели специфического IgE, при этом отмечается терапевтический эффект на фоне лечения глюкокортикостероидами (ГКС). 2-я форма заболевания характеризуется как эозинофильное воспаление верхних дыхательных путей, или aspirin-exacerbated respiratory disease (eCRS/AERD). Данная патология проявляется в возрасте 30-50 лет и связана с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, проявляется формированием густого назального секрета, нарушением обоняния (вплоть до anosмии) и астматическими проявлениями, в том числе гиперчувствительностью к НПВС. При этом на фоне нормального уровня общего и специфического IgE отмечается выраженная эозинофилия крови и слизистой. Лечение данной группы базируется на приеме ГКС, однако местная терапия интраназальными ГКС (ИГКС) малоэффективна. Данные пациенты могут подлежать биологической терапии моноклональными антителами. К третьей форме относится неэозинофильное воспаление верхних дыхательных путей (Non-eCRS), данная группа формируется в большей степени женщинами с ожирением и старше 60 лет, без сопутствующего отягощенного атопического анамнеза. Данный фенотип характеризуется отсутствием эозинофилии и обструкцией естественных соустьев пазух, что может приводить к гнойно-инфекционным явлениям, отсюда полипозная ткань имеет нейтрофильную инфильтрацию. В качестве терапии рекомендовано оперативное лечение с целью устранения обструкции или длительные курсы низких доз макролидов [21]. Данная классификация определяет рабочую концепцию и подход к терапии некоторых зарубежных центров, однако авторы не исключают дальнейшую вариацию фенотипирования ХПРС.

Несмотря на широкое применение фенотипирования полипозного риносинусита в практике врача оториноларинголога, нет сомнений в том, что эта парадигма изменится с развитием исследований и понимания патогенетических аспектов. Таким образом, патогенетическое исследование данного заболевания является актуальным по сегодняшний день.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Маниковская Т.М. – 75% (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Егорова Е.В. – 25% (проверка критически важного содержания, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Список литературы:

1. Raphael I. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015. 1. 5-17.
2. Xu M., Chen D., Zhou H., Zhang W., Xu J., Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Scientific Reports*. 2017. 1. 1-9. DOI 10.1038/s41598-017-08375-2.
3. Пискунов Г.З. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусохирургии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018. 24 (1). 23-28.
4. Tokunaga T. Sakashita M., Haruna T. et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015. 8. 995-1003.
5. Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017. 1. 54-59. DOI 10.17116/rosrino201725154-59.
6. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит. М.: ГЭОТАР Медиа. 2016.
7. Шиленкова В.В., Шиленков К.А. EPOS-2020. Что нового? *Российская ринология*. 2020. 2. 94-100. DOI 10.17116/rosrino20202802194.
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mulloi J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology*. 2020. 58 (29). 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
9. Кирдеева А.И., Косяков С.Я. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита. *Российская ринология*. 2017. 25 (2). 58-63. DOI 10.17116/rosrino201725258-63.
10. Клинические рекомендации. Полипозный риносинусит. Российское общество ринологов. М. 2022.
11. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. 3-е издание, дополненное. М.: Медицинское информационное агентство. 2017.
12. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2020. 85 (2). 58-62. DOI 10.17116/otorino20208502158.
13. Ryu G., Kim D.W. Th2 Inflammatory Responses in the Development of Nasal Polyps and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020. 20 (1).1-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000588.
14. Haruna T., Kariya S., Fujiwara T., Higaki T., Makihara S., Kanai K. et al. Association between Impaired IL-10 Production Following Exposure to Staphylococcus aureus Enterotoxin B and Disease Severity in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2018. 67 (3). 392-398. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.001.
15. Cheng K.J., Wang S.Q., Xu Y.Y. Different Roles of Staphylococcus aureus Enterotoxin in Different Subtypes of Nasal Polyps. *Exp Ther Med*. 2017. 13 (1). 321-326. doi: 10.3892/etm.2016.3951.
16. Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Мусаев К.М. Роль золотистого стафилококка в течении полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2021. 6. 44-48. DOI 10.21518/2079-701X-2021-6-44-48.

17. Безрукова Е.В., Хмельницкая Н.М., Афлитонов М.А. Современные аспекты иммунопатогенеза хронического полипозного риносинусита. Российская оториноларингология. 2017. 3. 16-23. DOI 10.18692/1810-4800-2017-3-16-23.
18. Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. Российская ринология. 2019. 27 (4). 224-231. DOI 10.17116/rosrino201927041224.
19. Маниковская Т.М. Хронический полипозный риносинусит в структуре «Аспириновой триады», обзор литературы. Электронный ресурс: сборник научных трудов II ежегодной научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА, 04 октября 2023. 124-126. ISBN 978-5-904934-55-2
20. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J., Canonica G.W., Deneyer L., Desrosiers M., Diamant Z., Han J., Heffler E., Hopkins C., Jankowski R., Joos G., Knill A., Lee J.T., Lee S.E., Mariën G., Pugin B., Senior B., Seys S.F., Hellings P.W. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019. 74 (12). 2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.
21. Grayson J.W., Cavada M., Harvey R.J., Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2019. 48 (23). 1-10. DOI 10.1186/s40463-019-0350-y.

References:

1. Raphael I. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Cytokine. 2015. 1. 5-17.
2. Xu M., Chen D., Zhou H., Zhang W., Xu J., Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. Scientific Reports. 2017. 1. 1-9. DOI 10.1038/s41598-017-08375-2.
3. Piskunov, G.Z. Physiological and pathophysiological substantiation of functional rhinosinusosurgery. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018. 24 (1). 23-28. in Russian.
4. Tokunaga T. Sakashita M., Haruna T. et.at. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015. 8. 995-1003.
5. Ryazantsev S.V., Budkovskaya M.A. Modern view on the treatment of chronic polypous rhinosinusitis. Russian rhinology. 2017. 1. 54-59. DOI 10.17116/rosrino201725154-59. in Russian.
6. Piskunov G. Z. Polypous rhinosinusitis. M.: GEOTAR Media. 2016. in Russian.
7. Shilenkova V.V., Shilenkov K.A. EPOS-2020. What's new? Russian rhinology. 2020. 2. 94-100. DOI 10.17116/rosrino20202802194. in Russian.
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mulloi J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020. 58 (29). 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
9. Kirdeeva A.I., Kosyakov S.Ya. Features of endotyping and phenotyping of chronic rhinosinusitis. Russian rhinology. 2017. 25 (2). 58-63. DOI 10.17116/rosrino201725258-63. in Russian.
10. Clinical recommendations. Polypous rhinosinusitis. Russian Society of Rhinologists. M. 2022. in Russian.
11. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Clinical rhinology. 3rd edition, supplemented. M.: Medical Information Agency. 2017. in Russian.
12. Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Dynamic monitoring of patients with polypous rhinosinusitis. Bulletin of Otorhinolaryngology. 2020. 85 (2). 58-62. DOI 10.17116/otorino20208502158. in Russian.
13. Ryu G., Kim D.W. Th2 Inflammatory Responses in the Development of Nasal Polyps and Chronic Rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020. 20 (1).1-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000588.
14. Haruna T., Kariya S., Fujiwara T., Higaki T., Makihara S., Kanai K. et al. Association between Impaired IL-10 Production Following Exposure to Staphylococcus aureus Enterotoxin B and Disease Severity in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Allergol Int. 2018. 67 (3). 392-398. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.001.
15. Cheng K.J., Wang S.Q., Xu Y.Y. Different Roles of Staphylococcus aureus Enterotoxin in Different Subtypes of Nasal Polyps. Exp Ther Med. 2017. 13(1). 321-326. doi: 10.3892/etm.2016.3951.
16. Turovsky A.B., Bondareva G.P., Musaev K.M. The role of Staphylococcus aureus in the course of polypous rhinosinusitis. Medical advice. 2021. 6. 44-48. DOI 10.21518/2079-701X-2021-6-44-48. in Russian.

17. Bezrukova E.V., Khmel'nitskaya N.M., Aflitonov M.A. Modern aspects of immunopathogenesis of chronic polypous rhinosinusitis. Russian otorhinolaryngology. 2017. 3. 16-23. DOI 10.18692/1810-4800-2017-3-16-23. in Russian.
18. Piskunov G.Z. Clinical phenotypes of polypous rhinosinusitis. Russian rhinology. 2019. 27 (4). 224-231. DOI 10.17116/rosrino201927041224. in Russian.
19. Manikovskaya T.M. Chronic polypous rhinosinusitis in the structure of the “Aspirin triad”, literature review. Electronic resource: collection of scientific papers of the II annual scientific session of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Chita State Medical Academy, October 4, 2023. 124-126. ISBN 978-5-904934-55-2. in Russian.
20. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J., Canonica G.W., Deneyer L., Desrosiers M., Diamant Z., Han J., Heffler E., Hopkins C., Jankowski R., Joos G., Knill A., Lee J.T., Lee S.E., Mariën G., Pugin B., Senior B., Seys S.F., Hellings P.W. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019. 74 (12). 2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.
21. Grayson J.W., Cavada M., Harvey R.J., Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2019. 48 (23). 1-10. [DOI 10.1186/s40463-019-0350-y](https://doi.org/10.1186/s40463-019-0350-y).

Матафонова К.А., Романова Е.Н., Романова Е.М., Малько Д.В.

**ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ**

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

Резюме. Эпидемия новой коронавирусной инфекции спровоцировала вторую пандемию, «постковидную», у реконвалесцентов с длительно сохраняющейся клиникой. Большая часть пациентов, перенесших COVID-19, полностью выздоравливают спустя 14 дней от начала заболевания. При этом каждый десятый человек сталкивается с долгосрочными проявлениями со стороны ряда систем организма. Симптомы постковидного синдрома многочисленны, неоднородны и сложны для интерпретации. В обзоре рассматриваются механизмы развития, основные проявления длительного COVID-19. Особое внимание уделено причинам и клиническим вариантам поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: постковидный синдром, коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистая система, миокардит, перикардит, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция

Matafonova K.A., Romanova E.N., Romanova E.M., Malko D.V.

CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE DURING POST-COVID SYNDROME

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672090

Abstract. The epidemic of a new coronavirus infection provoked a second pandemic, “post-Covid”, among convalescents with a long-lasting clinical condition. Most patients who have had COVID-19 recover completely after two weeks from the onset of the disease. At the same time, every tenth person faces long-term manifestations from a number of body systems. Symptoms of post-Covid syndrome are numerous, heterogeneous and difficult to interpret. The review examines the development mechanisms and main manifestations of long-term COVID-19. Particular attention is paid to the causes and clinical variants of damage to the cardiovascular system, including endothelial dysfunction.

Keywords: post-covid syndrome, coronavirus infection, cardiovascular system, myocarditis, pericarditis, arterial hypertension, endothelial dysfunction

В конце 2019 г. в городе Ухань Китайской Народной Республики была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции. 11 февраля 2020 г. инфекция COVID-19 получила свое официальное название. 11 февраля 2020 г. официальное название возбудителя инфекции SARS-CoV-2, было одобрено комитетом, специализирующимся на таксономии вирусов. С конца января 2020 г. случаи заболевания COVID-19 стали регистрироваться во многих странах мира. Начиная с февраля 2020 г., эпидемиологическая обстановка стала стремительно ухудшаться практически в каждой стране мира. Ввиду появления глобальной угрозы 11 марта 2020 г., было официально объявлено о наступлении пандемии XXI века [1, 2]. За первое полугодие в мире было зарегистрировано более 10,0 млн человек зараженных и более 500,0 тыс. человек умерших от COVID-19 [2].

В начале 2020 г. в мире были введены противоэпидемические мероприятия, такие как комендантский час, карантин, ограничение передвижения, приостановлена работа ряда организаций, в некоторых странах было объявлено чрезвычайное положение. Карантинные меры помогли замедлить распространение инфекции, однако после снятия ограничений заболеваемость снова пошла вверх. За 2020-2021 гг. зафиксировано несколько волн пандемии, а также выявлено несколько штаммов коронавируса. К началу 2022 г. общее число выявленных случаев заражения превысило 285 млн, таким образом, доля заразившихся коронавирусом составила почти 4% населения планеты, при этом зафиксировано 5,5 млн смертей. В январе 2022 г. во всем мире зарегистрировано уже 90 млн случаев заболевания, что сопоставимо с общим числом случаев во второй половине 2021 г. Затем общий показатель

заболеваемости начал снижаться, составив в апреле 24 млн новых случаев заражения. Однако уже в начале мая Всемирная организация здравоохранения сообщила о росте заболеваемости более чем в полусотне стран, что объясняется распространением нового штамма вируса. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, уровень госпитализаций и смертей был относительно низким по сравнению с предыдущими волнами эпидемии, что, по мнению специалистов, связано с высоким уровнем иммунитета населения, в том числе связанным с началом мероприятий по вакцинации [1]. После небольшого спада в июне 2022 г. вновь стал прослеживаться рост новых случаев COVID-19. Всемирная организация здравоохранения объяснила это отменой ограничительных мероприятий. С 2023 г. постепенно мировое сообщество начало рассматривать COVID-19 как сезонное заболевание. Это означало, что общественная жизнь начала возвращаться к относительной повседневной активности. Однако остается необходимость внимательного наблюдения за ситуацией. Число жертв новой коронавирусной инфекции составило около 6,8 млн человек, что является самым большим количеством смертей в результате пандемий.

SARS-CoV-2 является возбудителем, ответственным за пандемию нашего века, которая привела к глобальным кризисам в области медицины и истощению ресурсов здравоохранения. В настоящее время COVID-19 признан полиорганным заболеванием, имеющим широкий спектр проявлений. Появляется больше информации о стойких и длительных последствиях COVID-19, что подобно постострым вирусным синдромам, которые были описаны у лиц, переживших ранее выявленные эпидемии коронавируса. Широко распространены сердечно-сосудистые поражения вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции. В данной статье мы представляем обзор современной литературы о постковидном синдроме, его патофизиологии и органоспецифических последствиях в разрезе общих и сердечно-сосудистых проявлений.

Эпидемиология и патоморфология новой коронавирусной инфекции. Коронавирусы были впервые обнаружены в 1930-х гг. у домашних птиц. Они способны вызывать у животных клинику респираторных, желудочно-кишечных, печеночных и неврологических заболеваний. Три типа коронавирусов провоцируют развитие тяжелых респираторных инфекций, вплоть до летального исхода, что стало причиной массовых вспышек тяжелых пневмоний за последние 20 лет. Коронавирусы относятся к большому семейству РНК-вирусов, способных инфицировать как различные виды животных, так и людей. В человеческом организме они могут вызывать широкий спектр заболеваний – от обычной острой респираторной инфекции до тяжелых форм острого респираторного синдрома. На основе серологических исследований выделены четыре основных типа коронавирусов: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus [3]. В настоящее время в мире циркулируют четыре сезонных коронавируса, которые регулярно обнаруживаются среди случаев острой респираторной инфекции и обычно вызывают поражение верхних дыхательных путей различной степени тяжести. Высокопатогенными коронавирусами являются вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и новая коронавирусная инфекция COVID-19 [3, 4]. До начала XXI века изученные коронавирусы рассматривались в основном как причина легких форм заболеваний верхних дыхательных путей, и уровень смертности от них был невысоким. Период 2002–2004 гг. ознаменовался эпидемией атипичной пневмонии, которая унесла жизни 774 человек по всему миру. В 2012 г. коронавирус MERS-CoV вызвал развитие «ближневосточного коронавирусного синдрома» на Аравийском полуострове [4].

SARS-CoV-2 является коронавирусом с одноцепочной РНК и относится к роду Betacoronavirus. Последовательность генов SARS-CoV-2 около 79% сходна с последовательностью SARS-CoV. Источником коронавирусной инфекции является больной человек как в инкубационном периоде, так и при наличии развернутой клиники. Также подтверждено бессимптомное носительство SARS-CoV-2. Коронавирусная инфекция передается в основном по воздушно-капельному пути, при близком контакте, кашле, чихании. Возможна передача вирусов воздушно-пылевым и контактным путем. Нарушение противоэпидемических мероприятий, невыполнение правил эпидемиологической безопасности и отказ от использования средств индивидуальной защиты в местах большого скопления людей приводят к повышенному риску заражения различными путями, включая контактный, воздушно-капельный и пылевой [4, 5]. Инкубационный период COVID-19 составляет в около 5-6 дней и может быть

максимальным до 14 дней. Отсутствие клинических проявлений у инфицированного человека является бессимптомным вариантом течения инфекции SARS-CoV-2.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа, является начальным этапом заражения. Ведущей целью SARS-CoV-2 являются легочные альвеолярные клетки II типа, что объясняет развитие диффузного альвеолярного повреждения [4, 6]. Вирус проникает в клетки-мишени, которые на поверхности имеют рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа. Для проникновения вируса в клетку необходимо активация его S-протеина клеточной трансмембранной протеазой. Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа находятся на поверхности клеток сердца, органов дыхания, головного мозга, мочевого пузыря, пищевода, кишечника, надпочечников, эндотелия и макрофагов. Кроме того, нуклеокапсидный протеин вируса был обнаружен в различных органах, таких как слюнные железы, желудок, кишечник, мочевыводящие пути. При проведении макроскопии не было выявлено специфических морфологических признаков, но тем не менее при исследовании были определены характерные показатели. В случаях развития тяжелой дыхательной недостаточности регистрировался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). При SARS-CoV-2 также патогномичны поражения сосудов легких (эндотелиит) и альвеолярно-геморрагический синдром (обтурирующие тромбы преимущественно в ветвях легочных вен, геморрагические инфаркты). Вариантом цитокинового шторма является тяжелая форма COVID-19, а ее проявления сходны с картиной синдрома активации макрофагов. При критическом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 обращает на себя внимание патологическая активация иммунитета не только врожденного, но и приобретенного. Сосудистые реакции местно включают микротромбозы и геморрагии, что в большей степени приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, а не внутрисосудистого диссеминированного свертывания [1].

При специфических исследованиях вирус SARS-CoV-2 определяется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, эндотелии сосудов. Специфическое повреждение эндотелия, вследствие цитокинового шторма, в последующем может иметь аутоиммунный характер как «SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит». Специфический эндотелиит является характерной для COVID-19 микроангиопатией, которая преимущественно наблюдается в легких, реже в миокарде, головном мозге и других органах. В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла имеет очень важное значение. Для поражения легких при COVID-19 свойственно значительное полнокровие ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярной сети. В расширенных сосудах регистрируются сладжирование эритроцитов, свежие фибриновые и организующиеся тромбы; кровоизлияния внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные, интраальвеолярные и периваскулярные, которые служат причиной кровохарканья. Запуск аутоиммунитета также является одним из механизмов клинических проявлений COVID-19 неинфекционного характера. Так, у больных COVID-19 обнаруживаются различные виды аутоантител, а именно: антифосфолипидные, антинуклеарные, также их различные субпопуляции. Аутоиммунизация является одной из причин гиперкоагуляции, развития эндотелиальной дисфункции наряду с прямым вирусным повреждением эндотелия. При этом имеет место тяжелое поражение сосудистого русла, а у коморбидных пациентов также присоединение или осложнение патологий других органов и систем [1, 4, 7].

Общие сведения о постковидном синдроме. У третьей части пациентов новая коронавирусная инфекция завершается без каких-либо последствий. Однако могут возникнуть симптомы, продолжающиеся в течение длительного времени, способные влиять на качество жизни и требующие специфической коррекции. В основном эти остаточные проявления соизмеримы с тяжестью острого периода, однако эта зависимость требует детального изучения. Проявления этих осложнений довольно разнообразны, включают нарушение функции нескольких органов и систем, а также нуждаются в детальном изучении.

В настоящее время описывают острый COVID-19 (продолжительностью до 4 недель); продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель); постковидный синдром (длится более 12 недель, клиника развивается во время или после COVID-19, при этом не является проявлением другой патологии) [8]. Постковидный синдром (long COVID-19, долгий COVID-19) проявляется вне зависимости от формы,

в которой коронавирус протекал у пациента. Вероятными причинами long COVID-19 могут быть: долгая персистенция вируса в организме человека; пролонгированное системное иммунное воспаление; остаточные повреждения, сохранившиеся в результате острой фазы заболевания; отрицательная динамика сопутствующей патологии. Проявления постковидного синдрома разнообразны: слабость, одышка, боли в мышцах и суставах, чувство тяжести за грудиной, головная боль, потеря обоняния, изменение восприятия вкуса, запаха, выпадение волос, заболевания зубов, дерматологические проявления, нестабильность артериального давления и пульса, головокружение, снижение памяти и концентрации внимания, нарушения сна, страх, тревога, появление панических атак, диспепсические проявления, длительно сохраняющаяся повышенная температура тела [9].

Вероятные механизмы, принимающие участие в патологической физиологии long-COVID, включают в себя специфические патофизиологические изменения, иммунологические нарушения и воспалительные проявления в ответ на остро возникшую инфекцию, перенесенное тяжелое заболевание. Патофизиология «состояния после интенсивной терапии» является многогранной, включает в себя иммобилизацию и метаболические изменения, микрососудистую ишемию и повреждение во время тяжелого периода болезни [7]. Необходимо отметить, что часть больных перенесли вторичные инфекции или обладали высоким риском инфицирования после выздоровления. Впрочем, эти вторичные инфекции не объясняют длительных неблагоприятных последствий COVID-19.

Острая новая коронавирусная инфекция совместно с развивающимися постковидными осложнениями все чаще становится фактором инвалидизации трудоспособного населения и приводит к значительным затратам на диагностику и лечение как в России, так и в других странах. Всемирная организация здравоохранения в МКБ-10 и МКБ-11 отметила постковидный синдром в виде отдельной нозологической единицы под кодом «для экстренного использования» (U09. 9 Post-COVID-19), а также признала длительный COVID-19 мировой задачей здравоохранения.

Сердечно-сосудистая составляющая постковидного синдрома. Исследования показывают, что COVID-19 может иметь серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы. У людей с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям или уже имеющих их в анамнезе, риск развития осложнений значительно выше. Одними из таких осложнений являются миокардит, перикардит, возможны случаи эндокардита. Коронавирусная инфекция может быть связана с повышенным риском инфаркта миокарда, аритмий и тромбоэмболических явлений. Это связано с возможностью образования тромбов в кровеносных сосудах, что может привести к блокировке кровотока и серьезным последствиям [9, 10]. Известно, что SARS-CoV-2 способен вызывать миокардит, клиника которого разворачивается в течение 1-6 месяцев после острого COVID-19. Постковидный миокардит является следствием длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 в миокарде (макрофагах, кардиомиоцитах, эндотелии) в комбинации с высокой иммунологической активностью. Часто это заболевание протекает совместно с перикардитом и коронариитом. По причине распространенности такого проявления COVID-19 любая недифференцированная дисфункция миокарда во время пандемии требует серологической диагностики новой коронавирусной инфекции, которая, вероятно, способна запускать хронический небактериальный лимфоцитарный тромбоэндокардит, а также инфекционный эндокардит [11].

В результате проведения ХМ ЭКГ при легком и среднетяжелом течении COVID-19 наиболее часто регистрировались экстрасистолия, фибрилляция предсердий. В ряде случаев были выявлены пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, удлинение среднего корригированного интервала QT. При проведении эхокардиографического исследования было выявлено: нарушение диастолической функции желудочков, коррелирующее с тяжестью COVID-19; повышение давления заклинивания в легочной артерии; расширение правых отделов сердца, а также появление свободной жидкости в перикарде и уплотнение его листков; нередко встречаются внутрисердечный тромбоз и эмболия легочной артерии [12, 13]. Существуют исследования, предполагающие, что развитие дисфункции левого желудочка может являться одним из ряда признаков дальнейшего течения COVID-19 и в сочетании с продолжающимся воспалением является субстратом развития нарушений ритма, кардиомиопатий и проявлений сердечной недостаточности [14]. Для предотвращения тяжелых и долгосрочных осложнений у лиц с сердечно-сосудистыми проявлениями необходимо динамическое наблюдение. Особое внимание следует

уделять пациентам с клиникой хронического легочного сердца, так как у них наблюдается тенденция более быстрого развития сердечной недостаточности после перенесенного COVID-19 [15]. В разрезе постковидного синдрома все чаще регистрируются случаи синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Синдром проявляется жалобами на головокружение, головные боли, сердцебиение, нередко на неспецифические кардиалгии, появляющиеся при перемене положения тела. Часть пациентов отмечает появление тремора тела, ухудшение качества сна, снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижением концентрации внимания и памяти [16]. Наиболее частыми причинами аритмий при COVID-19 являются кардиомиопатии; миокардит; гиперкатехоламинемия; а также повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 и TNF- α , способных модулировать экспрессию ионных каналов в кардиомиоцитах [17]. Не менее грозным проявлением постковидного синдрома являются отсроченные тромботические явления. На момент диагностики большинство из них протекает без явных клинических проявлений. Увеличение новых случаев мерцательной аритмии после перенесенной инфекции COVID-19 может объяснять рост количества тромбоэмболий периферических артерий. Стоит отметить, что при COVID-19 гиперкоагуляция связана с поражением как артериальной, так и венозной систем организма, в то время как в доковидное время на первый план выходила венозная тромбоэмболия. Часто наблюдается сочетание обширного тромбоза глубоких вен и развитие массивной тромбоэмболии легочной артерии. При макроскопическом исследовании тромбы имеют вид, отличный от «нековидных», имеющих довольно типичную желеобразную консистенцию [18, 19].

Часто при поражении сердечно-сосудистой системы при длительном COVID-19, наблюдают впервые выявленную нестабильность артериального давления, а также неконтролируемую артериальную гипертензию. Патогенетические механизмы изменения артериального давления при COVID-19 в настоящее время являются предметом активного изучения. Все чаще появляется информация, характеризующая корреляцию между тяжестью течения COVID-19 и развитием артериальной гипертензии. Уровень ангиотензина II играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и гемодинамики организма. Повышенный уровень ангиотензина II может способствовать сужению сосудов, развитию воспалительных процессов [20]. В контексте COVID-19, контакт вируса SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом II, который является переносчиком вируса в клетку-хозяина, может снизить уровень ангиотензин-превращающего фермента II на поверхности клетки и увеличить уровень ангиотензина II. Снижение уровня ангиотензин-превращающего фермента II и увеличение уровня ангиотензина II может способствовать развитию воспалительных и пролиферативных процессов в организме. Это может привести к повышенной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышению сосудистого тонуса, образованию тромбов и в дальнейшем осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако, следует отметить, что эта тема до сих пор является предметом исследования, и более подробные механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом II, а также эффекты этого взаимодействия на сердечно-сосудистую систему требуют дополнительных исследований. Известно, что инфильтрация иммунными клетками миокарда, сосудов и почек, совместно с явлением эндотелиальной дисфункции, развивающимся вследствие подавления продукции ангиотензин-превращающего фермента 2, также приводит к развитию синдрома артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19 [20, 21]. Кроме того, для постковидного синдрома характерно чередование эпизодов гипотонии и гипертонии, что характеризуется выраженной лабильностью артериального давления у пациентов с уже выставленным диагнозом гипертонической болезни.

Эндотелиальная дисфункция всегда являлась предметом многочисленных исследований. Особое внимание этой проблеме ученые стали уделять после пандемии COVID-19. Согласно данным аутопсий, дисфункция эндотелия и микрососудистые иммунотромбозы играют ключевую роль при остром COVID-19. Вероятно, что активация клеток эндотелия может сохраняться у выздоровевших пациентов и участвовать в патогенезе постковидного синдрома [22]. Исследование, проведенное Н. Fogarty и соавторами, включало 50 реконвалесцентов COVID-19. Пациентам было проведено клиническое обследование, определены острофазовые показатели, проведена оценка образования тромбина и показателей активации клеток эндотелия. Стоит отметить, что для ряда других тяжелых инфекций

также характерна эндотелиальная дисфункция. Однако при COVID-19 была выявлена длительная персистирующая активация эндотелиальных клеток (около 10 недель после острого заболевания). Таким образом, следует и далее проводить исследования, позволяющие оценить значимость активации эндотелиальных клеток и коагуляции в патогенезе постковидного синдрома [23].

Повреждение и дисфункция эндотелия при новой коронавирусной инфекции возникают в результате сочетания нескольких причин. Главной из них, вероятно, является прямое попадание вируса SARS-CoV-2 в клетки эндотелия. К иным причинам эндотелиальной дисфункции у коронавирусных пациентов можно отнести иммунно-опосредованное поражение эндотелиоцитов и развитие цитокинового шторма. Провоспалительные медиаторы наряду с цитокинами являются важнейшими факторами нарушения функции эндотелия. Существуют данные, отражающие связь между тяжестью заболевания, реакцией цитокинового шторма и дисфункцией эндотелия [24].

Усугубляют дисфункцию эндотелия при течении новой коронавирусной инфекции гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, повышенный индекс массы тела и ожирение, дислипидемии. Такие факторы риска могут значительно ухудшать прогноз для пациентов, так как являются причиной увеличения риска развития макро- и микрососудистых осложнений [25].

Постковидный синдром обладает многообразием проявлений, в том числе в разрезе кардиоваскулярной патологии. При этом врачи наблюдают появление сердечно-сосудистых осложнений как у ранее нативных пациентов, так и у пациентов с уже установленными диагнозами. Важно подчеркнуть, что наличие ранее выявленных патологий сердца и сосудов значительно ухудшают прогноз для таких больных по сравнению с пациентами без кардиологической патологии. Помимо увеличения обращаемости пациентов за медицинской помощью наблюдается и высокая летальность.

Заключение. Накопление клинического опыта в течение пандемии COVID-19 позволяет нам лучше понять характеристики постковидных изменений и их влияние на организм. Возможность затяжного течения заболевания или появления отсроченных нарушений вызывает серьезное беспокойство. У пациентов, перенесших острый период заболевания, можно наблюдать разнообразные поражения органов и систем. Это может быть связано с воздействием вируса и иммунного ответа на него. Системные поражения, такие как поражения кровообращения, дыхания, пищеварения, нервной и гуморальной регуляции, могут проявляться в различных комбинациях и иметь разную степень тяжести. Учитывая возраст и пол пациентов, разнообразие заболеваний может быть очень широким. Каждый организм уникален, поэтому реакция на инфекцию и ее последствия могут различаться в зависимости от индивидуальных факторов. В связи с этим важно продолжать расширять наши знания и исследования в области постковидных изменений. Правильное мониторинговое и лечение пациентов, перенесших COVID-19, являются ключевыми моментами в предотвращении или смягчении возможных осложнений. Накопленная к настоящему времени информация не является достаточной для формирования полной картины межсистемных и клеточных проявлений как острого COVID-19, так и постковидного синдрома.

Истинное бремя сердечно-сосудистых заболеваний после острого заболевания COVID-19 остается неясным, а распространенность сердечных симптомов чрезвычайно высока. Наше нынешнее понимание патофизиологических механизмов и вариантов лечения остается ограниченным. Высокая распространенность сердечно-легочных симптомов наряду с другими органными проявлениями подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода. Медицинскому сообществу предстоит детально изучить не только вопросы патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации, а также проблему обратимости симптомов и синдромов, развившихся в рамках постковидного синдрома.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Матафонова К.А. – 50% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романова Е.Н. – 30% (анализ подобранной литературы, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романова Е.М. – 10% (сбор данных, техническое редактирование).

Малько Д.В. – 10% (сбор данных, техническое редактирование).

Научная специальность: 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 17 от 14.12.2022). М.: МЗ РФ. 2022. 5-8.
2. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 2021. 3. 261-268.
3. Кубатиева Э.М., Гергова Д.А., Маргушева А.А., Чочаев А.М. Постковидный синдром для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: патогенез и основные направления реабилитации. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2022. 8. 197-200.
4. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Особенности патогенеза COVID-19 (в помощь лектору). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. 2. 105-112.
5. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res.* 2020. 1.
6. Жуков В.А., Денисова Д.А. Эпидемиология постковидного синдрома у коморбидных пациентов. Сборник тезисов 84-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. проф. Н.П. Пятницкого. 2023. 999-1001.
7. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Кубанский научный медицинский вестник. 2021. 6. 90-116.
8. Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений. Медицинский совет. 2022. 16. 141–146.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. 27. 601–615.
10. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Cardiovasc Electrophysiol.* 2020. 5.
11. Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. 1. 56–64.
12. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфофункциональные изменения и нарушения ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2021. 7. 32-39.
13. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Худорожкова Е.Д., Балдин Д.Г., Котаева Е.А. Эхокардиография в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших COVID-19, и алгоритм эхокардиографического исследования у данной категории больных. Медицинский алфавит. 2021. 17. 20-31.
14. Yancy C.W., Fonarow G.C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter. *JAMA Cardiology.* 2020. 11. 1216-1217.
15. Сукмарова З.Н., Демьяненко А.В., Гудантов Р.Б. Актуальность «синдрома легочного сердца» на фоне пандемии COVID-19. Военно-медицинский журнал. 2021. 7. 34-36.
16. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. и соавт. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2021. 2. 256-262.
17. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. 27. 601–615.
18. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *Vasc Surg.* 2020. 6. 1864-1872.

19. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res.* 2021. 6. 575-581.
20. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. *Системные гипертензии.* 2022. 3. 5-13.
21. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021. 9. 1323-1326.
22. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021.
23. Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2022. 1. 199-208.
24. Коломиец В.И., Одуд Ю.С. Постковидный синдром. Отдаленные последствия влияния перенесенной коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова.* 2022. 3. 57-62.
25. Багдасарьян А.С., Сирунянц А.А., Пухняк Д.В. и соавт. Сердечно-сосудистые последствия постковидного синдрома. *Скорая медицинская помощь.* 2022. 1. 19–32.

References:

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 17 dated 12/14/2022). M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. 5-8. in Russian.
2. Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P., Sinopalnikov A.I. Long COVID-19. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Russian Ministry of Health. 2021. 3. 261-268. in Russian.
3. Kubatieva E.M., Gergova D.A., Margusheva A.A., Chochaev A.M. Post-Covid syndrome for patients with cardiovascular diseases: pathogenesis and main directions of rehabilitation. *Modern science: current problems of theory and practice.* 2022. 8. 197-200. in Russian.
4. Khaitovich A.B., Ermachkova P.A. Features of the pathogenesis of COVID-19 (to help the lecturer). *Infectious diseases: news, opinions, training.* 2023. 2. 105-112. in Russian.
5. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res.* 2020. 1.
6. Zhukov V.A., Denisova D.A. Epidemiology of post-Covid syndrome in comorbid patients. Collection of abstracts of the 84th interregional scientific and practical conference with international participation of the Student Scientific Society named after. prof. N.P. Pyatnitsky. 2023. 999-1001. in Russian.
7. Kanorsky S.G. Post-Covid syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021. 6. 90-116. in Russian.
8. Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Post-Covid syndrome from the perspective of cardiovascular disorders. *Medical advice.* 2022. 16. 141–146. in Russian.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. 27. 601–615.
10. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Cardiovasc Electrophysiol.* 2020. 5.
11. Vakhnenko Yu.V., Dorovskikh I.E., Domke A.P. Cardiovascular component of post-Covid syndrome. *Pacific Medical Journal.* 2022. 1. 56–64. in Russian.
12. Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. “Post-Covid” syndrome: morphofunctional changes and heart rhythm disturbances. *Russian Journal of Cardiology.* 2021. 7. 32-39. in Russian.
13. Rybakova M.K., Mitkov V.V., Khudorozhkova E.D., Baldin D.G., Kotaeva E.A. Echocardiography in the diagnosis of cardiovascular complications in patients who have had COVID-19, and an algorithm for echocardiographic research in this category of patients. *Medical alphabet.* 2021. 17. 20-31. in Russian.

14. Yancy C.W., Fonarow G.C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter. *JAMA Cardiology*. 2020. 11. 1216-1217.
15. Sukmarova Z.N., Demyanenko A.V., Gudantov R.B. The relevance of “pulmonary heart syndrome” against the backdrop of the COVID-19 pandemic. *Military medical journal*. 2021. 7. 34-36. in Russian.
16. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., et al. Post-Covid syndrome and tachycardia: theoretical foundations and treatment experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021. 2. 256-262. in Russian.
17. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021. 27. 601–615.
18. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *Vasc Surg*. 2020. 6. 1864-1872.
19. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021. 6. 575-581.
20. Chazova I.E., Blinova N.V., Zhernakova Yu.V. Consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and post-Covid syndrome. *Systemic hypertension*. 2022. 3. 5-13. in Russian.
21. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021. 9. 1323-1326.
22. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021.
23. Mirzoev N.T., Kutelev G.G., Pugachev M.I., Kireeva E.B. Cardiovascular complications in patients who have had COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022. 1. 199-208. in Russian.
24. Kolomiets V.I., Odud, Yu.S. Post-Covid syndrome. Long-term consequences of the influence of coronavirus infection on the cardiovascular system. *Morphological almanac named after V.G. Koveshnikova*. 2022. 3. 57-62. in Russian.
25. Bagdasaryan A.S., Sirunyants A.A., Pukhnyak D.V., et al. Cardiovascular consequences of post-Covid syndrome. *Emergency*. 2022. 1. 19–32. in Russian.

Минеева А.А., Макарова Л.В., Антонов О.В.

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ЧАСТЬ 1

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

Резюме. Бронхиальная астма – хроническое заболевание дыхательных путей, которое формируется при действии эндогенных факторов и влиянии окружающей среды. При этом, Т-хелперы второго типа играют основную роль в развитии бронхиальной астмы, вызывая гиперреактивность и воспаление дыхательных путей. Однако данных о том, что бронхиальная астма в большинстве случаев является аллергическим, эозинофильным, опосредованным Т-хелперами второго типа заболеванием, оказывается недостаточно для установления полного контроля над течением заболевания. Вероятно, это объясняется тем, что в патогенезе астмы немаловажную роль играют эндогенные факторы, знание о которых на данный момент ограничено. Toll-подобные рецепторы являются установленным элементом развития бронхиальной астмы. Их недостаточную функцию или, наоборот, запуск чрезмерного иммунного ответа связывают с инициацией заболевания или его обострениями. Расширение представления о Toll-рецепторах ведет не только к более детальному пониманию патогенеза бронхиальной астмы, но и применению этих знаний в практической деятельности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Toll-подобные рецепторы, Т-хелперы, патогенез, иммунный ответ

Mineeva A.A., Makarova L.V., Antonov O.V.

TOLL-LIKE RECEPTORS AND BRONCHIAL ASTHMA: PART 1

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, 12 Lenin Str., 644099

Abstract. Bronchial asthma is a chronic disease of the respiratory tract, which is formed by the action of endogenous factors and environmental influences. At the same time, T-helpers of the second type play a major role in the development of bronchial asthma, causing hyperreactivity and inflammation of the respiratory tract. However, the data that bronchial asthma in most cases is an allergic, eosinophilic, T-helper-mediated disease of the second type is insufficient to establish complete control over the course of disease. This is probably due to the fact that endogenous factors play an important role in the pathogenesis of asthma, knowledge of which is currently limited. Toll-like receptors are an established element of the development of bronchial asthma. Their insufficient function or, conversely, the launch of an excessive immune response is associated with the initiation of the disease or its exacerbations. Expanding the understanding of Toll-like receptors leads not only to a more detailed understanding of the pathogenesis of bronchial asthma, but also to the application of this knowledge in practice.

Key words: bronchial asthma, Toll-like receptors, T-helpers, pathogenesis, immune response

Ни значимые достижения в диагностике бронхиальной астмы (БА), ни внедрение в практику современных методов лечения и профилактики бронхиальной обструкции так и не привели к существенному снижению уровня заболеваемости. Как минимум в 30% случаев не удается достичь контроля над течением заболевания [1]. Помимо этого, своевременная диагностика и лечение хронической формы патологии дыхательных путей в младшей возрастной группе детей является особенно важной проблемой. В конце XX – начале XXI века исследователи убедительно показали, что Т-хелперы второго типа (Th-2) играют важнейшую роль в развитии аллергической БА, а с их активацией связаны воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [2]. Однако сформированное представление о том, что БА – это аллергическое, эозинофильное, Th-2-опосредованное заболевание, обусловленное экспозицией к аллергенам, стало основой упрощенного понимания сложных патогенетических звеньев патологического процесса. Предполагается, что сложность в поддержании контроля течения заболевания

обусловлено эндогенными факторами, что диктует необходимость сосредоточиться на исследовании биологических причин БА. Одним из таких факторов является нарушение функционирования Toll-подобных рецепторов.

Цель исследования: изучить и обобщить современные представления о патогенезе БА, определив значение в нем Toll-подобных рецепторов.

Материалы и методы. Материалами для обзора литературы по обозначенному вопросу послужили источники, рассматривающие патогенетические механизмы БА и роль в них Toll-подобных рецепторов.

Результаты и обсуждение. Чаще всего дебют БА происходит в дошкольном и младшем школьном возрасте, как правило, на фоне частых респираторных вирусных инфекций и проявляется эпизодами свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения в груди, кашля [3-5]. Механизмы связи вирусной инфекции с последующим развитием аллергического воспаления в респираторном тракте изучены недостаточно. Существует большое количество разнообразных причин, которые вызывают патологические процессы, соответствующие БА [1].

A. Zakeri и F.G Yazdi [6] в своей работе разделяют БА на atopическую, связанную с сенсибилизацией к аллергенам, и неатопическую, обусловленную вирусными инфекциями, ожирением, приемом лекарственных средств, физической нагрузкой и др. Также выделяют два фенотипа в зависимости от участия Th-2 иммунного ответа в патогенезе БА:

1) БА с ведущей ролью иммунных реакций 2 типа; эта группа включает в себя аллергическую, аспириновую, позднюю эозинофильную и связанную с физической нагрузкой;

2) БА с минимальным участием Th-2 ответа, а именно, связанная с ожирением, нейтрофильная, малогранулоцитарная и имеющая очень поздний дебют [7].

Таким образом, БА не объединяется по принципу единого патогенеза, включая в себя различные фенотипы. Гетерогенность данного заболевания подчеркивает, что в патофизиологии БА могут участвовать разнообразные механизмы.

БА формируется в результате совместной работы врожденного и адаптивного Th-2 иммунных ответов [8]. Врожденный иммунный ответ – первая линия защиты организма от патогенов; он быстро реализуется за счет стереотипных структур – рецепторов распознавания паттернов или PRRs (Pattern Recognition Receptors) [7, 9]. Данные рецепторы распознают устойчивые молекулярные паттерны патогенов (PAMPs – Pathogen Associated Molecular Patterns), например, липополисахариды, липотейхоевую кислоту, зимозан грибов, вирусную и бактериальную ДНК или РНК [10]. Сигналы, полученные за счет связывания рецептора и молекулярного паттерна, не только запускают противомикробную защиту, но и активируют адаптивный иммунитет, предоставляя информацию об инфицирующем агенте [11]. В норме в ответ на вирусное или бактериальное инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ [12].

Toll-подобные рецепторы (TLRs – Toll like receptors) – подсемейство PRRs, являются одним из главных элементов системы распознавания, располагаются на клетках врожденной иммунной системы – тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, базофилах, макрофагах, а также на клетках адаптивной системы иммунитета – на Т- и В-лимфоцитах [13, 14]. Также Toll-рецепторы участвуют в связи врожденного и адаптивного иммунных ответов, например, экспрессируясь на антигенпрезентирующих дендритных клетках [11, 13]. Одна клетка может экспрессировать различные типы рецепторов TLRs, что позволяет ей реагировать на разные патогены. Возбуждение TLRs приводит к активации группы генов, специфических факторов транскрипции или протеолитических путей. Благодаря этому запускается синтез противоиных пептидов, провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, острофазовых белков и др.), антигенов HLA-системы, костимулирующих молекул, инициирующих Th-2 иммунный ответ [15]. Известно 13 Toll-подобных рецепторов, 10 из которых обнаружены у человека [13]. Они делятся на две группы:

1) поверхностные – располагающиеся на плазматической мембране клетки (TLR-1, -2, -4, -5, -6, -10), лиганды – компоненты мембран микроорганизмов, белки бактерий и вирусов;

2) эндосомальные – локализованные во внутриклеточных везикулах эндоплазматического ретикулума, перед активацией переходящие в эндолизосомную часть клетки (TLR-3, -7, -8, -9), лиганды – нуклеиновые кислоты инфекционных агентов [7, 9].

На современном этапе TLR-рецепторы рассматриваются не только в контексте их участия в инфекционных процессах, но и с позиции их вовлеченности в патогенез хронических воспалительных заболеваний, в частности, БА [16]. Помимо распознавания чужеродных структур, Toll-подобные рецепторы осуществляют распознавание молекул, которые высвобождаются при повреждении собственных клеток (DAMPs – Danger Associated Molecular Patterns) [17]. Примерами таких молекул являются белки теплового шока, мочевая кислота, белок группы высокой мобильности, фибриноген, АТФ. DAMPs – это эндогенные лиганды; результатом их взаимодействия с Toll-рецепторами является адекватная реакция иммунной системы на сигналы опасности [18]. Так, из организма своевременно выводятся модифицированные эндогенные молекулы и поддерживается антигенный гомеостаз [19]. При чрезмерной активации TLRs эндогенными лигандами может наблюдаться гиперактивная воспалительная реакция и, как результат, повреждение клеток и тканей, а это является патогенетическим механизмом различных заболеваний, в том числе БА [7]. Так как в основе БА лежит, в том числе, нарушение распознавания антигенных молекул, исследование роли Toll-рецепторов, генов, которые регулируют действие этих рецепторов, в патогенезе БА сейчас привлекает внимание исследователей [2, 4].

БА – многофакторное заболевание, возникающее как результат взаимодействия генетических и, кроме прочих, экологических факторов [20]. За последнее время произошли изменения факторов внешней среды, а именно, снижение заболеваемости за счет программ вакцинации, «очищение» продуктов питания, широкое использование антибактериальных лекарственных средств, и поменялось питание – в рационе стали преобладать насыщенные жиры, а потребление ненасыщенных, наоборот, уменьшилось [21]. Предполагается, что в результате вышеперечисленного произошли изменения совокупного генотипа населения, что, в свою очередь, проявляется «недоразвитием» иммунорегуляторных механизмов, нарушением работы адаптивной иммунной системы, преобладанием Th-2 иммунного ответа [2, 22]. Как следствие, у генетически предрасположенных лиц развиваются атопия, аллергические заболевания, в том числе БА, что является одним из объяснений увеличения количества случаев БА за последние десятилетия [23].

Высказываются предположения, что повышенный Th-2 ответ связан со снижением Th-1 реакций, а это является следствием влияния окружающей среды [24]. В основе данного явления лежит специфическая активация TLRs во время инфекции, что в дальнейшем может оказывать противоаллергическое действие [25]. Это является основой для т. н. гигиенической гипотезы, согласно которой недостаточное воздействие инфекционных агентов в детском возрасте может в дальнейшем повысить вероятность развития БА и других хронических воспалительных заболеваний [22, 26]. Подтверждение этому заключается в том, что у детей, выросших в сельской местности, на фермах, реже развивается БА (во взрослом возрасте, в том числе) [25]. Так как в такой местности наблюдается повышенное содержание аллергенов, эндотоксинов (липополисахаридов бактерий), вирусов, воздействие которых вызывают Th-1 иммунный ответ, сдвиг иммунных реакций происходит в его сторону, а Th-2 ответ подавляется [27]. То же наблюдается при воздействии патогенов в пренатальном периоде. Пребывание в подобной окружающей среде беременной женщины снижает вероятность развития БА у ребенка [28]. Также есть исследования, демонстрирующие, что паразитарная инвазия уменьшает вероятность развития аллергической БА за счет снижения уровня интерлейкина-13 при воздействии аллергена (вероятно, это не единственный механизм). Интерлейкин-13 является медиатором Th-2 ответа, но реакция организма наблюдается та же, что и при воздействии бактериальных, вирусных агентов; это можно объяснить подавлением иммунных реакций 2 типа гельминтами, их иммуномодулирующим действием [29, 30]. Однако респираторные вирусные инфекции и у детей, и у взрослых считаются фактором риска развития БА, а при наличии БА они являются самым частым триггером обострения несмотря на то, что в ответ на инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ, следовательно, не каждая инфекция защищает от развития и прогрессирования БА [31, 32]. Появляются все больше данных о том, что неадекватная стимуляция Toll-подобных рецепторов играет определенную роль в генерации чрезмерного иммунного ответа 2 типа [22]. Аллергены также являются молекулами, стимулирующими TLRs, то есть Toll-рецепторы играют непосредственную роль в формировании и обострении БА [25, 33].

Заключение. С одной стороны, Toll-рецепторы, являясь одними из главных звеньев системы

распознавания патогенов, запускают иммунный ответ на инфекционные агенты. Из-за нарушения стимуляции рецепторов формируется чрезмерный иммунный ответ, что является патогенетическим вариантом развития БА. С другой стороны, Toll-рецепторы выполняют и защитную функцию, регулируя активность ответа иммунной системы, снижая воспаление, поддерживая баланс между Th-1 и Th-2 ответами.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Минеева А.А. – 40% (сбор данных научной литературы, анализ информации, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Макарова Л.В. – 40% (анализ информации, научное редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Антонов О.В. – 20% (анализ информации, научное и техническое редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.21. Педиатрия.

3.3.3. Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2023 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.ginasthma.org/reports>.
2. Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Некоторые ассоциации полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и их клинико-патогенетические проявления при бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2020. 22 (5). 915-924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049.
3. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы. Пульмонология. 2017. 5. 607-613. DOI 10.18093/086901892017275607613.
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. Front. Immunol. 2020. 11. 761. DOI 10.3389/fimmu.2020.00761.
5. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022. 10 (1). 1-18. DOI 10.1016/j.jaip.2021.10.001.
6. Zakeri A, Yazdi F.G. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease. Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj. 2017. 1861 (1). 3270-3277. DOI 10.1016/j.bbagen.2016.08.009.
7. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. Пульмонология. 2021. 31 (3). 348-354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354.
8. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. Eur. J. Pharmacol. 2017. 808. 21-27. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
9. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. Eur. J. Immunol. 2018. 48 (11). 1838-1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
10. Yang Y., Li H., Fotopoulou C. et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: Advances and challenges. Front. Immunol. 2022. 13. 1049340. DOI 10.3389/fimmu.2022.1049340.
11. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. Front. Immunol. 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774.

12. Kirtland M.E., Tsitoura D.C., Durham S.R., Shamji M.H. Toll-Like Receptor Agonists as Adjuvants for Allergen Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020. 11. 599083. DOI 10.3389/fimmu.2020.599083.
13. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций. *Медицинская иммунология.* 2019. 21 (3). 397-406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406.
14. Байке Е.Е., Богодухова Е.С. Роль генетического полиморфизма TOLL-подобных рецепторов в развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018. 2. 1-6.
15. Owen A.M., Luan L., Burelbach K.R. et al. MyD88-dependent signaling drives toll-like receptor-induced trained immunity in macrophages. *Front. Immunol.* 2022. 13. 1044661. DOI 10.2289/fimmu.2022.1044662.
16. Ignacio B.J., Albin T.J., Esser-Kahn A.P. et al. Toll-like Receptor Agonist Conjugation: A Chemical Perspective. *Bioconjugate Chemistry.* 2018. 29 (3). 587-603. DOI 10.1021/acs.bioconjchem.7b00808.
17. Aluri J., Cooper M.A., Schuettpelz L.G. Toll-Like Receptor Signaling in the Establishment and Function of the Immune System. *Cells.* 2021. 10 (6). 1374. DOI 10.3390/cells10061374.
18. Muraio A., Aziz M., Wang H. et al. Release mechanisms of major DAMPs. *Apoptosis.* 2021. 26. 152-162. DOI 10.1007/s10495-021-01663-3.
19. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G. et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2023. 23. 159-173. DOI 10.1038/s41577-022-00760-x.
20. Кытикова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН.* 2022. 77 (2). 131-142. DOI 10.15690/vramn1608.
21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017. 18 (10). 1076-1083. DOI 10.1038/ni.3829.
22. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14-20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
23. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021. 184 (6). 1469-1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
24. Белоглазов В.А., Лугачев Б.И. Молекулярные механизмы роли Толл-подобных рецепторов 4-го типа и убиквитин-модифицирующего фермента A 20 в патогенезе бронхиальной астмы. *Иммунология.* 2019. 40 (1). 62-67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007.
25. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
26. Villeneuve C., Kou H.H., Eckermann H. et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* 2018. 20 (3). 147-155. DOI 10.1016/j.micinf.2017.11.001.
27. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017. 214 (10). 3015-3035. DOI 10.1084/jem.20162069.
28. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018. 18 (11). 61. DOI 10.1007/s11882-018-0815-5.
29. Conde E., Bertrand R., Balbino B. et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice. *Nat Commun.* 2021. 2574. DOI 10.1038/s41467-021-22834-5.
30. Terhune T.D., Deth R.C. Aluminum Adjuvant-Containing Vaccines in the Context of the Hygiene Hypothesis: A Risk Factor for Eosinophilia and Allergy in a Genetically Susceptible Subpopulation? *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018. 15 (5). 901. DOI 10.3390/ijerph15050901.
31. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2017. 19 (4). 431-440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440.

32. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В. и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2019. 21 (1). 99-106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106.
33. Марковский А.В. Роль некоторых Толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 3. 120-126.

References:

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Aupdate 2023 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.ginasthma.org/reports>.
2. Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I., Suprun S.V., Lebedko O.A. Some associations of polymorphisms of Toll-like receptor genes and their clinical and pathogenetic manifestations in bronchial asthma in children. Medical immunology. 2020. 22 (5). 915-924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049. in Russian.
3. Himalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association of polymorphic variants of Toll-like receptors TLR1 and TLR6 with the development of bronchial asthma. Pulmonology. 2017. 5. 607-613. DOI 10.18093/086901892017275607613. in Russian.
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. Front. Immunol. 2020. 11. 761. DOI 10.3389/fimmu.2020.00761.
5. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022. 10 (1). 1-18. DOI 10.1016/j.jaip.2021.10.001.
6. Zakeri A, Yazdi F.G. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease. Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj. 2017. 1861 (1). 3270-3277. DOI 10.1016/j.bbagen.2016.08.009.
7. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in the pathophysiology of bronchial asthma. Pulmonology. 2021. 31 (3). 348-354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354. in Russian.
8. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. Eur. J. Pharmacol. 2017. 808. 21-27. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
9. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. Eur. J. Immunol. 2018. 48 (11). 1838-1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
10. Yang Y., Li H., Fotopoulou C. et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: Advances and challenges. Front. Immunol. 2022. 13. 1049340. DOI 10.3389/fimmu.2022.1049340.
11. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. Front. Immunol. 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774.
12. Kirtland M.E., Tsitoura D.C., Durham S.R., Shamji M.H. Toll-Like Receptor Agonists as Adjuvants for Allergen Immunotherapy. Front. Immunol. 2020. 11. 599083. DOI 10.3389/fimmu.2020.599083.
13. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Prospects for the use of agonists and antagonists of Toll-like receptors for the prevention and treatment of viral infections. Medical immunology. 2019. 21 (3). 397-406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406. in Russian.
14. Baike E.E., Bogodukhova E.S. The role of genetic polyformism of TOLL-like receptors in the development of tuberculosis in patients with HIV infection. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2018. 2. 1-6. in Russian.
15. Owen A.M., Luan L., Burelbach K.R. et al. MyD88-dependent signaling drives toll-like receptor-induced trained immunity in macrophages. Front. Immunol. 2022. 13. 1044661. DOI 10.2289/fimmu.2022.1044662.
16. Ignacio B.J., Albin T.J., Esser-Kahn A.P. et al. Toll-like Receptor Agonist Conjugation: A Chemical Perspective. Bioconjugate Chemistry. 2018. 29 (3). 587-603. DOI 10.1021/acs.bioconjchem.7b00808.
17. Aluri J., Cooper M.A., Schuettpelz L.G. Toll-Like Receptor Signaling in the Establishment and Function of the Immune System. Cells. 2021. 10 (6). 1374. DOI 10.3390/cells10061374.
18. Murao A., Aziz M., Wang H. et al. Release mechanisms of major DAMPs. Apoptosis. 2021. 26. 152-162. DOI 10.1007/s10495-021-01663-3.

19. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G. et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2023. 23. 159-173. DOI 10.1038/s41577-022-00760-x.
20. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Short-chain free fatty acids and their receptors in the microbiotic concept of bronchial asthma development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022. 77 (2). 131-142. DOI 10.15690/vramn1608. in Russian.
21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017.18 (10). 1076-1083. DOI 10.1038/ni.3829.
22. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14-20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
23. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021. 184 (6). 1469-1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
24. Beloglazov V.A., Lugachev B.I. Molecular mechanisms of the role of Toll-like type 4 receptors and ubiquitin-modifying enzyme A 20 in the pathogenesis of bronchial asthma. *Immunology.* 2019. 40 (1). 62-67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007. in Russian.
25. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
26. Villeneuve C., Kou H.H., Eckermann H. et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* 2018. 20 (3). 147-155. DOI 10.1016/j.micinf.2017.11.001.
27. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017. 214 (10). 3015-3035. DOI 10.1084/jem.20162069.
28. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018. 18 (11). 61. DOI 10.1007/s11882-018-0815-5.
29. Conde E., Bertrand R., Balbino B. et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice. *Nat Commun.* 2021. 2574. DOI 10.1038/s41467-021-22834-5.
30. Terhune T.D., Deth R.C. Aluminum Adjuvant-Containing Vaccines in the Context of the Hygiene Hypothesis: A Risk Factor for Eosinophilia and Allergy in a Genetically Susceptible Subpopulation? *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018. 15 (5). 901. DOI 10.3390/ijerph15050901.
31. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V. et al. Features of the expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with bronchial asthma. *Medical immunology.* 2017. 19 (4). 431-440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440. in Russian.
32. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Ordin G.V. et al. Changes in indicators of innate immunity in severe bronchial asthma in children. *Medical immunology.* 2019. 21 (1). 99-106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106. in Russian.
33. Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2018. 3. 120-126. in Russian.

Михно В.А., Богомолова И.К.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ С1-ИНГИБИТОРА

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

Резюме. Наследственный ангионевротический отек относится к жизнеугрожающим, орфанным заболеваниям и характеризуется рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации. Он связан с дефицитом или снижением функции С1-ингибитора или не зависит от него. Нарушения в генах *SERPING1*, *FXII*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* и *HS3ST6* приводят к формированию наследственного ангионевротического отека. Некоторые из этих генов участвуют в метаболизме брадикинина, другие влияют на проницаемость эндотелия. В общей сложности нами выявлено 1 078 статей, 40 из которых включены в обзор. Обзор подчеркивает важность дальнейшего исследования молекулярных особенностей данного заболевания и методов лечения.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, рецидивирующий отек, брадикинин, С1-ингибитор, система комплемента

Mikhno V.A., Bogomolova I.K.

HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH NORMAL LEVELS OF C1-INHIBITOR

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

Abstract. Hereditary angioedema refers to life-threatening, orphan diseases and is characterized by recurrent edema in deep dermis of various localization. It is associated with a deficiency or decrease in C1-inhibitor function or does not depend on it. Genetic variants in the *SERPING1*, *FXII*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, and *HS3ST6* genes lead to hereditary angioedema. Some of these genes are involved in the metabolism of bradykinin, others influence the permeability of the endothelium. In total, we identified 1078 articles, 40 of which are included in the review. This review emphasizes the importance of further research of the molecular features of these diseases and, treatment.

Key words: hereditary angioedema, recurrent edema, bradykinin, C1-inhibitor, complement system

Ангионевротический отек – локализованная повышенная проницаемость кровеносных сосудов, приводящая к отеку дермы, подкожной клетчатки, слизистых оболочек и подслизистых тканей. К основным биологически активным веществам, вызывающим ангионевротический отек, относят гистамин и брадикинин [1].

Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой очень редкое, жизнеугрожающее, генетическое заболевание, тип наследования аутосомно-доминантный. Для НАО характерно возникновение рецидивирующих отеков дермы, подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек, подслизистого слоя, при этом локализация и длительность отеков значительно варьируют (отёк может длиться несколько часов или несколько дней). Заболевание относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе ведущее значение имеет патология системы комплемента [2].

В зависимости от причины различают следующие виды НАО:

1. НАО, обусловленный дефицитом С1-ингибитора (С1-INH).
2. НАО, возникающий вследствие нарушения функции С1-INH.
3. НАО отек с нормальным уровнем С1-INH, включает в себя НАО, развивающийся из-за мутации в факторе свертываемости крови XII (НАО-FXII); НАО, вызванный мутацией в гене ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1); НАО, индуцируемый мутацией плазминогена (НАО-PLG); НАО, связанный с патологией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (НАО-иАПФ), мутации кининогена 1 (KNG1), миоферлина (MYOF), гепарансульфата глюкозамина 3-О-сульфотрансферазы 6 (HS3OST6);

НАО с неустановленной причиной (генетические нарушения не выявлены, НАО-UNK) [2, 3, 4].

НАО необходимо дифференцировать с ангионевротическим отеком, обусловленным приобретенным дефицитом C1-INH [1, 3, 5, 6, 7].

НАО относится к брадикинин-опосредованным отекам. Воздействие триггера, чаще всего механическое воздействие, приводит к активации XII фактора свертывания крови (FXII активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями). Активный XII фактор свертываемости крови преобразует прекалликреин в активный калликреин плазмы. Активный калликреин расщепляет высокомолекулярный кининоген с высвобождением небольшого, короткоживущего вазоактивного пептида брадикинина. C1-INH тормозит действие активного XII фактора свертывания крови и активацию калликреина плазмы. Снижение содержания или активности C1-INH приводит к нарушению равновесия брадикининообразующих ферментов и повышенному образованию брадикинина [8]. Брадикинин, активируя рецепторы брадикинина B2, вызывает расширение сосудов, а стимулирующее влияние брадикинина на синтез оксида азота и простаглицлина, способствуя повышению проницаемости сосудистой стенки и пропотеванию плазмы во внеклеточное пространство, приводит к образованию отека [3, 8, 9, 10].

Клинически НАО проявляется рецидивирующими отеками, в том числе и верхних дыхательных путей с явлениями острой дыхательной недостаточности, рецидивирующими болями в животе, возможно развитие продромального симптома в виде маргинальной эритемы. Возникновение приступа часто непредсказуемо, тем не менее, в качестве провоцирующих факторов отмечены стресс, травма, инвазивные процедуры, инфекционные заболевания, употребление наркотических средств, переутомление, физическая активность, приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или дипептидилпептидазы IV, повышенные уровни экзогенного эстрогена вследствие приема оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии или эндогенного эстрогена во время беременности или менструального цикла [10, 11]. Для НАО характерно медленное, в течение 12-36 часов формирование бледных, не зудящих, плотных отеков, при надавливании на которые не остается ямки. Отек может быть асимметричным, в виде отека одной руки, ступни, глаза, стенки кишечника и т. д. [3, 12, 13]. Во время приступа отсутствует адекватный ответ на антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды и адреналин, а саморазрешение процесса происходит в течение 2–5 суток [3, 14]. Выраженность симптомов НАО колеблется от бессимптомных случаев до еженедельных тяжелых и угрожающих жизни приступов [3, 15]. Возраст манифестации заболевания зависит от патогенетического варианта НАО. При дефиците или снижении функции C1-ингибитора первые симптомы возникают в возрасте 4-11 лет у большинства пациентов [3, 16], тогда как для НАО, не зависящего от C1-ингибитора, характерно появление симптомов в возрасте 20-30 лет [3, 17].

Для диагностики НАО необходимо определение уровня и функциональной активности C1-INH, содержания C4 компонента системы комплемента. У большинства пациентов с НАО регистрируется снижение концентрации и/или функциональной активности C1-INH. Возможны случаи снижения активности C1-INH на фоне нормального или даже повышенного уровня C1-ингибитора. При абсолютном или относительном дефиците C1-INH наблюдается снижение содержания C4 компонента комплемента.

НАО, зависящий от C1-ингибитора, составляет около 99% случаев всех НАО, распространенность его в мире колеблется от 1:10 000 до 1:50 000, не зависит от расы и пола [1, 3, 18]. НАО без дефицита C1-INH встречается примерно в 1% случаев от всех НАО, встречается реже чем 1:100 000, распространенность точно неизвестна [3, 5]. Например, есть данные по распространенности НАО-FXII в Германии, которая составляет 1:400 000 [17]. В литературе упоминаются 452 пациента из 186 семей с НАО-FXII, 146 пациентов из 33 семей с НАО-PLG, четыре пациента из одной семьи с НАО-ANGPT1, шесть пациентов из одной семьи с мутацией в гене KNG1, три пациента из одной семьи с мутацией MYOF, четыре пациента из одной семьи с мутацией в гене HS3OST6 [3, 5]. У женщин НАО без дефицита C1-INH встречается чаще, чем у мужчин (1:3 – 1:13). НАО без дефицита C1-INH характеризуется более легким течением, случаи асфиксии описаны у 5 пациентов из 615 [17, 19].

Наиболее изученным подтипом НАО, не зависящим от C1-INH, является НАО-FXII, имеющий

аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Описано 4 генетических мутации, расположенные в 9-м экзоне гена FXII: с.983C>A//G, р.Thr309Lys//Arg, делеция 72 нуклеотидов (с.971_1018+24del72), дупликация 18 нуклеотидов (с.892_909dup) [3]. Мутации с.983C>A//G и р.Thr309Lys//Arg приводят к повышению чувствительности XII фактора свертываемости крови к активации плазмином и аутоактивации профермента FXII, что способствует гиперпродукции брадикинина кининкаликреиновой системой. Пациенты с гомозиготным генотипом миссенс мутации гена XII фактора свертываемости крови с.983C>A (р.Tr328Lys) имеют более тяжелые клинические проявления заболевания [17, 20]. Развитие ангионевротического отека провоцирует повышение уровня эстрогенов (прием оральных контрацептивов, беременность, заместительная гормональная терапия), прием ингибиторов анитензинпревращающего фермента. [17, 21, 22]. Отличительной особенностью НАО-FXII является отсутствие маргинальной эритемы как продромального симптома [10, 13]. Клинически НАО-FXII проявляется плотными отеками с преимущественным расположением на лице или только на губах, языке, но возможна локализация на конечностях, в области гениталий, шеи, ушей. При НАО-FXII возможно формирование кровоизлияния в области отека через 1-2 дня после возникновения самого отека [17].

Плазминоген – профермент, из которого образуется белок плазмин [23]. Немецкие исследователи выявили мутацию плазминогена с.988A>G, ведущую к замене аминокислоты Lys на аминокислоту Glu в 330-м положении по белку (р.К330E), что приводит к увеличению функциональной активности плазминогена [24] и повышению высвобождения брадикинина путем прямого расщепления высокомолекулярного кининогена. Таким образом, образование брадикинина происходит в обход системы FXII / калликреин [6]. К особенностям клинической картины НАО-PLG относится более частое развитие изолированного отека языка. У пациентов с НАО-PLG отмечено повышение уровня D-димера (продукта распада фибрина) до значительных цифр во время приступов и в меньшей степени в бессимптомный период [25]. Konrad Bork с коллегами установили слабое влияние эстрогенов на возникновение приступов при НАО-PLG по сравнению с НАО-FXII. Отмечено, что только у 6 (14%) из 43 женщин с НАО-PLG прием оральных контрацептивов провоцировал развитие клинической картины НАО, тогда как во время беременности симптомов не отмечалось. Прием антифибринолитиков пациентами с НАО-PLG способствовал уменьшению приступов отеков [26, 27].

В 2018 году открыта мутация в гене ангиопоэтина-1 в экзоне 2 (с.807G>T, р.Ala119Ser [A119S]), которая приводит к нарушению стимуляции фактор роста эндотелия сосудов на эндотелиальные клетки, что вызывает повышение проницаемости кровеносных сосудов [28, 29]. Мутация имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Клиническая картина не отличается от НАО-FXII и НАО-PLG. В большинстве случаев отек развивался без воздействия триггерных факторов, редко провоцирующим фактором выступало механическое воздействие (травма, длительное давление) [17].

В 2019 году выявлена мутация в гене кининогена 1 в экзоне 10 с.1136 T>A, р.M379K [Met379Lys]) [30]. Данная мутация приводит к образованию аберрантного брадикинина, который является функционально активным и обладает увеличенным периодом полураспада. Следовательно, у пациентов с НАО-KNG1, наблюдается повышенная активность брадикинина [31]. Клиническая картина и возраст манифестации заболевания (в среднем 35 лет) не отличаются от описанных выше. К провоцирующим факторам относят оральные контрацептивы, беременность и механическое воздействие.

Установленная в 2020 г. мутация в 7-м экзоне гена MYOF (с. 651 G>T, р.Arg217Ser) обеспечивает нарушение продукции белка миоферлина, который участвует в передаче сигнала фактора роста эндотелия сосудов, в результате повышается проницаемость сосудов [32].

В 2021 г. определена мутация в 2-м экзоне гена HS3OST6 (с. 430 A>T, р. Thr144Ser), что приводит к нарушению синтеза гепарансульфата и повышению проницаемости сосудов [5].

Лечение НАО включает в себя купирование приступов и их профилактику. У пациентов с недостаточностью C1-INH используют концентрат C1-INH или рекомбинантный C1-INH (руконест), ингибитор калликреина (экаллантин) или ингибитор рецепторов B2 к брадикинину (икатибант) [1, 21, 33]. Для долгосрочной профилактики применяют аттенуированные андрогены, концентрат или рекомбинантный C1-INH [34], подкожное введение моноклональных антител к калликреину

(ланаделумаб) [9, 34, 35, 36]. Craig T. с коллегами показали эффективность моноклональных антител типа IgG4 к FXIIa (гарадацимаб) в профилактике обострений у больных с дефицитом C1-INH [36].

Для лечения НАО с нормальным уровнем C1-INH не одобрено специальных методов лечения, современные терапевтические тактики включают принципы лечения, эффективно используемые у пациентов с НАО, зависимым от C1-ингибитора [17]. Пациентам НАО исключают прием эстрогенсодержащих препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Для купирования приступов используют блокаторы брадикининовых V2-рецепторов (икатибант) [17]. В исследованиях Veronez C.L. с соавторами и Vova M. описано снижение продолжительности и интенсивности приступов у женщин с НАО-FXII, принимавших икатибант [37, 38]. У пациентов, использовавших внутривенный C1-ингибитор с профилактической целью перед хирургическими, стоматологическими вмешательствами, родами, фиброгастродуоденоскопией развития приступа не отмечалось [37]. У пациентов НАО с нормальным уровнем C1-INH возможно применение Ланаделумаба – моноклонального антитела IgG1, полученного из рекомбинантных клеток яичников китайского хомяка. Препарат связывает калликреин плазмы с высокой аффинностью и селективностью [8].

Таким образом, по данным литературы отмечено неравномерное распределение различных типов НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора в разных странах, при этом распространенность в России неизвестна [17, 39, 40]. Вероятно, это связано с трудностью диагностики, обусловленной менее тяжелым течением и саморазрешением обострения через 2–5 дней, что может маскировать отсутствие ответа на антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды, недоступностью молекулярно-генетического исследования вследствие воздействия различных социально-экономических факторов. Необходимо продолжение изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора для разработки эффективной и доступной диагностики, оптимальной терапии острого приступа и схем профилактического лечения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Михно В.А. – 70% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Богомоллова И.К. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.2.7. Аллергология и иммунология.

Список литературы:

1. Осипова В.В., Осипова Г.Л. Наследственный ангионевротический отек: позиция EAACI (2017 г.). Астма и аллергия. 2018. 2. 17-20.
2. Собко Е.А., Демко И.В., Соловьева И.А. и соавт. Сложный пациент в практике врача: наследственный ангионевротический отек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. 5 (1). 50-53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.
3. Гурьянова И.Е. Врожденный ангионевротический отек: молекулярные основы формирования, механизмы развития, особенности клинических проявлений, патогенетическая терапия. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2021. 10 (4). 502-516. DOI 10.34883/PI.2021.10.4.011.
4. Caccia S., Suffritti C., Carzaniga T. et al. Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. Sci Rep. 2018 Jan. 8 (1). 977. doi: 10.1038/s41598-017-16667-w.
5. Bork K., Wulff K., Möhl B.S. et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. J Allergy Clin Immunol. 2021. Oct. 148 (4). 1041-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.

6. Hintze S., Möhl B.S., Beyerl J. et al. Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Front Physiol.* 2023. Jan. 13. 1090732. DOI: 10.3389/fphys.2022.1090732.
7. Ren Z., Zhao S., Li T., Wedner H.J., Atkinson J.P. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2023. 151(4). 1040-1049. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.027.
8. Petkova E., Yordanova V., Staevska M., Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf.* 2022 Dec. 14. 195-210. DOI: 10.2147/DHPS.S345443.
9. Marceau F., Bachelard H., Bouthillier J. et al. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol.* 2020 Feb. 82. 106305. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
10. Petersen R.S., Fijen L.M., Levi M., Cohn D.M. Hereditary Angioedema: The Clinical Picture of Excessive Contact Activation. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov 23. DOI: 10.1055/s-0042-1758820.
11. Varandas C., Esteves Caldeira L., Silva S.L. et al. Hereditary angioedema: 24 years of experience in a Portuguese Reference Center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Dec 14. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.278.
12. Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A. et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015. May. 277 (5). 585-93. DOI: 10.1111/joim.12304.
13. Leibovich-Nassi I., Reshef A., Somech R., Golander H. Prodromes as predictors of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2022 Apr. 77 (4). 1309-1312. DOI: 10.1111/all.15215.
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May. 69 (5). 602-616. DOI: 10.1111/all.12380.
15. Ferrara A.L., Bova M., Petraroli A. et al. Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int Immunopharmacol.* 2020 Jan. 78. 106079. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106079.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy.* 2018 Oct. 8. 42. DOI: 10.1186/s13601-018-0229-4.
17. Bork K., Machnig T., Wulff K. et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Oct. 15 (1). 289. DOI: 10.1186/s13023-020-01570-x.
18. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug. 61(1). 77-83. DOI: 10.1007/s12016-021-08855-4.
19. Minafra F.G., Gonçalves T.R., Alves T.M., Pinto J.A. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. Feb. 62 (1). 232-239. DOI: 10.1007/s12016-021-08897-8.
20. Clermont A. Identification of novel potent oral Factor XIIa inhibitors that block kallikrein kinin system activation in a preclinical model of angioedema. Conference session presented at: EAACI Hybrid Congress. Prague. 2022. 1–3 July.
21. Kulkarni M., Travers J.B., Rohan C. High Estrogen States in Hereditary Angioedema: a Spectrum. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. Jun. 60 (3). 396-403. DOI: 10.1007/s12016-021-08863-4.
22. Gompel A., Fain O., Boccon-Gibod I., Gobert D., Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jan. 78. 106080. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106080.
23. Joseph K., Tholanikunnel B.G., Bygum A., Ghebrehiwet B., Kaplan A.P. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug. 132 (2). 470-475. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.026.

24. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Mar. 498 (1). 193-198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060.
25. Márkus B., Veszeli N., Temesszentandrás G., Farkas H., Kalabay L. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Mar. 14 (1). 67. DOI: 10.1186/s13023-019-0995-7.
26. Bork K., Wulff K., Witzke G. et al. Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Aug. 11 (8). 2441-2449. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.051.
27. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018. Feb. 73 (2). 442-450. DOI: 10.1111/all.13270.
28. D'Apolito M., Santacroce R., Colia A.L. et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019. May. 49 (5). 626-635. DOI: 10.1111/cea.13349.
29. Singh U., Bernstein J.A. Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022. Oct. 12 (10). e12202. DOI: 10.1002/ctt2.12202.
30. Bork K., Wulff K., Rossmann H. et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019. Dec. 74 (12). 2479-2481. DOI: 10.1111/all.13869.
31. Margaglione M., D'Apolito M., Santacroce R., Maffione A.B. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin Exp Allergy*. 2019. Nov. 49 (11). 1395-1402. DOI: 10.1111/cea.13506.
32. Ariano A., D'Apolito M., Bova M. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Nov. 75 (11). 2989-2992. DOI: 10.1111/all.14454.
33. Fijen L.M., Riedl M.A., Bordone L. et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17. 386 (11). 1026-1033. DOI: 10.1056/NEJMoa2109329.
34. Fijen L.M., Petersen R.S., Meijers J.C.M. et al. The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays: A Post-hoc Analysis. *Thromb Haemost*. 2022 Dec. 122 (12). 2045-2049. DOI: 10.1055/a-1926-2367.
35. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A. et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov. 27. 320 (20). 2108-2121. DOI: 10.1001/jama.2018.16773.
36. Craig T., Magerl M., Levy D.S. et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2022 Mar 5. 399 (10328). 945-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02225-X.
37. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug. 6 (4). 1209-1216. e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.025.
38. Bova M., Suffritti C., Bafunno V. et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020 Jun. 75 (6). 1394-1403. DOI: 10.1111/all.14160.
39. Cao Y., Liu S., Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 22. 15 (1). 257. DOI: 10.1186/s13023-020-01526-1.
40. Jung J.W., Suh D.I., Park H.J. et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. 176 (3-4). 272-279. DOI: 10.1159/000488350.

References:

1. Osipova V.V., Osipova G.L. Hereditary Angioedema: Standpoint EAACI (2017). *Asthma and Allergies*. 2018. 2. 17-20. in Russian.
2. Sobko E.A., Demko I.V., Solovieva I.A. et al. Complex clinical case: hereditary angioedema. *Russian Medical Inquiry*. 2021. 5 (1). 50–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.
3. Guryanova I.E. Congenital Angioedema: Molecular Basis of Formation, Mechanisms of Development, Features of Clinical Manifestations, Pathogenetic Therapy. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2021. 10 (4). 502-516. DOI 10.34883/PI.2021.10.4.011. in Russian.
4. Caccia S., Suffritti C., Carzaniga T. et al. Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. *Sci Rep*. 2018 Jan. 8 (1): 977. doi: 10.1038/s41598-017-16667-w.
5. Bork K., Wulff K., Möhl B.S. et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Oct. 148 (4). 1041-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
6. Hintze S., Möhl B.S., Beyerl J. et al. Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Front Physiol*. 2023. Jan. 13. 1090732. DOI: 10.3389/fphys.2022.1090732.
7. Ren Z., Zhao S., Li T., Wedner H.J., Atkinson J.P. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2023. 151 (4). 1040-1049.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.027.
8. Petkova E., Yordanova V., Staevska M., Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf*. 2022 Dec. 14. 195-210. DOI: 10.2147/DHPS.S345443.
9. Marceau F., Bachelard H., Bouthillier J. et al. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol*. 2020 Feb. 82. 106305. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
10. Petersen R.S., Fijen L.M., Levi M., Cohn D.M. Hereditary Angioedema: The Clinical Picture of Excessive Contact Activation. *Semin Thromb Hemost*. 2022 Nov 23. DOI: 10.1055/s-0042-1758820.
11. Varandas C., Esteves Caldeira L., Silva S.L. et al. Hereditary angioedema: 24 years of experience in a Portuguese Reference Center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Dec 14. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.278.
12. Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A. et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*. 2015. May. 277 (5). 585-93. DOI: 10.1111/joim.12304.
13. Leibovich-Nassi I., Reshef A., Somech R., Golander H. Prodromes as predictors of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2022 Apr. 77 (4). 1309-1312. DOI: 10.1111/all.15215.
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May. 69 (5). 602-616. DOI: 10.1111/all.12380.
15. Ferrara A.L., Bova M., Petraroli A. et al. Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int Immunopharmacol*. 2020 Jan. 78. 106079. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106079.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 2018 Oct. 8. 42. DOI: 10.1186/s13601-018-0229-4.
17. Bork K., Machnig T., Wulff K. et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Oct. 15 (1). 289. DOI: 10.1186/s13023-020-01570-x.
18. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug. 61 (1). 77-83. DOI: 10.1007/s12016-021-08855-4.

19. Minafra F.G., Gonçalves T.R., Alves T.M., Pinto J.A. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022. Feb. 62 (1). 232-239. DOI: 10.1007/s12016-021-08897-8.
20. Clermont A. Identification of novel potent oral Factor XIIa inhibitors that block kallikrein kinin system activation in a preclinical model of angioedema. Conference session presented at: EAACI Hybrid Congress. Prague. 2022. 1–3 July.
21. Kulkarni M., Travers J.B., Rohan C. High Estrogen States in Hereditary Angioedema: a Spectrum. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Jun. 60 (3). 396-403. DOI: 10.1007/s12016-021-08863-4.
22. Gompel A., Fain O., Boccon-Gibod I., Gobert D. Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jan. 78. 106080. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106080.
23. Joseph K., Tholanikunnel B.G., Bygum A., Ghebrehiwet B., Kaplan A.P. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug. 132 (2). 470-475. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.026.
24. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Mar. 498 (1). 193-198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060.
25. Márkus B., Veszeli N., Temesszentandrás G., Farkas H., Kalabay L. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Mar. 14 (1). 67. DOI: 10.1186/s13023-019-0995-7.
26. Bork K., Wulff K., Witzke G. et al. Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Aug. 11 (8). 2441-2449. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.051.
27. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018. Feb. 73 (2). 442-450. DOI: 10.1111/all.13270.
28. D'Apolito M., Santacrose R., Colia A.L. et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019. May. 49 (5). 626-635. DOI: 10.1111/cea.13349.
29. Singh U., Bernstein J.A. Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022. Oct. 12 (10). e12202. DOI: 10.1002/ctt2.12202.
30. Bork K., Wulff K., Rossmann H. et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019. Dec. 74 (12). 2479-2481. DOI: 10.1111/all.13869.
31. Margaglione M., D'Apolito M., Santacrose R., Maffione A.B. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin Exp Allergy*. 2019. Nov. 49 (11). 1395-1402. DOI: 10.1111/cea.13506.
32. Ariano A., D'Apolito M., Bova M. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Nov. 75 (11). 2989-2992. DOI: 10.1111/all.14454.
33. Fijen L.M., Riedl M.A., Bordone L. et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17. 386 (11). 1026-1033. DOI: 10.1056/NEJMoa2109329.
34. Fijen L.M., Petersen R.S., Meijers J.C.M. et al. The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays: A Post-hoc Analysis. *Thromb Haemost*. 2022 Dec. 122 (12). 2045-2049. DOI: 10.1055/a-1926-2367.
35. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A. et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov. 27. 320 (20). 2108-2121. DOI: 10.1001/jama.2018.16773.
36. Craig T., Magerl M., Levy D.S. et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2022 Mar 5. 399 (10328). 945-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02225-X.

37. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug. 6 (4). 1209-1216. e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.025.
38. Bova M., Suffritti C., Bafunno V. et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy.* 2020 Jun. 75 (6). 1394-1403. DOI: 10.1111/all.14160.
39. Cao Y., Liu S., Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 22. 15 (1). 257. DOI: 10.1186/s13023-020-01526-1.
40. Jung J.W., Suh D.I., Park H.J. et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. 176 (3-4). 272-279. DOI: 10.1159/000488350.

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

doi : 10.52485/19986173_2024_1_179

УДК 616.155-053.2-056.7

¹Батаева Е.П., ¹Максимова О.Г., ¹Петрухина И.И., ²Казанцева А.Н., ²Молчанова Т.С.,
²Чеснокова М.А., ²Дюкова Е.И.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»*

МЗ РФ, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

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

Резюме. В статье представлен обзор источников литературы, освещающий вопросы клинической и лабораторной диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. Авторами различных наблюдений неоднократно подчеркивается, что, несмотря на современные внедрения по диагностике и лечению, все же гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз продолжает оставаться жизнеугрожающим заболеванием. Одновременно прогноз и исход во многом определяются своевременностью диагностики и верно выбранной тактикой. Обзор проиллюстрирован клиническим примером фатально закончившегося случая ребенка грудного возраста, диагноз которому был выставлен посмертно по результатам молекулярно-генетического исследования

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дисрегуляция иммунного ответа, гипервоспалительная реакция, лихорадка, панцитопения, гепатоспленомегалия, дети

¹Bataeva E.P., ¹Maksimova O.G., ¹Petrukhina I.I., ²Kazantseva A.N., ²Molchanova T.S.,
²Chesnokova M.A., ²Dyukova E.I.

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHONISTIOCYTOSIS IN PEDIATRIC PRACTICE

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

²*Regional Children's Clinical Hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, Russia, 672027*

Summary. The article presents a review of literature sources highlighting the issues of clinical and laboratory diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. The authors of various observations have repeatedly emphasized hemophagocytic lymphohistiocytosis continues to be a life-threatening disease despite modern implementations in diagnosis and treatment. At the same time, the prognosis and outcome are largely determined by the timeliness of diagnosis and the right tactic. The review is illustrated by a clinical example of a fatally ended case of an infant, he was diagnosed posthumously based on the results of a molecular genetic tests.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, dysregulation of the immune response, hyperinflammatory reaction, fever, pancytopenia, hepatosplenomegaly, children

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – редкое наследственное заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем, с неоднозначным прогнозом, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к гиперсинтезу провоспалительных цитокинов, фагоцитозу клеток периферической крови макрофагами и Т-лимфоцитами, их накоплению в органах-мишенях со всеми закономерными клиническими и лабораторными проявлениями, чаще – системной воспалительной, даже атипичной реакцией организма на внедрение инфекционного агента [1, 2, 3]. Заболевание встречается достаточно редко, и, несмотря на внедрение современных программ терапии, остается крайне тяжелым патологическим состоянием [4, 5].

Первая информация о ГЛГ появилась в 1939 году, когда английские гематологи Ronald Bodley Scott и Alastair Hamish Tearloch Robb-Smith впервые описали 4 случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

у больных с лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, сплено- и гепатомегалией, анемией, лейкопенией, синдромом желтухи. Заболевание было признано как гистиоцитарный медуллярный ретикулез [6], ранее подобное патологическое состояние расценивалось докторами как атипичная форма лимфомы Ходжкина [7].

В 1952 году ученые J.W. Farquhar и A.E. Claireaux описали 2 случая злокачественно протекающих и фатально завершившихся заболеваний у 2 новорожденных близнецов с гипертрофическим синдромом, гепатоспленомегалией, панцитопенией. Морфологически обнаружена гистиоцитарная пролиферация в печени, лимфоузлах, почках [8]. Позже специалисты из различных стран стали периодически делиться как успешным, так и фатальным опытом лечения пациентов с ГЛГ.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, согласно классификации, принятой Обществом по изучению гистиоцитозов в 1997 г., занимает срединное место в системе гистиоцитарных заболеваний между дендроклеточными и злокачественными заболеваниями, подгруппе, развивающейся из клеток макрофагального ряда, куда относятся и болезнь Розаи-Дорфмана (синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией), солитарная гистиоцитома с макрофагальным фенотипом и другие, включая мультицентрические ретикулогистиоцитозы и генерализованные гистиоцитомы с высыпаниями. В свою очередь, ГЛГ подразделяются на первичный, генетически обусловленный, и вторичный гемофагоцитарный синдром.

Первичный ГЛГ является результатом дефекта механизмов клеточной цитотоксичности, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается 1:50 000 случаев новорожденных и 1:1 000 000 детей до 15 лет. Как правило, первичные ГЛГ манифестируют в младенческом возрасте, однако около 30% приходится на более старшие возрастные группы [9]. Вторичные лимфогистиоцитозы могут развиваться на фоне, либо длительно маскироваться под наследственные нарушения обмена веществ (болезнь Гоше, синдром Пирсона, галактоземия и др.), провоцироваться аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, в частности, различными видами лимфом (неходжинские, анапластические крупноклеточные), острыми лейкозами, герминно-клеточными опухолями. Однако чаще всего самыми мощными триггерами выступают различные вирусные агенты. В качестве инфекционных триггеров описаны вирусы семейства герпесвирусов, гриппа H1N1, парагрипп III типа, ВИЧ; бактерии класса *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. и др, грибы родов *Candida albicans*, *Histoplasma* spp., паразиты: *Plasmodium vivax*, *Toxoplasma capsulatum* и др. Описаны также случаи возникновения ГЛГ на фоне брюшного тифа, туберкулеза, риккетсиоза, болезни Лайма. Среди вирусных причин наиболее тяжелую клиническую картину демонстрирует вторичный ГФС на фоне ВЭБ-инфекции, которая способна провоцировать гиперсинтез провоспалительных цитокинов, аналогично интенсивности такового при бактериальном сепсисе, приводящем к полиорганной недостаточности [1, 3, 7, 11].

Как уже было сказано, в основе патогенеза лимфогистиоцитарного гистиоцитоза состоят дефекты клеточной цитотоксичности иммунных клеток (NK и цитотоксических лимфоцитов) и дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что влечет за собой агрессию иммунного ответа: активация Th1-лимфоцитов сопровождается цитокиновым штормом – гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IF- γ , IL-2, IL-12, IL-17), и это вызывает активацию макрофагов, которые осуществляют гиперсинтез моноцитарных провоспалительных цитокинов (FNO- α , IL-1, IL-6), поглощение собственных форменных элементов крови и их предшественников (гемофагоцитоз) и инфильтрацию органов и тканей, в частности лимфатических узлов, костного мозга, печени, мозговых оболочек периваскулярно. Указанные механизмы и определяют клиническую, лабораторную и инструментальную картину заболевания: «цитокиновый шторм» приводит к развитию системной воспалительной реакции и заканчивается фатальной полиорганной недостаточностью [12]. Имея весьма неспецифическую клиническую картину, часто маскируясь под гипертрофические реакции с различными пусковыми механизмами, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, как правило, характеризуется длительной, стойкой к антипиретикам лихорадкой фебрильного или субфебрильного уровня, геморрагическим, лимфопролиферативным, желтушным, отечным синдромами, увеличением и дисфункцией печени, нарушением гармоничной работы звеньев и клеток иммунитета, поражением центральной нервной системы. Из лабораторных критериев в первую очередь выступает панцитопения,

которая может хронологически предшествовать дебюту болезни [2, 12, 13].

Международным обществом по изучению гистиоцитозов разработаны диагностические критерии диагностики ГЛГ: повышение температуры тела выше 38,5 °С не менее 7 суток, спленомегалия с увеличением селезенки более 3 см ниже края реберной дуги, би-, три-, либо панцитопения, гипертриглицеридемия более 2,0 ммоль/л и/или гипофибриногенемия менее 1,5 г/л, гиперферритинемия более 500 мкг/л, гипоактивация натуральных киллеров CD25+ более 2 500 Ед/л, гемафагоцитоз в костном мозге, лимфоузлах, спинномозговой жидкости. Для постановки диагноза достаточно 5 из 8 указанных критериев. В качестве дополнительного, но очень существенного симптома выступает повышение моноклеарных клеток в ликворе, белка и лактатдегидрогеназы (более 1 000 МЕ/л) в сыворотке крови. Известно, что гемафагоцитоз не является обязательным диагностическим критерием болезни, так как патогномоничен и при других системных (онкогематологических) патологиях, и может развиваться на последних этапах, причем не более, чем в 50-60% всех случаев гемафагоцитарного синдрома. Более чувствительным тестом ГЛГ является гиперферритинемия, хотя опять же остаются дискуссионными его пороговые значения [7].

Итак, в диагностическом поиске особенную важность представляют лихорадка, устойчивая к проведению антипиретической и рациональной антибиотикотерапии, гиперактивация иммунной системы, панцитопения и гиперферритинемия, гепатоспленомегалия, дислипидемия, коагулопатия. Решающим является молекулярно-генетическое исследование с идентификацией мутантных генов с целью определения дальнейшей тактики ведения. Так, например, в случае обнаружения полиморфизма в гене UNC13D возможно динамическое наблюдение, а наличие дефекта в PRF1 и RAB27 диктует проведение аллогенной трансплантации стволовых клеток больному ребенку до момента появления первых клинических критериев и т. д. Всего известно четыре причинных гена, мутация в которых позволяет поставить окончательный диагноз: PRF1, UNC13D, STX11, STXBP, причем диагноз правомочен при наличии одного из 5 указанных генов. Доказано, что при поражении гена PRF1: локус 10q22 нарушается олигомеризация перфорины. Встречается чаще всего у детей афроамериканцев Северной Америки, латиноамериканцев. При этом наблюдаются самые высокие показатели ферритина и sCD25, и этот вариант считается наиболее распространенным среди детского населения. Дефектные гены MUNC13D и STX11 в локусах 17q25 и 6q13 соответственно приводят к праймингу и слиянию везикулы с клеточной мембраной, при этом чаще болеют представители светлокочных слоев населения Северной Америки, нередко в патологический процесс вовлекается центральная нервная система, течет он классически, встречаются тромбоцитопатии. Дефект в гене STXBP, локусе 19p13 нарушает мобилизацию везикулы, что ведет к нарушениям желудочно-кишечного тракта: колитам и гипогаммаглобулинемиям от 30 до 70%, также к тромбоцитопатиям [1, 4, 7].

Подходы к дифференциальной диагностике зависят от возраста: до 3 лет заболевание дифференцируют с сепсисом, первичными иммунодефицитными состояниями (синдром Вискотта-Олдрича), лейкозами, лимфопролиферативным синдромом аутоиммунного генеза, гистиоцитозом из клеток Лангерганса. У старших детей параллельно исключают септический процесс, вирусный гепатит, гемабластозы, вирусный энцефалит [7]. Клиницисты неоднократно отмечают, что на практике более сложным является процесс дифференцировки первичного ГЛГ от вторичного ГЛГ, и все же отсутствие явного триггерного фактора, повторные эпизоды заболевания, дебют проявлений в младенческом возрасте, повторные дефекты цитотоксичности, обнаружение в анамнезе кровно-родственных браков, предшествующие случаи смерти, мертворождения в семье указывает на генетическую природу болезни.

Своевременно начатая специфическая терапия первичного ГЛГ позволяет значительно улучшить прогноз и исход заболевания, применяются различные схемы комбинированной иммуносупрессивной и химиотерапии. В исходе вторичного лимфогистиоцитоза имеет значение скорость и рациональность лечения первопричинного фактора, например, на фоне инфекций решающую роль отводят степени эффективности комплексного лечения инфекционного процесса. Целью специфической терапии, вне зависимости от формы ГЛГ, является раннее и эффективное угнетение избыточной воспалительной реакции [7, 13]. Специфическая терапия первичного семейного и ассоциированного с ВЭБ-инфекцией ГФС осуществляется поэтапно: базисная иммуносупрессивная терапия (стероиды, циклоспорин и

др.) плюс обязательная трансплантация стволовых кроветворных клеток в периоде ремиссии) [7, 14]. В случаях ассоциации с другими инфекциями, приобретенными в процессе наблюдения за больным, необходимо использовать этиотропное лечение с учетом возбудителя в сочетании с иммуномодуляторами или иммуносупрессорами, в зависимости от выраженности клинико-лабораторных симптомов. Если заболевание протекает не тяжело, то достаточным является внутривенное применение системных глюкокортикостероидов: метилпреднизолона в режиме пульс-терапии из расчета 10-30 мг/м² или дексаметазона (20-30 мг/м²) в сочетании с использованием поливалентных иммуноглобулинов. Однако ряд авторов подчеркивают необходимость соблюдения особой осторожности при сочетании ГКС с нерационально подобранной АБТ, что может повлечь неблагоприятные последствия [12, 14, 15]. Описаны случаи успешного лечения пациентов, даже без применения агрессивной иммуносупрессии [1].

Результаты литературного поиска показывают определенную разницу в степени выраженности симптомов болезни и исходах в зависимости от генеза ГЛГ, в частности, неоднократно продемонстрировано благоприятное или вполне управляемое течение вторичного ГЛГ, в отличие от первичных форм, также случаи вторичного лимфогистиоцитоза без вероятного триггерного фактора. Среди провокационных агентов, помимо известных, встречаются описания развития заболевания на фоне ранее не указанных, например, перенесенной коронавирусной инфекции [6]. На протяжении многих лет авторы продолжают активно делиться опытом выявления причин, затруднивших своевременную диагностику, среди которых указывается отсутствие неблагоприятного семейного анамнеза (в случае первичных форм заболевания), высокая вероятность пренатального заражения новорожденного цитомегаловирусной инфекцией, приобретение тяжелого инфекционного заболевания по контакту, отсутствие скрининга первичных иммунодефицитных состояний к моменту рождения ребенка и др. [2]. Однако большинство клиницистов все же сходятся во мнении, что основной причиной поздней диагностики является разнообразие и неспецифичность клинических проявлений [1, 3, 4, 6]. Отмечены случаи наблюдения за детьми с данным патологическим состоянием с сопутствующими тяжелыми заболеваниями, например, болезнью Крона [15]. Изучена структура клинических и лабораторных признаков гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза 227 детей в отделении педиатрии Второй дочерней больницы и детской больницы Юин Медицинского университета Вэньчжоу в Китае при помощи ретроспективного анализа историй болезни за 17-летний период в возрасте от 1 дня до 14 лет, по результатам которого ведущими симптомами явились лихорадка (98,7%), гепатомегалия (95,6%) и спленомегалия (92,1%). Выявлены факторы риска неблагоприятного исхода заболевания, так, например, гипоальбуминемия и высокие показатели лактатдегидрогеназы оказались четко сопряжены с летальными исходами. Обнаружены также ряд «защитных» факторов заболевания, способных спрогнозировать сравнительно более благополучный финал, а именно, возраст старше 28 месяцев, нетяжелые анемия и лейкопения увеличивали шансы ребенка на положительную динамику, выживание и дальнейшую качественную жизнь. Опять же, с учетом большего количества смертельных случаев в период с 2001 по 2013 годы, подтвердился факт необходимости ранней диагностики, как залога лучшего результата терапии, поскольку после указанного периода времени диагностические возможности медицины существенно усовершенствовались [2].

В качестве примера приводим выписку из истории болезни девочки А., 5 месяцев, находившейся на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ) г. Читы. Ребенок впервые поступил в отделение раннего возраста краевого стационара в мае 2021 года возрасте 3,5 месяцев с жалобами на длительный кашель с начала мая, усилившийся накануне поступления в стационар. Выставлен диагноз: Острый обструктивный бронхит, ринит. ДН 1 степени. Инфекция мочевых путей, 1 эпизод, без нарушения функции почек. Анемия легкой степени тяжести, микроцитарная, гипохромная. Обратили на себя внимание стабильные патологические изменения в гемограмме в виде лейкопении ($3-4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении ($45-100 \times 10^9/\text{л}$), анемии (Hb — 98 г/л). Получала АБТ (цефурус), ингаляционную терапию бронхолитиками, муколитиками, физиолечение, выписана с улучшением.

С рождения отмечался затянувшийся синдром желтухи, в связи с чем проводилась фототерапия по месту жительства, на фоне которой степень выраженности синдрома значительно уменьшилась. Результаты

обследований на внутриутробные инфекции отрицательные. Ребенок от 1 беременности, протекающей на фоне цервицита на 13 неделе, кандидозного вагинита на 21 и 31 неделях, лечение местное — клотримазолом; с 31 недели – гестационный пиелонефрит. Родители состоят в кровном родстве. Со слов мамы, на сроке гестации 20-21 нед. перенесла коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести. Роды: 1 на сроке 38 недель, при рождении признаки незрелости, масса 2 790 гр, длина 49 см, по шкале Апгар: 9-9 баллов. Выписаны домой на 5 сутки. Период адаптации: на фоне желтухи, умеренно выраженной неврологической симптоматики. Профилактические прививки выполнены в роддоме: БЦЖ, ВГВ. Аллергические реакции в виде сыпи на сироп Нурофен, Цефтриаксон. Известно, что прабабушка ребенка по материнской линии имеет диагноз Лейкемия. Прадедушка по материнской линии болел тяжелым заболеванием крови, диагноз неизвестен. Национальность – татарка, чистокровная.

С апреля 2021 г. находилась на стационарном лечении в Краевой детской инфекционной больнице с диагнозом: Острая респираторно-вирусная инфекция, инфекционный энтерит, средней степени тяжести. Острая аллергическая реакция по типу крапивницы. Получала антибактериальную (АБТ), антигистаминную, противовирусную терапию, выписана с положительной динамикой.

С 04.06.2021 г. вновь в связи со стойкой фебрильной лихорадкой в течение 4 дней, потерей аппетита, для уточнения диагноза, лечения девочка госпитализирована в отделение раннего возраста ГУЗ КДКБ. При поступлении состояние средней степени тяжести за счет синдромов интоксикации, гепатоспленомегалии, недостаточности питания I степени, панцитопении, умеренно выраженной неврологической симптоматики в виде двигательных расстройств и вегето-висцеральной дисфункции как результата перинатального поражения центральной нервной системы. Отмечается умеренное отставание в нервно-психическом развитии: II группа. В лабораторных тестах отмечены гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гипокреатининемия, гипомочевинемия, повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ферритина, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), гипофибриногенемия (1,68 г/л), умеренное повышение АЧТВ до 52 сек., МНО – до 1,45, ПТВ – до 19,80 сек., стеаторея. Получала Бакперазон путем внутривенных болюсных введений в возрастных дозировках и Виферон 150 000 МЕ ректально дважды в сутки курсами.

При исследовании уровней иммуноглобулинов выявлено их снижение до 0,13 г/л (Ig A), 3,4 г/л (IgG), 0,22 г/л (IgM), клеточного звена – снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) до 1002 кл./мл, Т-хелперов (CD3+CD4+) до 416 кл./мл, В-лимфоцитов (CD3-CD19+) до 98 кл./мл, NK(CD3-CD16+CD56+) до 132 кл./мл, повышение активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD19-HLA DR+).

Пункция костного мозга выполнена 17.06.2021г. – умеренно выраженные признаки дизэритропоэза, снижение лейкоэритробластического соотношения до 0,9. Клеток злокачественного новообразования не обнаружено.

Консультирована аллергологом-иммунологом, выставлен диагноз: младенческая гипогаммаглобулинемия (не исключается первичное иммунодефицитное состояние с поражением гуморального и клеточного звеньев иммунитета). С заместительной целью назначены Альбумин 10% 10 мл/кг/сут, Иммуновенин 1г/кг внутривенно капельно. При эхографии вилочковой железы обнаружена гипоплазия тимуса, со стороны других органов при ультразвуковом исследовании – без патологии. Исключена болезнь Гоше.

Осмотрена онкогематологом, выставлен диагноз: Вторичная трехростковая цитопения, рекомендовано исключить внутриутробные и другие инфекции, далее решить вопрос о проведении костномозговой пункции. Также девочка посредством телемедицинских технологий консультирована с аллергологами, иммунологами РДКБ и НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, рекомендована госпитализация в РДКБ с целью дальнейшего обследования и решения вопроса дальнейшей тактики ведения.

В динамике отмечается нарастание спленомегалии до +5 см ниже уровня реберных дуг (при поступлении +3), при контроле гемограммы отмечается отрицательная динамика в виде нарастания анемического синдрома, близкого к тяжелой степени, лейкопении, 16.06 проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы. 14.06.2021 г. и 16.06.2021 г. повторились эпизоды фебрильной лихорадки, спровоцирующие смену АБТ на Меронем 30 мг/кг 3 р/д внутривенно, назначена противогрибковая

терапия с профилактической целью.

При исследовании липидограммы впервые установлена выраженная дислипидемия за счет гипертриглицеридемии и повышение липопротеидов низкой плотности, при контроле показателей гемостаза сохраняются признаки гипокоагуляции.

Из носа выделен *Staphylococcus epidermidis* 10^4 , глотки – *Klebsiella pneumoniae* 10^3 , *Staphylococcus epidermidis* 10^4 , *Streptococcus vestibularis* 10^6 , в кале обнаружена *Klebsiella pneumoniae* 10^5 , нейросонография от 7.06.2021 г. – Умеренное расширение субарахноидального пространства.

Рентгенологически легкие без патологии, выявлена гипоплазия тимуса. Эхо КГ – функционирующее овальное окно шириной 3 мм. При ультразвуковом обследовании обнаружено увеличение селезенки, диффузные изменения и увеличение размеров паренхимы печени, селезенки, наличие умеренного количества жидкости в брюшной полости.

За время нахождения в стационаре ребенок находился на грудном вскармливании, помимо АБТ и иммуномодуляторов получал противогрибковые препараты, пробиотики, витамин D.

Диагноз: Первичный иммунодефицитное состояние неуточненное D84.9.
Сопутствующие: Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии с преимущественным поражением органов кроветворения. Миелодиспластический синдром? Гипоплазия вилочковой железы. Гипогаммаглобулинемия, трехростковая панцитопения. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, ранний восстановительный период. Синдром двигательных расстройств. Натальная травма ШОП. Ротационный подвывих С1. Функционирующие овальное окно и артериальный проток. Легочная гипертензия 0, НК 0.

Со временем в отделении состояние ребенка с отрицательной динамикой – нарастание синдромов интоксикации, в том числе, билирубиновой, панцитопении, неврологической симптоматики, вегетовисцеральной дисфункции, гепатолиенального синдрома. Появился синдром цитолиза. Ребенок в состоянии тяжелой степени тяжести в сопровождении реанимационной бригады транспортирован в отделение РДКБ г. Москва. На 3 сутки состояние ребенка ухудшилось в связи с разрывом селезенки вследствие прогрессирования процесса накопления, проведена спленэктомия.

Смерть наступила на 7 сутки от инфекционно-токсического шока. Направлена на аутопсию с диагнозом: Болезнь накопления неуточненная.

Ретроспективно через 2 месяца после смерти ребенка женщина консультирована генетиком ГУЗ КДКБ, назначено молекулярно-генетическое обследование крови умершего ребенка методом экзомного секвенирования. Получен результат секвенирования, где в результате исследования обнаружена мутация в гене *UNC13D*, в гомозиготном состоянии. Выявленные данные позволили поставить диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. После уточнения диагноза, учитывая возможности пренатальной диагностики, семья запланировала повторное деторождение, и предварительно было проведено генетическое обследование родителей, при котором выявлено носительство у каждого из них мутации в гене *UNC13D*. При наступившей беременности у пациентки проведено молекулярно-генетическое пренатальное обследование плода – выявлено гетерозиготное состояние, что не приводит к формированию заболевания у ребенка. Дополнительно женщина проходила неинвазивный пренатальный тест с целью исключения хромосомной патологии у плода. Хромосомной патологии выявлено не было. В 2023 году в семье родился здоровый доношенный мальчик.

Итак, заболевание и в наши дни продолжает представлять большой интерес и существенные трудности в диагностике для врачей-педиатров, более всего связанные с многообразием клинико-лабораторных симптомов и присутствием четких характерных признаков. Особенно в грудном и раннем возрасте существует, с одной стороны, огромный спектр патологических состояний, имеющих много общего с гемофагоцитарным лимфоцитоцитозом, с другой – немало факторов, способных спровоцировать дебют большого количества болезней с серьезным прогнозом. Все это возможно на фоне физиологического иммунодефицита, неоднократно возникающих кризисов в состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Даже в случае своевременно обнаруженной проблемы и постановки диагноза ГЛГ с последующей верно выбранной тактикой риск летального исхода по-прежнему остается высоким. Следовательно, в дополнении к постоянной настороженности специалистов относительно редких

заболеваний, педантичности в сборе анамнеза и проведения физикального осмотра, не менее важным являются сплошное генетическое консультирование будущих родителей на стадии планирования семьи, а также своевременное молекулярно-генетическое исследование в случае минимальных подозрений на генетическую патологию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого из авторов.

Е.П. Батаева – 35% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Максимова О.Г. – 15% (обзор литературы).

Петрухина И.И. – 10% (обзор литературы).

Казанцева А.Н. – 10% (выписка из истории болезни).

Молчанова Т.С. – 10% (выписка из истории болезни).

Чеснокова М.А. – 10% (предоставление информации о медико-генетическом консультировании и результатах молекулярно-генетического обследования).

Дюкова Е.И. – 10% (предоставление информации о медико-генетическом консультировании и результатах молекулярно-генетического обследования).

Соответствие научной специальности:

Специальность: 3.1.21. Педиатрия.

Список литературы

1. Багдасарян Н.Г., Айвазян В.С., Аветисян Л.А., Мнацаканян Н.Р., Алексанян Л.Т. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в педиатрической практике. Доктор Ру. 2021. 20 (3). 66-69. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-66-69.
2. Ободовская Е.Д. Случай семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у младенца. Тезисы IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» (16–18 февраля 2023 года, г. Санкт-Петербург). 2023. 77.
3. Grom A.A. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: the importance of timely clinical differentiation. J. Pediatr. 2017. 189. 19–21.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025.
4. Байбадилова А.О., Жайлаубаева А.С., Манжуова Л.Н., Абдилова Г.К. Клинические особенности гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. V съезд онкологов и радиологов Казахстана с международным участием 17-18 октября 2019 года в г. Нур-султан. 2019. 77.
5. Карпович Г.С., Шестаков А.Е., Краснова Е.И. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией. РМЖ. Мать и дитя. 2022. 5 (3). 262–269. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269.
6. Абретенёва Д.Д., Головки Е.Д. Течение гемофагоцитарного синдрома у ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции. Российский педиатрический журнал. 2022. 3 (2). 398.
7. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Каплина С.П. и соавт. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Журнал инфектологии. 2019. 11 (3). 136-141. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141.
8. Lucchini G., Marsh R., Gilmour K et al. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2018. 132 (19). 2088-2096. DOI 10.1182/blood-2018-01-827485. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014 Apr 22. 5. 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
9. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014 Apr 22;5:162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.

10. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Удальцов М.А. и соавт. Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. 19 (1). 91-98. doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98.
11. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Любин С.А., Хаертынова А.Х. Гемофагоцитарный синдром у ребенка с сепсисом, вызванным *Serratia proteamaculans*. Журнал инфектологии. 2019. 11 (1). 98-103. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-98-103.
12. Милютина Л.Н., Гринцевич М.Н., Инюшкина Е.В. Вторичный гемофагоцитарный синдром у детей. Инфекционные болезни. 2017. 15 (1). 67–73. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-67-73.
13. Contino A., Trombatore G., Timeus F. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review. Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments. 2018. 2 (1). 35-40.
14. Агьямова Т.А., Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р. и соавт. Случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, ассоциированного с Epstein-Barr virus (ВЭБ) у ребенка. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва. 2020. 5-6.
15. Матрос Е.С., Карицкая А.И. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2023. 20 (1). 63-68. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>.
16. Zhou Y.H., Han X.R., Xia F.Q., Poonit N.D., Liu L. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Jan 1. 44 (1). e217-e222. doi: 10.1097/MPH.0000000000002283.

References:

1. Baghdasaryan N.G., Ayzvazyan V.S., Avetisyan L.A., Mnatsakanyan N.R., Aleksanyan L.T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric practice. Dr. Ru. 2021. 20 (3). 66-69. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-66-69. in Russian.
2. Obodovskaya E.D. A case of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant. Abstracts of the IX All-Russian conference marathon "Perinatal medicine: from pre-pregnancy preparation to healthy motherhood and childhood" and the II Scientific and Practical Conference "Pediatrics of the XXI century: new paradigms in modern realities" (February 16-18, 2023, St. Petersburg). 2023. 77. in Russian.
3. Grom A.A. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: the importance of timely clinical differentiation. J. Pediatr. 2017. 189. 19-21. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025.
4. Baybadilova A.O., Zhailaubaeva A.S., Manzhuova L.N., Abdilova G.K. Clinical features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. The V Congress of Oncologists and Radiologists of Kazakhstan with international participation on October 17-18, 2019 in Nur Sultan. 2019. 77. in Russian.
5. Karpovich G.S., Shestakov A.E., Krasnova E.I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection. breast cancer. Mother and child. 2022. 5 (3). 262–269. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269. in Russian.
6. Abreteneva D.D., Golovko E.D. The course of hemophagocytic syndrome in a child after a coronavirus infection. Russian Pediatric Journal. 2022. 3 (2). 398. in Russian.
7. Efremova N.A., Goryacheva L.G., Kaplina S.P. et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Journal of Infectology. 2019. 11 (3). 136-141. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141. in Russian.
8. Lucchini G., Marsh R., Gilmour K et al. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2018. 132 (19). 2088-2096. DOI 10.1182/blood-2018-01-827485.
9. Al-Hertz Zh, Busfilha A, Casanova J.L. Primary immunodeficiency diseases: an updated classification prepared by the Committee of Experts of the International Union of Immunological Societies on primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014, April 22;5:162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.

10. Pshenisnov K.V., Alexandrovich Yu.S., Udaltsov M.A. and coauthors. Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a young child. *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*. 2022. 19 (1). 91-98. doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98. in Russian.
11. Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Lyubin S.A., Khaertynova A.H. Hemophagocytic syndrome in a child with sepsis caused by *Serratia proteamaculans*. *Journal of Infectology*. 2019. 11 (1). 98-103. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-98-103. in Russian.
12. Milutina L.N., Grintsevich M.N., Inyushkina E.V. Secondary hemophagocytic syndrome in children. *Infectious diseases*. 2017. 15 (1). 67–73. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-67-73. in Russian.
13. Contino A., Trombatore G., Timeus F. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: A review. *Journal of Blood diseases, symptoms and treatment methods*. 2018. 2 (1). 35-40.
14. Aglyamova T.A., Anokhin V.A., Fatkullina G.R. et al. Virus A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus (EBV) the child. *Infectious diseases in the modern world: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Proceedings of the XII annual All-Russian Internet Congress on Innovative Technologies with international participation*. Moscow. 2020. 5-6. in Russian.
15. Matros E.S., Karitskaya A.I. X-linked lymphoproliferative syndrome complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis and Crohn's disease: a clinical case. *Pediatric pharmacology*. 2023. 20 (1). 63-68. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>. in Russian.
16. Zhou Y.H., Han X.R., Xia F.Q., Poonit N.D., Liu L. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Jan 1. 44 (1). e217-e222. doi: 10.1097/MPH.0000000000002283.

doi : 10.52485/19986173_2024_1_188

УДК 616.127-005.8-022.336:616.13-002-053.2

^{1,2}Бусалаева Е.И., ¹Опалинская И.В., ³Жилина А.А., ¹Трофимова А.Н., ¹Хромова Л.Д.**ПОВТОРНЫЕ ИНФАРКТЫ МИОКАРДА, СВЯЗАННЫЕ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015,

г. Чебоксары, Московский проспект, 15;

²Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования
«Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, 428018,

г. Чебоксары, ул. М. Сеспеля, 27;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000,

г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Синдром Кавасаки характеризуется поражением коронарных артерий с образованием аневризм, которые сохраняются и прогрессируют после завершения острой стадии процесса, становясь в последующем причиной гемодинамически значимых стенозов и тромбозов. Представлены данные литературы о коронарной патологии у пациентов с синдромом Кавасаки. Приводится описание клинического случая молодого пациента немонголоидной расы с высокой вероятностью синдрома Кавасаки, перенесенного в детском возрасте. Повторные инфаркты миокарда, множественные аневризмы характерных форм и размеров в коронарных артериях являются подтверждением данного заболевания. При развитии коронарной патологии у лиц молодого возраста при проведении диагностического поиска следует помнить и о синдроме Кавасаки, примером чего служит описываемый клинический случай.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, аневризмы коронарных артерий, инфаркт миокарда, системные васкулиты

^{1,2}Busalaeva E.I., ¹Opalinskaya I.V., ³Zhilina A.A., ¹Trofimova A.N., ¹Khromova L.D.**REPEATED MYOCARDIAL INFARCTIONS ASSOCIATED WITH KAWASAKI SYNDROME**¹Chuvash State University named after I. N. Ulyanov», 15 Moscow avenue, Cheboksary,
Russia, 428015;²Institute of Postgraduate Medical Education, 27 Sespel str., Cheboksary, Russia, 428018;³Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. Kawasaki syndrome is characterized by damage to the coronary arteries with the formation of aneurysms, which persist and progress after the completion of the acute stage of the process and cause hemodynamically significant stenoses and thrombosis. The literature research data on cardiac pathology in patients with Kawasaki syndrome are presented. A clinical case of a young non-mongoloid patient with a high probability of Kawasaki syndrome suffered in childhood is described. Repeated myocardial infarctions, multiple aneurysms of characteristic shapes and sizes in the coronary arteries are confirmation of this disease. With the development of coronary pathology in young people, when conducting a diagnostic search, it is necessary to remember about the Kawasaki syndrome.

Key words: Kawasaki syndrome, coronary artery aneurysms, myocardial infarction, systemic vasculitis

У молодых людей острая коронарная патология может возникнуть по ряду причин, в том числе наркомания, физическое перенапряжение, тромбоцитоз, гиперкоагуляция, нарушение реологии при полицитемии. Не следует забывать о врожденной патологии коронарных артерий, наследственных нарушениях липидного обмена и формировании атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у лиц молодого возраста. Способствовать развитию острой коронарной недостаточности, стенокардии, опасных нарушений ритма сердца, внезапной коронарной смерти у лиц молодого возраста без факторов риска атеросклероза могут и воспалительные поражения коронарных артерий в рамках системных

васкулитов как в острую стадию, так и в более отдаленном периоде заболевания [1].

Болезнь или синдром Кавасаки (СК) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит) с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии [2].

Чаще всего СК развивается у детей грудного и раннего возраста азиатского происхождения. Однако встречаются описания этого заболевания и у лиц немонголоидной расы [3]. Установленная на сегодня заболеваемость в России составляет 6,6 на 100 000 детского населения младше 5 лет [4].

В России СК стал диагностироваться чаще, но не всегда своевременно. По данным Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в период 2004–2012 гг. наблюдались, лечились или были проконсультированы более 130 детей с синдромом Кавасаки. При этом с 2004 г. по 2006 г. диагноз устанавливался лишь в единичных случаях, а с 2009 г. по 2011 г. частота СК составляла около 30 первичных случаев в год [5].

По данным Л.В. Брегель с соавт. (2011 г.), средний уровень заболеваемости в Иркутской области с 2005 г. по 2009 г. составил 2,7 на 100 000 детей в возрасте 0-17 лет и 6,6 – среди детей младше 5 лет. Авторы подчеркивают, что эти цифры, вероятнее всего, ниже, чем реальная распространенность СК [6].

Этиология заболевания остается неизвестной. Предполагают, что существует неидентифицированный возбудитель, действующий как триггер, провоцирующий развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям [7–9].

Диагностика заболевания базируется на выявлении определенных клинических критериях [2], а именно: лихорадка фебрильная продолжительностью минимум 5 дней и наличие 4-х любых из нижеприведённых признаков:

1) изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы, «земляничный»/малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки;

2) изменения кожи кистей, стоп, (в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21 день от начала заболевания;

3) изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы, при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит;

4) увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см;

5) сыпь, чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул или корочек, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю.

Заболевание протекает стадийно. Как бы ни были тяжелы симптомы дебюта СК, острая лихорадочная стадия продолжается 1-2 недели (иногда до 4-5 недель) и сменяется подострой стадией продолжительностью 3–5 недель, а через 6–10 недель от начала болезни наступает выздоровление, исчезают все симптомы.

В настоящее время не существует высокоспецифичного биохимического, генетического или иммунологического маркера СК. Имеет значение совокупность так называемых «воспалительных» изменений в анализах крови, признаков гиперкоагуляции и тромбоцитоза, но все эти изменения не патогномичны [2].

Все авторы, занимающиеся проблемой СК, придерживаются мнения, что СК встречается значительно чаще, чем диагностируется [10].

Известно, что при СК могут поражаться все структуры сердца. Миокардит в остром периоде СК встречается часто, выраженность патологических изменений в миокарде не совпадает со степенью поражения коронарных артерий [10]. В то же время воспалительные изменения перикарда, мио- и эндокарда, клапанного аппарата развиваются сравнительно нечасто (в 1–20% случаев), их

клинические и инструментальные проявления, как правило, нивелируются по окончании острой и подострой стадии болезни: исчезает выпот в полости перикарда, нормализуются размеры полостей сердца, восстанавливаются систолическая и диастолическая функция левого желудочка, исчезает патологическая клапанная регургитация [2,12].

Патологические изменения коронарных артерий являются наиболее характерными для СК. Наиболее часто опасные для жизни последствия СК обусловлены поражением коронарных артерий с образованием аневризм, являющихся своеобразной «визитной карточкой» заболевания. Они могут сохраняться в течение всей жизни [5] и представляют собой «мину замедленного действия». Происходит разрушение эластического каркаса артерий, их ремоделирование, что и является морфологическим субстратом формирования аневризм [1]. В последующем небольшие (до 4 мм), особенно веретенообразные дистальные аневризмы обычно подвергаются обратному развитию и редко осложняются стенозированием и тромбозом. Аневризмы большего размера, особенно в месте их соединения с нормальной артерией, могут прогрессировать в течение нескольких месяцев или лет с развитием коронарных стенозов. В стенке аневризматически измененной артерии рано начинается процесс кальцификации. Прогрессирующие изменения в коронарных артериях спустя месяцы и даже годы после острой стадии СК становятся причиной развития гемодинамически значимых обструктивных изменений (тромбоз, стеноз), возникающих в результате замедления кровотока, формирования эндотелиальной дисфункции. Это значительно повышает риск сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть [1].

У пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий могут возникать аневризмы и периферических артерий, поэтому необходима визуализация других сосудов [13].

В настоящее время остается неясным, почему в некоторых случаях даже при гигантских аневризмах стеноз и тромбоз не развивается в течение десятилетий, а в других случаях тяжелый стеноз коронарных артерий развивается уже в течение первого года после острой стадии болезни или формируется тромботическая окклюзия даже на фоне общепринятой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [12].

Основными долгосрочными рисками для пациентов с СК являются тромбоз внутри аневризм или коронарный стеноз, любой из которых может привести к ишемии миокарда. Пациенты с крупными аневризмами нуждаются в постоянном приеме ацетилсалициловой кислоты или других антитромбоцитарных средств (клопидогрел), при необходимости – антикоагулянтов. При наличии аневризм более 8 мм в диаметре показан комбинированный прием ацетилсалициловой кислоты/клопидогрела с антикоагулянтом.

В настоящее время рекомендуется пожизненное применение бета-адреноблокаторов у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда и сниженной (<40%) фракцией выброса (ФВ). Следует назначать статины из-за потенциального преимущества их противовоспалительного эффекта. Пациентам со стенокардией, вызванной стенотическими поражениями, может потребоваться чрескожное коронарное вмешательство [13].

В качестве иллюстрации представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 45 лет, госпитализирован для медицинской реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда в ноябре 2022 г. На момент поступления жалоб активно не предъявлял.

Со слов пациента, в возрасте 11-12 лет был эпизод повышения температуры до высоких цифр, который длился около полутора недель, сопровождался выраженной слабостью. Лечился стационарно в Тюменской областной клинической больнице. Помнит, что «врачи говорили о васкулите с признаками поражения сердца», однако медицинская документация за тот период отсутствует. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, кардиальных жалоб не предъявлял.

С 23 лет отмечалось периодическое повышение артериального давления (АД), максимально до 210/110 мм рт. ст. Чувствовал себя удовлетворительно, не обследовался, регулярно не лечился, АД не контролировал, периодически принимал капотен. Работал вахтовым методом в северных регионах.

В 35 лет (2013 г.) при проведении ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ) выявлена гипо-акинезия нижней стенки левого желудочка при сохраненной сократительной способности миокарда

левого желудочка, ФВ 62%. Имеющиеся изменения расценены как проявления перенесенного инфаркта миокарда. Назначена терапия: бисопролол, эналаприл, ацетилсалициловая кислота. Для коррекции нарушений липидного обмена (гиперлипидемия II А тип) назначен аторвастатин 20 мг. Чувствовал себя пациент в то время хорошо, препараты регулярно не принимал.

В последующем (2017–2019 гг.) по данным суточного мониторирования ЭКГ, при максимальной частоте сердечных сокращений (ЧСС) 110–115 ударов в минуту ишемических изменений не зарегистрировано, отмечалась частая одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии. С антиаритмической целью был рекомендован прием соталола. Пациент препараты принимал регулярно, чувствовал себя удовлетворительно.

В январе 2018 г. (40 лет) и марте 2019 г. (41 год) у пациента произошли транзиторные ишемические атаки, обе – в бассейне правой мозговой артерии. Проводилась терапия согласно стандарту и клиническим рекомендациям (антигипертензивные средства, дезагреганты, ноотропы, статины). После регресса неврологической симптоматики продолжал прием базисной терапии, АД поддерживал на целевых значениях. Эпизоды повышения АД возникали не чаще 1 раза в квартал, обычно связанные с психо-эмоциональным напряжением.

В конце 2019 г. (42 года) госпитализирован в региональный сосудистый центр с затяжным ангинозным приступом. При коронарографии выявлены множественные аневризмы: в дистальном отделе ствола левой коронарной артерии – аневризматическое расширение до 7,1 мм; фузиформная (веретенообразная) аневризма до 10 мм на протяжении 38,6 мм в устье проксимального отдела передней нисходящей артерии; фузиформная аневризма до 4,5 мм на протяжении 23 мм в дистальном отделе; устьевой стеноз до 55% и фузиформная аневризма до 5,0 мм на протяжении 23,6 мм в устье проксимального отдела первой диагональной ветви. Фузиформная аневризма до 7,7 мм на протяжении 23 мм в устье проксимального отдела огибающей артерии, в дистальном отделе артерия малого диаметра с тандемным стенозом до 60%. Неровность контуров на протяжении ветви тупого края 1, в устье ее проксимального отдела – фузиформная аневризма до 6,7 мм на протяжении 24 мм. Окклюзия от устья правой коронарной артерии (рис. 1).

Тогда же при проведении компьютерной ангиографии сосудов головного мозга в проксимальном отделе правой базилярной артерии обнаружена мешотчатая аневризма с латеральным расположением купола вправо, размерами 5×2 мм и шейкой 5 мм.

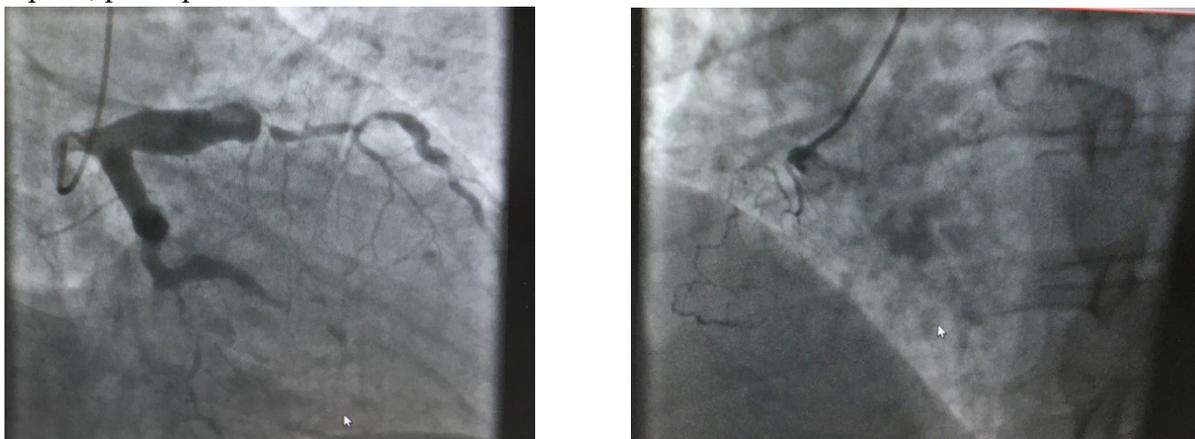


Рис. 1. Коронарография пациента М., 44 лет. Множественные аневризмы коронарных артерий (пояснения в тексте)

С учетом обширного аневризматического поражения коронарных артерий и артерий головного мозга высказано предположение о системном заболевании (системный васкулит?). Подобрана базисная терапия (бисопролол 5 мг, валсартан 160 мг, аторвастатин 40 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг, спиронолактон 25 мг) и рекомендовано дообследование у ревматолога. Пациент в течение последующих 1,5 лет чувствовал себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращался. Назначенную терапию принимал регулярно.

В июле 2021 г. (44 года) развился повторный инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, лечился стационарно в региональном сосудистом центре. От проведения коронароангиографии пациент категорически отказался. При суточном мониторинге ЭКГ при ЧСС 93 удара в минуту выявлялась ишемическая депрессия сегмента ST до 1,5-2 мм. По ЭхоКГ достоверных зон гипокинезии не выявлено, ФВ оставалась сохранной – 60%. На фоне проводимой терапии при выписке при суточном мониторинге ЭКГ ишемических изменений не выявлено.

Постепенно пациент стал отмечать снижение толерантности к физической нагрузке, возникали ангинозные приступы, соответствующие второму, а с течением времени и третьему функциональному классу стенокардии, проявились признаки хронической сердечной недостаточности (слабость, повышенная утомляемость, одышка, периодически – тяжесть в правом подреберье и пастозность стоп). Проводилась терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. В сентябре 2022 г. проведена компьютерная томография (КТ) с контрастированием коронарных артерий, где отмечен выраженный кальциноз, множественные фузиформные, частично тромбированные, аневризмы коронарных артерий.

В октябре 2022 г. проконсультирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Имеющиеся клинико-anamnestические данные позволили с высокой вероятностью предположить болезнь Кавасаки. Проводимая терапия скорректирована – к базисной терапии добавлены валсартан/сакубитрил (юпердио) 25 мг, дапаглифлозин 10 мг. Сохранялись приступы стенокардии напряжения в рамках функционального класса III, явления сердечной недостаточности компенсированы.

4 ноября 2022 г. без видимой причины, в покое появились интенсивные давящие боли за грудиной с иррадиацией в верхние конечности, с нарастающим удушьем, без эффекта от приема нитроглицерина. Через 2 часа с момента появления симптомов самостоятельно обратился в приемный покой Республиканского сосудистого центра. Маркеры некроза миокарда были повышены (тропонин I – 87 нг/л, при норме до 29 нг/л), имелись изменения на ЭКГ (элевация сегмента ST в отведениях II, III, AVF и в дополнительных отведениях S1-S4), что указывало на развитие инфаркта миокарда. По данным коронарографии, осуществленной по экстренным показаниям, выявлены тандемный стеноз до 80% огибающей артерии, стеноз в дистальном отделе первой ветви тупого края до 75% на фоне ранее имеющихся множественных аневризматических изменений коронарных сосудов.

По ЭхоКГ (05.11.2022 г): гипокинезия задних, задне-боковых сегментов левого желудочка на всем протяжении, невыраженный эффект спонтанного контрастирования в полости левого желудочка, ФВ 42%, легочная гипертензия I степени (систолическое давление в легочной артерии 33 мм рт. ст.).

Проводилась терапия инфаркта миокарда в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: тройная антитромботическая терапия (эноксапарин натрия, тикагрелол и ацетилсалициловая кислота), бисопролол, валсартан, аторвастатин, диуретики.

В динамике по ЭхоКГ через 5 дней несколько повысилась ФВ – до 48%, остальные изменения сохранялись.

При ультразвуковой доплерографии периферических артерий отмечены: извитость на всем протяжении и стеноз общей сонной артерии до 45% справа, стеноз общей бедренной артерии до 30% с обеих сторон.

Содержание мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови было значимо повышенным (675 пг/мл), что свидетельствовало о хронической сердечной недостаточности.

Липидный профиль от 11. 2022 г. на фоне приема 40 мг аторвастатина с признаками дислипидемии: общий холестерин 3,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,1 ммоль/л; триглицериды 1,67 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности 0,66 ммоль/л.

У пациента с тяжелой коморбидной патологией (аневризматическая болезнь головного мозга с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, атеросклероз артерий нижних конечностей) оперативное лечение ишемической болезни сердца (реваскуляризация миокарда) сопряжено с крайне высокими периоперационными рисками и должно осуществляться в многопрофильном стационаре.

Проведена телемедицинская видеоконференция с ведущими специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». По их рекомендации проведены дообследования для планирования объема и оценки операбельности пациента на открытом сердце.

По результатам мультиспиральной КТ, помимо выявленной ранее (в 2019 г.) мешотчатой аневризмы в проксимальном отделе правой базилярной артерии, отмечается удлинение, непрямолинейный ход интракраниальных сегментов обеих позвоночных артерий, гипоплазия правой передней мозговой артерии. Признаки умеренно выраженных атрофических изменений коры больших полушарий мозга. Почечные артерии расположены в типичном месте, нормального диаметра, заполняются контрастным веществом без признаков стеноза и аневризматического расширения. Справа – вариант развития в виде двух ветвей одним стволом.

С учетом имеющихся клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных обследований выставлен клинический диагноз.

ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Повторный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST нижней стенки левого желудочка (от 4.11.2022 г.). Постинфарктный кардиосклероз (2019, 2021 г.)

Конкурирующий диагноз: Болезнь Кавасаки с поражением коронарных артерий (без активности). Коронароангиография от 2022 г.: В дистальном отделе ствола левой коронарной артерии – аневризматическое расширение до 7,1 мм; фузиформная аневризма до 10 мм на протяжении 38,6 мм в устье проксимального отдела передней нисходящей артерии; фузиформная аневризма до 4,5 мм на протяжении 23 мм в дистальном отделе; окклюзия устья первой диагональной ветви. Фузиформная аневризма 8 мм на протяжении 23 мм в устье проксимального отдела огибающей артерии, в дистальном отделе стеноз 80%. Неровность контуров на протяжении первой ветви тупого края, в устье ее проксимального отдела – фузиформная аневризма 7 мм на протяжении 24 мм, в дистальном отделе – стеноз. Окклюзия от устья правой коронарной артерии.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, гипертрофия левого желудочка, ХБП 2 стадия (СКФ 76 мл/мин), риск 4 (очень высокий). Транзиторные ишемические атаки в бассейне правой средней мозговой артерии (2018, 2019 гг.). Хроническая недостаточность мозгового кровообращения II стадии с формированием единичного субкортикального очага глиоза в правой лобной доле (по данным МРТ).

Атеросклероз: сонных артерий справа 45%; общих бедренных артерий с обеих сторон 30%.

Осложнения: ХСН с умеренно сниженной ФВ (42–45%) IIА стадия, ФК III.

В феврале 2023 г. пациент госпитализирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» для проведения оперативного вмешательства на открытом сердце. Технически оказалась выполнима лишь ангиопластика проксимальной трети передней межжелудочковой артерии катетером «Sprinter Legend RX» (з+10-12 атм) с установлением стента «Orsio» и восстановлением кровотока.

После хирургического лечения состояние пациента улучшилось: возросла толерантность к физической нагрузке, приступы стенокардии не возникали, тест шестиминутной ходьбы – 190 метров. Реабилитационная терапия проводилась по месту жительства в соответствии с индивидуальной программой, в том числе консультирование диетолога, психолога с психологическим тестированием, врача лечебной физкультуры. Продолжен прием двойной дезагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 75 мг + клопидогрель 75 мг), аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, валсартан-сакубитрил 100 мг в сутки при АД более 100 мм рт. ст, спиронолактон 50 мг, эмпаглифлозин 10 мг, торасемид по 5 мг при появлении отеков.

По данным ЭхоКГ от августа 2023 г.: сохраняется гипо-акинезия базальных, средних задних, заднебоковых, базальных и средних нижних сегментов левого желудочка; ФВ 42,24%, несколько уменьшилась степень легочной гипертензии – 29,5 мм рт. ст.

В настоящее время (декабрь 2023 г.) состояние удовлетворительное, приступов стенокардии не отмечается, явления сердечной недостаточности компенсированы, АД поддерживается на цифрах 90/60-100/60-110/70 мм рт. ст., ЧСС в пределах 76-68 ударов в минуту, тест шестиминутной ходьбы – 300 метров.

В таблице 1 для лучшего восприятия истории болезни представлена хронология основных клинических событий и характера проводимой медикаментозной терапии у пациента М. с оценкой эффективности лечения.

Таблица 1.

Хронология основных клинических событий, характер и эффективность медикаментозной терапии у пациента М.

Временные этапы	Клинические события	Характер медикаментозного лечения	Эффективность терапии
1991 г. (?) (11-12 лет)	10-дневное повышение температуры до высоких цифр, с выраженной слабостью. («Васкулит с признаками поражения сердца»???)	Неизвестно. медицинская документация отсутствует	Выздоровление (?)
2001 г. (21 год)	Периодическое повышение АД, максимально до 210/110 мм рт. ст.	Не обследовался. Капотен эпизодически.	АД не контролировал, чувствовал себя удовлетворительно.
2013 г. (35 лет)	По ЭхоКГ – гипо-акинезия нижней стенки левого желудочка, ФВ 62%. (признаки перенесенного инфаркта миокарда).	Бисопролол, аналаприл, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин.	Чувствовал себя удовлетворительно, препараты принимал нерегулярно.
2017-2019 гг. (39-41 год)	При суточном мониторинге ЭКГ при максимальной ЧСС 110-115 ударов в минуту, ишемических изменений не зарегистрировано, частая одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии.	Дополнительно к лечению Соталол.	Препараты принимал регулярно, чувствовал себя удовлетворительно.
Январь 2018 г. и март 2019 г. (40 лет и 41 год)	Транзиторные ишемические атаки в бассейне правой мозговой артерии.	Антигипертензивные средства, дезагреганты, ноотропы, статины.	Состояние с улучшением. АД на целевых уровнях. Редкие гипертонические кризы, связанные с психо-эмоциональным напряжением.
Декабрь 2019 г. (42 года)	Затяжной ангинозный приступ. Множественные аневризмы, участки стеноза, окклюзия от устья правой коронарной артерии, по данным коронарографии. Аневризма в проксимальном отделе правой базилярной артерии.	Бисопролол 5 мг, валсартан 160 мг, аторвастатин 40 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг, спиронолактон 25 мг. Рекомендована консультация ревматолога.	Препараты принимал регулярно, чувствовал себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращался.
Июль 2021 г. (44 год)	Повторный инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.	Эноксапарин натрия, тикагрелол 180 мг, ацетилсалициловая кислота, бисопролол.	Самочувствие удовлетворительное.
Сентябрь 2022 г. (44 года)	Выраженный кальциноз, множественные фузиформные, частично тромбированные, аневризмы коронарных артерий (по КТ).	Валсартан, бисопролол, спиронолактон, торасемид, аторвастатин, соталол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель.	Снижение толерантности к физической нагрузке (стенокардия напряжения ФК II → ФК III), симптомы хронической сердечной недостаточности.
Октябрь 2022 г. (44 года)	Телеконсультация с «НМИЦ им. В.А. Алмазова» – высока вероятность болезни Кавасаки.	К базисной терапии добавлены: валсартан/сакубитрил (юперо) 25 мг, дапаглифлозин 10 мг.	Симптомы хронической сердечной недостаточности скомпенсированы. Стереотип стенокардии в рамках ФК III.

4 ноября 2022 г. (44 года)	Повторный инфаркт миокарда. Тандемный стеноз до 80% огибающей артерии, стеноз в дистальном отделе первой ветви тупого края до 75% на фоне ранее имеющих множественных аневризматических изменений коронарных сосудов (данные экстренной коронарографии). ФВ – 42%, легочная гипертензия 1 степени.	Эноксапарин натрия, тикагрелол 180 мг, ацетилсалициловая кислота, бисопролол, валсартан, аторвастатин, диуретики.	Повышение ФВ до 48%.
Февраль 2023 г. (45 лет)	Ангиопластика проксимальной трети передней межжелудочковой артерии катетером «Sprinter Legend RX» (3+10-12 атм) с установлением стента «Orsio» и восстановлением кровотока.	Ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрел 75 мг, аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, валсартан-сакубитрил 100 мг, спиронолактон 50 мг, эмпаглицлозин 10 мг, торасемид по 5 мг.	Состояние с улучшением: возросла толерантность к физической нагрузке, приступы стенокардии не возникают, тест шестиминутной ходьбы – 300 метров.

Конечно же, относительно молодой возраст не исключает у пациента наличия атеросклеротических бляшек коронарных артерий, но не было выявлено значимых нарушений липидного обмена, а при коронароангиографии не документировано наличие атеросклеротических бляшек.

Врожденная патология коронарных артерий тоже могла бы привести к данному исходу, но в таком случае клиническая картина ишемической болезни сердца проявилась бы в более раннем возрасте.

В описываемом же случае причиной повторяющихся инфарктов миокарда у молодого мужчины является СК. Подтверждением этому служит наличие множественных аневризм характерных форм и размеров в коронарных артериях, количество и размеры которых увеличивались со временем. В данном случае заболевание манифестировало в подростковом возрасте (тяжелая форма острого воспалительного процесса с госпитализацией) у человека немонголоидной расы и, в последующем, привело к повторным инфарктам миокарда в молодом возрасте.

Таким образом, несмотря на возраст пациента и его расовую принадлежность не стоит исключать СК из диагностического поиска при развитии коронарной патологии у лиц молодого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Бусалаева Е.И. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Опалинская И.В. – 25% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование).

Жилина А.А. – 20% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование, окончательное утверждение к публикации).

Трофимова А.Н. – 15% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Хромова Л.Д. – 15% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности

Представленный материал соответствует научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.1.20. Кардиология.

Список литературы:

1. Клеменов А.В., Востокова А.А. Особенности и последствия поражения коронарных артерий при болезни Кавасаки. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. 1. 12-16.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и соавт. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Кавасаки. Педиатрическая фармакология. 2017. 14 (2). 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723).
3. Sharma Ch., Ganigara M., Galeotti C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021. Dec. 17 (12). 731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9.
4. Singh S., Vignesh P., Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch. Dis. Child*. 2015. 11. 1084-1088.
5. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. 12 (1). 63-73.
6. Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А. и соавт. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011. 90 (5). 49-53.
7. Burns J.C. The riddle of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med*. 2007. 356. 659-661.
8. Burns J.C., Glode M. P. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004. 364.533-544.
9. Menikou S., Langford P. R., Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. 2019. Jun 12. 10. 1156.2-6. doi: 10.3389/fimmu.2019.01156.
10. Лутфуллин И.Я. Синдром Кавасаки: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. 9 (2). 52-60. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).52-60.
11. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004. 114. 1708-1733.
12. Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Бокерия О.Л. и соавт. Синдром Кавасаки с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. 12 (4). 92-103.
13. Brogan P., Burns J., Cornish J. et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart*. 2020 Mar. 106 (6). 411-420. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315925.

References:

1. Kleimenov A.V., Vostokova A.A. Features and consequences of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015.1.12-16. in Russian.
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K. et al. Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya=Pediatric pharmacology*. 2017. 14 (2). 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723) in Russian.
3. Sharma Ch., Ganigara M., Galeotti C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Dec. 17 (12). 731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9.
4. Singh S., Vignesh P., Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch. Dis. Child*. 2015. 11. 1084-1088.
5. Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of Kawasaki disease: known data and unsolved questions. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2013. 12 (1). 63–73. in Russian.
6. Bregel L.V., Subbotin V.M., Soldatova T.A. et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region: results of long-term observations. *Pediatriia*. 2011. 90 (5). 49-53 in Russian.

7. Burns J.C. The riddle of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356. 659-661.
8. Burns J.C., Glode M. P. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004. 364. 533-544.
9. Menikou S., Langford P. R., Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited 2019. Jun 12. 10. 1156.2-6. doi: 10.3389/fimmu.2019.01156.
10. Lutfullin I. Ya. Kawasaki syndrome: clinical pathways and the problem of underdiagnosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016. 9 (2). 52-60. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).52-60.
11. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M. A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004. 114. 1708-1733.
12. Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Bokeriya O.L. et al. Kawasaki Syndrome with Involvement of Cardiovascular System: Long-Term Consequences. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics.* 2013. 12 (4). 92-103. in Russian.
13. Brogan P., Burns J., Cornish J. et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart.* 2020 Mar. 106 (6). 411-420. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315925.

Иронос В.Е., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С.
СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация,
Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2*

Цель исследования: оценить уровень стресса и стрессоустойчивость у врачей анестезиологов-реаниматологов.

Материалы и методы. В исследование включено 149 анестезиологов-реаниматологов, Российской Федерации, 77 женщин и 72 мужчины, 82 врача имели семью, 67 человек были холостыми. Средний возраст составил $37,2 \pm 12,1$ лет. В зависимости от возраста все были разделены на III группы: I группа (до 29 лет) – 45 (30,2%) человек, II группа (30-49 лет) – 77 (51,7%) и III группа (старше 50 лет) – 27 (18,1%) человек, Средний стаж работы по специальности составил $11,2 \pm 11,0$ лет. Средний балл диплома вуза был равен $4,21 \pm 0,39$.

Результаты исследования. Выявлено, что 35% респондентов являются интровертами и 58% проявили себя как эмоционально устойчивые экстраверты. При анализе результатов тестирования по Люшеру установлено, что большинство респондентов при первом предъявлении восьми карточек в качестве основного выбрали синий цвет, который указывает на потребность в спокойствии и умиротворенности. Максимальный уровень нервно-психического напряжения был характерен для врачей, работающих сутками: $42,5 \pm 9,3$ балла, при этом минимальный показатель составил 30 баллов, а максимальный – 71 балл. Для женщин были характерны более высокие показатели, однако это не явилось статистически значимым. Отмечена сильная статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между уровнем НПН и возрастом ($r=-0,80$, $p<0,05$) и прямая – с состоянием здоровья ($r=0,83$, $p<0,05$). Также выявлена статистически значимая прямая корреляция между уровнем НПН и стрессоустойчивостью ($r=0,36$, $p<0,05$).

Заключение. Для врачей анестезиологов-реаниматологов характерна экстраверсия, высокой уровень интернальности и сенситивности, потребность в спокойствии и умиротворенности, при этом основным приоритетом в практической деятельности анестезиологов-реаниматологов является ситуационная ориентированность.

Ключевые слова: анестезиологи, реаниматологи, стресс, нервно-психическое напряжение, синдром профессионального выгорания

Ironosov V.E., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu. S.

**STRESS RESISTANCE IN THE PROFESSIONAL ACTIVITY OF ANAESTHESIOLOGIST AND
INTENSIVE CARE PHYSICIAN**

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

The aim of the research is to assess stress levels and stress resistance in anesthesiologists and intensive care physicians.

Materials and methods. The study includes 149 anesthesiologists and intensive care physicians working in the Russian Federation. The average age of respondents was $37,2 \pm 12,1$ years. Depending on age, all participants were divided into groups III: group I (under 29 years old) – 45 (30,2%) people, group II (30-49 years old) – 77 (51,7%) and group III (over 50 years old) – 27 (18,1%) people, the sex distribution was approximately the same: 77 women and 72 men, among them 82 doctors had a family and 67 people were single. The average work experience in the specialty was $11,2 \pm 11,0$ years. The average diploma score of the

university was $4,21 \pm 0,39$.

Study results. It was revealed that 35% of respondents are introverts and 58% showed themselves as emotionally stable extroverts. When analyzing the results of testing according to Lusher, it was found that the majority of respondents at the first presentation of eight cards chose blue as the main color, which indicates the need for calm and peace. The maximum level of neuropsychiatric tension was characteristic of doctors working for days: $42,5 \pm 9,3$ points, with a minimum score of 30 points and a maximum score of 71 points. Women were characterized by higher rates, but this was not statistically significant. There was a strong statistically significant negative correlation between the level of NSP and age ($r = -0,80, p < 0,05$) and a direct correlation with health status ($r = 0,83, p < 0,05$). There was also a statistically significant direct correlation between neuropsychiatric tension level and stress resistance ($r = 0,36, p < 0,05$).

Conclusion. The majority of anesthesiologists and intensive care physicians are characterized by extraversion, a high level of internality and sensitivity, the need for calm and peace, while the main priority in the practical activities of anesthesiologists-resuscitators is situational orientation

Key words: anesthesiologist, intensive care physician, stress, neuropsychiatric tension, occupational burnout syndrome

Лечение пациентов в критическом состоянии является одной из наиболее сложных задач современной медицины, которую приходится решать врачам анестезиологам-реаниматологам, что сопряжено не только со значительными трудностями диагностики и терапевтическими неудачами, но и высоким уровнем морального дистресса, которому в первую очередь подвержены специалисты, работающие в отделениях неонатального и педиатрического профиля, сотрудники, участвующие в лечении пациентов с онкологическими и другими инкурабельными состояниями.

Отличительной особенностью оказания помощи больным в критическом состоянии является необходимость обеспечения безопасности жизни пациента и медицинского персонала в условиях ограниченного времени, информационных и материальных ресурсов.

Безопасность является одним из обязательных условий работы в любой критической ситуации, при этом врач несёт за все свои действия персональную юридическую ответственность [11]. Крайне важным элементом безопасности персонала и пациента являются надлежащая организация лечебно-диагностического процесса и соблюдение основных принципов медицинской этики и деонтологии. В частности, при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, необходимо соблюдать главный принцип медицинской деонтологии: «Лекарство не должно быть горше болезни». Это справедливо и при проведении медикаментозной терапии, поскольку все препараты, используемые в медицине критических состояний, являются сильно- и быстродействующими, а их назначение может сопровождаться серьёзными побочными эффектами.

При проведении реанимационных мероприятий и оказании помощи пациентам в агональном состоянии, следует выполнять принцип, предложенный ещё на I Всесоюзной конференции по деонтологии: «Врач должен бороться за жизнь больного до последней минуты, до последнего вдоха, до последнего удара сердца, до констатации биологической смерти» [12].

Жизнь человека обладает наибольшей степенью ценности, что требует от врача анестезиолога-реаниматолога высокого уровня морально-духовных качеств и профессиональной подготовки, что позволит предотвратить необратимые последствия критического состояния и станет ключевым методом защиты врача от синдрома профессионального выгорания [1, 2, 7, 8, 10].

В медицине критических состояний время на осмотр, постановку диагноза, принятие решения и проведение лечебно-диагностических мероприятий крайне ограничено, поэтому врач должен быть готов к оказанию помощи независимо от обстоятельств, поскольку именно умение и профессионализм врача обеспечивает безопасность как пациента, так и всего медицинского персонала [2, 7, 10].

Профессор Гуляев А.В. пишет: «Важнейшая фундаментальная задача врача-клинициста, без которой повиснут в воздухе все остальные его человеческие качества, это достижение высокого профессионального уровня, эрудиции, овладение диагностикой и лечебным мастерством, которые одной обходительностью с больным заменить невозможно» [12].

Таким образом, безопасность врача и пациента – компоненты одного целого, поскольку оба субъекта являются независимыми и равноправными членами терапевтического процесса, при этом залогом безопасности как первого, так и второго, является высокий профессионализм врача, что накладывает на него особую ответственность и является причиной постоянного профессионального стресса, который, в большинстве случаев, лежит в основе синдрома профессионального выгорания [1, 2, 6–8, 12].

К сожалению, число работ, посвящённых анализу стрессогенных факторов в профессиональной деятельности врача анестезиолога-реаниматолога, очень невелико, при этом представленные в них выводы неоднозначны и весьма дискуссионны, что и явилось основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования: оценить уровень стресса и стрессоустойчивость у врачей анестезиологов-реаниматологов.

Характеристика участников исследования. В исследование включено 149 врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в различных регионах Российской Федерации. Средний возраст респондентов составил $37,2 \pm 12,1$ лет. В зависимости от возраста все участники были разделены на III группы: I группа (до 29 лет) – 45 (30,2%) человек, II группа (30–49 лет) – 77 (51,7%) и III группа (старше 50 лет) – 27 (18,1%) человек. Распределение по полу было приблизительно одинаковым: 77 женщин и 72 мужчины, среди них 82 врача имели семью и 67 человек были холостыми. Средний стаж работы по специальности составил $11,2 \pm 11,0$ лет. Средний балл диплома вуза был равен $4,21 \pm 0,39$. Стаж работы до 5 лет был у 62 человек, 5–10 лет – у 29 человек, 10–15 лет – у 11 человек и свыше 15 лет – у 47 анестезиологов-реаниматологов.

Двадцать четыре (16,1%) человека работают только в дневное время, 67 (44,9%) – только сутками, а 58 (38,9%) – по смешанному графику. Только в операционной работают 7 (4,7%) человек, только реаниматологами – 32 (21,5%) респондента; в операционной и в отделении реанимации и интенсивной терапии работают 110 (73,8%) человек. В среднем, в течение рабочей смены помощь оказывается $8,52 \pm 4,39$ пациентам.

Обращает на себя внимание ежемесячная занятость специалистов. На 0,5 ставки не работает ни один врач, на 0,75 – 2 человека, на 1,0 ставку – 36 человек, на 1,5 ставки – 60 врачей, на 1,75 ставки – 19, на две ставки – 21 врач.

Менее одного раза в год болеют девятнадцать человек, 1 раз в год – 70 человек, 2 раза в год – 33 человека, три и более раз в год – 27 человек.

Мощность медицинских организаций, в которых работают респонденты, составила от 47 до 1 500 коек, максимальное количество коек в ОРИТ достигало 34 мест, в среднем $9 \pm 6,2$ койки.

Тридцать два врача имеют дополнительную работу вне специальности «анестезиология-реаниматология», 70 человек имеют сертификаты по другим медицинским специальностям.

Самообразованием с использованием фондов библиотек занимаются только 4 человека, ресурсов интернета – 23 человека, только в конференциях по специальности участвует 1 человек, нет времени на самообразование у 6 человек, еще 50 человека используют данные интернета и конференций, 16 человек – ресурсы интернета и библиотек, 38 человек для повышения уровня теоретической подготовки используют ресурсы интернета, библиотек, доклады и материалы научно-практических конференций по актуальным вопросам специальности. Остальная часть врачей занимаются самообразованием с помощью различных источников и эпизодически. Не курят 83 человека, курят 33 врача, 33 человека вообще не ответили на данный вопрос. Курильщики выкуривают в среднем $17,0 \pm 9,2$ сигареты в день, максимальное количество достигает 40 штук. Спортом нерегулярно занимаются 85 человек, 27 регулярно и 2 профессионально, не ответили на данный вопрос 35 человек.

Сорок шесть человек не меняли места работы, 41 респондент сменил одно или два-три места, 24 человека поменяли от 3 до 6 мест работы, 38 человек на вопрос не ответили.

Методы исследования. Для оценки психофизиологического статуса анестезиологов-реаниматологов использовали многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (А.Г. Маклакова, С.В. Чермянина, 1993); метод цветочных выборов (тест Люшера); методику Куля, тест Айзенка. Уровень стрессоустойчивости и нервно-психического напряжения оценивали с помощью теста Холмса-Раге,

индекса стрессового напряжения (методика Шеффера и Бута) и методики Спилберга (ситуационная тревожность). Уровень субъективного контроля исследовали по опроснику Д. Роттера. Диагностику эмоционального выгорания осуществляли по методике В.В. Бойко [4–6].

В качестве факторов риска негативного изменения личности анестезиолога-реаниматолога рассматривали режим труда и отдыха и количество пролеченных пациентов в одну рабочую смену, которым была оказана помощь.

Статистическую обработку материала производили с использованием программных средств пакетов Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). При соответствии данных закону о нормальном распределении проверку гипотезы о статистической однородности двух выборок производили с помощью критериев Стьюдента и Пирсона χ^2 , при отличном от нормального – при помощи критерия Вилкоксона. Для анализа связи между признаками применялся ранговый корреляционный анализ (критерий Спирмена). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. С помощью теста Ганса Айзенка выявлено, что 35% респондентов являются интровертами, 58% проявили себя как эмоционально устойчивые экстраверты и 24,8% отвечали на вопросы менее доверительно. Результаты тестирования по Айзенку представлены на рис. 1.

При анализе результатов тестирования по Люшеру установлено, что большинство респондентов при первом предъявлении восьми карточек в качестве основного выбрали синий цвет, который указывает на потребность в спокойствии и умиротворенности, сопереживании, склонность к самопожертвованию и преданности. По всей видимости, для экстремальных профессий данный выбор является преобладающим.

Следующим по значимости был зеленый цвет (18,2%), который указывает на упорство, целеустремленность, сопротивляемость изменениям, постоянство воззрений, скрупулезность, критический анализ, логическую последовательность, способность отстаивать свою позицию. На третьем месте находится также основной цвет – красный. Его присутствие показывает физиологическое состояние, связанное с расходом энергии. Выражает жизненную силу, нервную и гормональную активность, стремление к успеху, волю к победе.

На 8-й позиции у большинства респондентов находится черный цвет (40%), который соответствует статистической встречаемости и говорит о нормальном психофизиологическом состоянии. При повторном предъявлении карточек второе место занял коричневый цвет, который отражает умеренное подавление физиологических потребностей. Статистически значимых различий при первом и повторном предъявлении карточек выявлено не было.

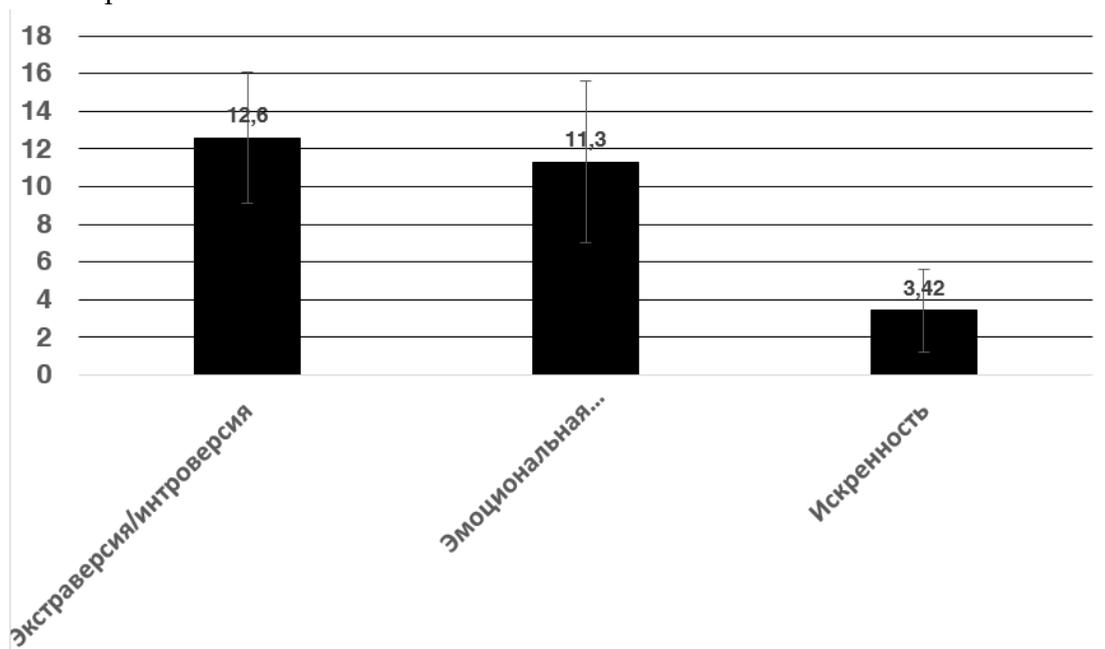


Рис. 1. Результаты тестирования по Айзенку

При оценке корреляций в группе, где в качестве основного был выбран синий цвет, зависимостей с полом, возрастом, стажем работы, средним баллом в дипломе, особенностями воспитания и семейным положением отмечено не было. В то же время выявлены статистически значимые положительные корреляционные зависимости между наличием синдрома эмоционального выгорания и количествомоек в отделении ($k=0,734$, $p=0,007$), числом занятий спортом за неделю ($k=0,695$, $p=0,024$) и объёмом употребляемого алкоголя ($k=0,641$, $p=0,024$).

Установлено, что у врачей старшего возраста, имеющих большее число детей в семье, расположение цветов чаще соответствует естественному, при этом фиолетовый, коричневый и черный находятся на последних позициях.

У мужчин, которых в детстве часто наказывали, и в семьях существовали разногласия в вопросах воспитания, чаще встречается перемещение «последних» цветов на первые позиции, то есть имеет место отрицание существующего положения вещей, желание свободы и творческого выбора, а также эмоциональная напряжённость.

При наличии более высокого среднего балла в дипломе имело место более частое перемещение основных цветов на последние позиции, что соответствует большему эмоциональному и вегетативному напряжению, поиску выхода из неудовлетворяющей ситуации, а также потребности в защите от возбуждающих факторов.

При оценке уровня нервно-психического напряжения в зависимости от характера деятельности установлено, что у врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих ежедневно в светлое время суток, он составил $39,5 \pm 7$ баллов, при этом минимальный показатель составил 31 балл, а максимальный – 55 баллов. При сочетании ежедневной работы с суточными дежурствами он был сопоставим с показателями предыдущей группы и составил $39,8 \pm 7,2$ баллов, статистически значимые различия между группами отсутствовали. Максимальный уровень нервно-психического напряжения был характерен для врачей, работающих сутками: $42,5 \pm 9,3$ балла, при этом минимальный показатель составил 30 баллов, а максимальный – 71 балл. Для женщин были характерны более высокие показатели, однако это не явилось статистически значимым. Заслуживает внимания и то, что для уровня НПН характерна сильная статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость с возрастом $r = -0,80$, $p < 0,05$ и прямая – с состоянием здоровья ($r=0,83$, $p<0,05$). Кроме этого, выявлена статистически значимая прямая корреляция между уровнем НПН и стрессоустойчивостью ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Средняя частота острых заболеваний респондентов, участвующих в исследовании, составила $1,62 \pm 1,07$ случаев в год. Максимальная частота заболеваний составила 6 раз в год. Установлена статистически значимая положительная корреляция частоты заболеваний с дополнительной работой по совместительству ($k=0,92$). Корреляция с уровнем нервно-психического напряжения также не нуждается в особых комментариях ($k=0,84$).

При оценке зависимости стрессоустойчивости от темперамента выявлено, что особенности психотипа личности (экстра-/интроверсия) имеют сильную прямую корреляционную зависимость с самообразованием ($k=0,90$) и обратную – с наличием симптомов депрессии ($k=-0,78$) и производственной интернальностью $k = -0,83$). Для нейротизма характерны выраженные статистически значимые корреляционные зависимости с семейным положением ($k = -0,92$), количествомоек в ОРИТ ($k=-0,86$) и контролем деятельности при неуспехе ($k=0,85$). Показатель искренности высоко коррелирует с количеством мест работы ($k=-0,84$).

При исследовании особенностей личности врача анестезиолога-реаниматолога с помощью теста Куля установлено, что средние показатели большинства респондентов составили менее 10 баллов, что свидетельствует о ситуационной ориентированности. В профессиональной деятельности превалирует анализ ситуации в реальный момент времени и возможностей её коррекции, а не конечный результат (акциональная ориентация), причем наибольшая ситуационная ориентация имела место в случае неудачи.

Установлено, что уровень нервно-психического напряжения при различном модусе контроля за деятельностью был приблизительно одинаковым у всех респондентов, независимо от их ориентации (ситуационная или акциональная) и находился в диапазоне умеренных значений. Он был приблизительно

одинаковым как при контроле за деятельностью в случае неудачи, так и при планировании, не имея достоверных различий (таблица 1).

Таблица 1.

Уровень нервно-психического напряжения в зависимости от модуса контроля

Вид контроля деятельности	СО	n (%)	АО	n (%)
Контроль деятельности в случае неудачи	40,4 ± 7,1	77 (76,2)	41,8 ± 8,7	24 (23,8)
Контроль деятельности в случае неудачи	40,9 ± 7,9	52 (51,5)	40,4 ± 7,1	49 (48,5)
Контроль деятельности в случае неудачи	40,2 ± 7,1	67 (66,3)	41,7 ± 8,3	34 (33,7)

Большинство обследованных врачей были ситуационно ориентированными. Так же как и в случае АО-директивы, детерминантами метакогнитивной СО-директивы являются личностная диспозиция к СО, обусловленная соответствующим социальным опытом человека, и определенные ситуативные обстоятельства, например, переживание невозможности контролировать события, значимые для индивида. 76,7% анестезиологов-реаниматологов имеют ситуационное ориентирование при контроле за своей деятельностью, независимо от её успешности. Это говорит о том, что врачи ориентированы не на конечный результат (излечение пациента и выписка его из стационара), а на решение ситуационных проблем при критических состояниях пациента. Уровень нервно-психического напряжения как у ситуационно, так и акционально-ориентированных врачей был на уровне средних показателей.

На рис. 2 продемонстрировано, что в случае неудачи в реальной клинической ситуации анестезиолог-реаниматолог контролирует свои дальнейшие действия исходя из условий текущей ситуации, не прогнозируя «идеальный» или конечный вариант. Так же выглядит картина при планировании деятельности. В случае успеха контроль деятельности осуществляется исходя не только из конечных идеалов, но и реальной ситуации, в которой врач в данный момент находится.

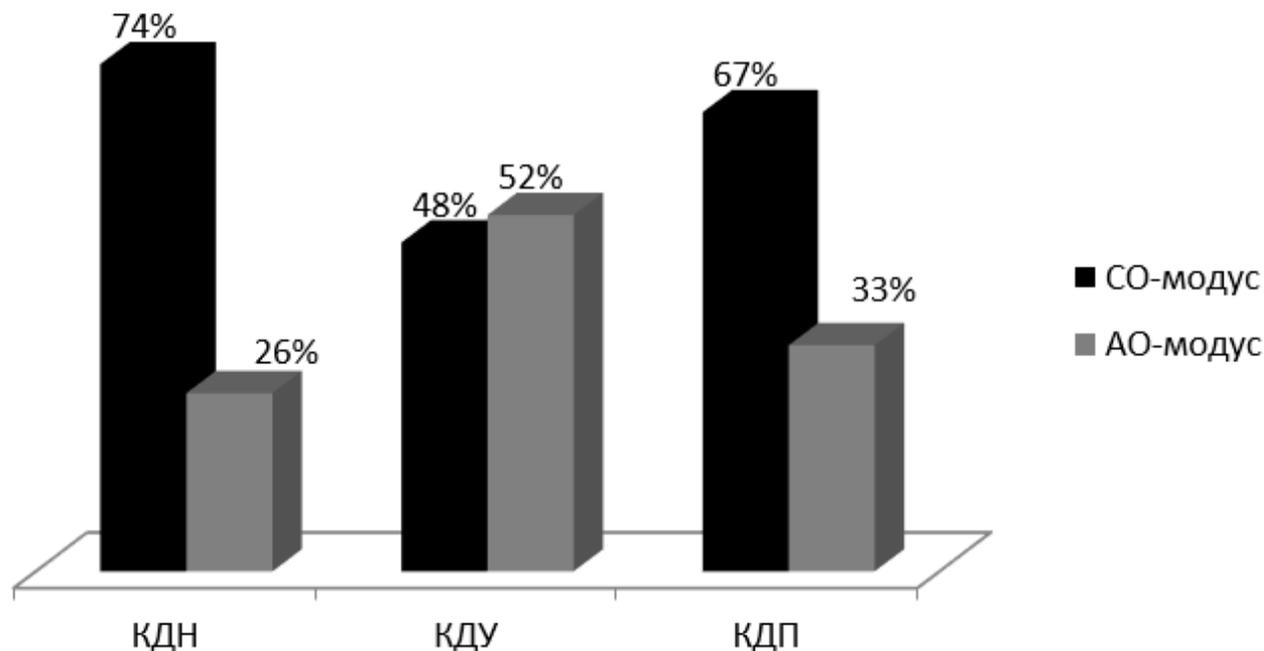


Рис. 2. Выраженность акциональной и ситуационной направленности при различных видах контроля деятельности.

При оценке уровня субъективного контроля установлено, что большинство анестезиологов-реаниматологов полагают, что важные события в их жизни – результат их собственных действий, которыми они могут управлять, а следовательно берут на себя ответственность за свою жизнь в целом (табл. 2).

Уровень субъективного контроля в различных составляющих интернальности

Показатель интернальности	M ± σ	Колебания	
		Минимум	Максимум
Общая	26 ± 5,84	16	39
Достижений	7,6 ± 1,75	5	11
Неудач	7,2 ± 1,8	3	11
Семейные отношения	6,1 ± 1,85	3	10
Производственная	5,2 ± 1,27	0	8
Межличностных отношений	2,58 ± 1,31	0	4
Здоровья	2,32 ± 1,25	0	4

Уровень субъективного контроля в зависимости от возраста представлен в табл. 3.

Уровень субъективного контроля в зависимости от возраста

Показатель интернальности	M ± σ		
	До 29 лет	30 – 49 лет	Более 50 лет
Общая	24,7 ± 6,3	26,5 ± 6,3	25,5 ± 3,7
Достижений	7,0 ± 1,4	8,0 ± 1,8	6,8 ± 1,6
Неудач	7,3 ± 1,9	6,7 ± 1,8	8,3 ± 1,5
Семейные отношения	5,5 ± 2,6	6,4 ± 1,8	5,7 ± 1,03
Производственная	5,17 ± 1,5	5,2 ± 1,2	3,2 ± 1,5
Межличностных отношений	2,3 ± 1,4	2,5 ± 1,4	2,8 ± 1,2
Здоровья	7,8 ± 1,5	2,6 ± 1,7	1,8 ± 1,1

Уровень общей интернальности был крайне высок независимо от возраста. Показатели интернальности в производственных отношениях не отличалась в первой и второй группах, однако с возрастом анестезиологи-реаниматологи имеют склонность придавать большее значение внешним обстоятельствам (руководству, коллегам по работе и т. п.), о чем свидетельствует снижение показателя почти в 2 раза.

При исследовании интернальности в отношении здоровья и болезней в общей группе обследованных показатель составил $2,32 \pm 1,25$, однако при исследовании по возрастным группам выявлено, что молодые врачи в возрасте до 30 лет полагают, что поддержание здоровья и выздоровление при различных заболеваниях зависит преимущественно от собственных действий. В старшей возрастной группе данный показатель снижен более чем в 4 раза, то есть респонденты полагают, что сохранение здоровья и излечение при заболеваниях обусловлено внешними воздействиями, в частности медицинскими вмешательствами и медикаментозной терапией.

После оценки нервно-психического статуса у всех респондентов было оценено наличие синдрома психоэмоционального (профессионального) выгорания и степень его выраженности (табл. 4).

Средние показатели симптомов эмоционального выгорания

Стадия	M ± σ	Симптом	M ± σ
Напряжение	31,8 ± 22,4	Переживание психологических травм, обстоятельств	14,79 ± 9,1
		Неудовлетворенность собой	5,2 ± 3,5
		Загнанность в угол	7,6 ± 7,2
		Тревога и депрессия	7,6 ± 7,2
Резистенция	43,8 ± 19,3	Неадекватное эмоциональное реагирование	15,7 ± 8,4
		Эмоционально-нравственная дезориентация	8,5 ± 5,7
		Расширение экономии эмоций	8,8 ± 7,6
		Редукция профессиональных обязанностей	11,1 ± 7,1

Истощение	32,8 ± 20,3	Эмоциональный дефицит	5,7 ± 4,1
		Эмоциональная отстраненность	9,8 ± 6,4
		Деперсонализация	10,1 ± 8,7
		Психосоматические и вегетативные нарушения	7,5 ± 6,2

У всех респондентов стадии напряжения и истощения находятся на одинаковых уровнях развития, в большей степени проявляется стадия резистентности.

В стадию устойчивости выявлена статистически значимая корреляция возраста и стажа работы по специальности «анестезиология и реаниматология» с такими характеристиками, как неадекватное избирательное реагирование ($k = 0,34$ $p < 0,05$) и эмоционально-нравственная дезориентация ($k = 0,45$ $p < 0,05$).

У респондентов, для которых была характерна стадия истощения, установлены статистически значимые корреляции признака «эмоциональная отстраненность» с количеством детей в семье ($k = -0,34$ $p < 0,05$) и средним баллом диплома о высшем образовании ($k = 0,40$ $p < 0,05$).

Таким образом, с накоплением клинического опыта работы в специальности нарастают симптомы эмоционального выгорания, которые достигают стадии резистентности. Истощение развивается лишь у лиц, наиболее ответственно относящихся к своим профессиональным обязанностям.

Обсуждение. Врачи анестезиологи-реаниматологи, в большинстве случаев, являются уравновешенными экстравертами, нуждаются в спокойствии и обладают высоким уровнем сенситивности, что сопоставимо с данными других авторов [10]. Чтобы снять эмоциональное напряжение и избежать синдрома эмоционального выгорания данная категория специалистов занимается спортом, увеличивая количество занятий в неделю, либо употребляет различные энергетики и стимуляторы – алкоголь, никотин и др. [7, 10].

У мужчин, которых в детстве часто наказывали, и в семьях существовали разногласия в вопросах воспитания, имеет место отрицание существующего положения вещей, желание свободы и творческого выбора, а также эмоциональная напряженность.

При наличии более высокого среднего балла в дипломе имело место более частое перемещение основных цветов на последние позиции, что соответствует большему эмоциональному и вегетативному напряжению, поиску выхода из неудовлетворяющей ситуации, а также потребности в защите от возбуждающих факторов.

Риск развития «выученной беспомощности» вследствие нарушения мотивации в результате пережитой неконтролируемой ситуации (например смерть пациента), наиболее характерен для ситуационно-ориентированных специалистов, что проявляется мотивационным дефицитом, то есть отсутствием желания активно вмешиваться в ситуацию.

Высокий уровень заболеваемости у врачей анестезиологов-реаниматологов обусловлен спецификой работы, связанной с оказанием помощи пациентам с тяжёлыми нозокомиальными инфекциями, возбудители которых устойчивы к антимикробным препаратам. Кроме этого, высокая интенсивность практической деятельности, характерная для специалистов, которые, помимо основного места деятельности, работают ещё и в других медицинских организациях по совместительству, также является фактором риска развития дистресса, относительного иммунодефицита и увеличения вероятности развития тяжёлых заболеваний [7-9, 12].

Выводы:

1. Для большинства врачей анестезиологов-реаниматологов характерна экстраверсия, высокий уровень интернальности и сенситивности, потребность в спокойствии и умиротворённости.
2. Основным приоритетом в практической деятельности анестезиологов-реаниматологов является ситуационная ориентированность, что, с одной стороны, свидетельствует о наличии у них высокой сенситивности и эмпатии, а с другой – о целенаправленности и обоснованности всех своих действий, исходя из реальной клинической ситуации.
3. Для анестезиологов-реаниматологов, не ограничивающихся выполнением регламентированных профессиональных обязанностей и стремящихся к совершенству, характерен более высокий уровень эмоционального и вегетативного напряжения, отмечается потребность в защите от

возбуждающих факторов.

4. Наличие ситуационной ориентированности является фактором риска манифестации «выученной беспомощности» вследствие нарушения мотивации в результате пережитой бесконтрольной ситуации, что особенно характерно для специалистов с высоким уровнем ответственности и сострадания.
5. Профессиональная деятельность в режиме суточных дежурств, женский пол и высокий уровень ответственности являются основными факторами риска развития синдрома профессионального выгорания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие научной специальности. Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Boulton A.J., Slowther A.M., Yeung J., Bassford C. Moral distress among intensive care unit professions in the UK: a mixed-methods study. *BMJ Open*. 2023. 13 (4). e068918. DOI:10.1136/bmjopen-2022-068918
2. Damiani S., Bendinelli M., Romagnoli S. Intensive Care and Anesthesiology. In: Donaldson L., Ricciardi W., Sheridan S., Tartaglia R., eds. *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*. Cham (CH): Springer. December 15, 2020. 161–175.
3. Hinzmann D., Schütte-Nütgen K., Büssing A. et al. Critical Care Providers' Moral Distress: Frequency, Burden, and Potential Resources. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 20 (1). 333. DOI: 10.3390/ijerph20010333.
4. Kherbache A., Mertens E., Denier Y. Moral distress in medicine: An ethical analysis. *J Health Psychol*. 2022. 27 (8). 1971-1990. DOI:10.1177/13591053211014586
5. Piquette D., Burns K.E.A., Carnevale F., Sarti A.J. et al. Moral Orientation, Moral Decision-Making, and Moral Distress Among Critical Care Physicians: A Qualitative Study. *Crit Care Explor*. 2023. 5 (3). e0879. DOI:10.1097/CCE.0000000000000879
6. St Ledger U., Reid J., Begley A., et al. Moral distress in end-of-life decisions: A qualitative study of intensive care physicians. *J Crit Care*. 2021. 62. 185-189. DOI:10.1016/j.jcrc.2020.12.019
7. Зильбер А.П. Этюды медицинского права и этики. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. 848 с.
8. Левит А.Л., Баранская Л.Т., Колесник А.И. Человеческий фактор в анестезиологии и проблема профессионального выгорания. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2021. 1. 49-53.
9. Мамась А.Н., Косаревская Т.Е. Личностный профиль врачей анестезиологов-реаниматологов. *Новости хирургии*. 2010. 2. 100–103.
10. Новиков А.Ю., Виничук Н.В., Голуб И.Е., Сорокина Л.В. Личностные характеристики врача анестезиолога-реаниматолога при разных вариантах поведения в потенциально опасной ситуации. *Анестезиология и реаниматология*. 2018. 6. 53-60. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806153>
11. Старченко А.А. Профессиональные правонарушения в анестезиологии и реаниматологии. М.: «БИНОМ», 2016. 944 с.
12. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Избранные лекции по педиатрической анестезиологии-реаниматологии. СПб., 2004. 408 с.
13. Психодиагностика эмоциональной сферы личности: Практическое пособие / Авт.-сост. Г.А. Шалимова. М.: АРКТИ, 2006. 232 с.
14. Психологические тесты / Под. ред. А.А. Карелина: В 2 т. М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС, 1999. Т. 1. 312 с.

15. Психологические тесты / Под. ред. А.А. Карелина: В 2 т. М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС, 1999. Т. 2. 312 с.

References:

1. Boulton A.J., Slowther A.M., Yeung J., Bassford C. Moral distress among intensive care unit professions in the UK: a mixed-methods study. *BMJ Open*. 2023. 13 (4). e068918. DOI:10.1136/bmjopen-2022-068918
2. Damiani S, Bendinelli M, Romagnoli S. Intensive Care and Anesthesiology. In: Donaldson L, Ricciardi W., Sheridan S., Tartaglia R., eds. *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*. Cham (CH): Springer. December 15, 2020.161-175.
3. Hinzmann D., Schütte-Nütgen K., Büssing A. et al. Critical Care Providers' Moral Distress: Frequency, Burden, and Potential Resources. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 20 (1). 333. DOI: 10.3390/ijerph20010333.
4. Kherbache A., Mertens E., Denier Y. Moral distress in medicine: An ethical analysis. *J Health Psychol*. 2022. 27 (8). 1971-1990. DOI:10.1177/13591053211014586
5. Piquette D., Burns K.E.A., Carnevale F. et al. Moral Orientation, Moral Decision-Making, and Moral Distress Among Critical Care Physicians: A Qualitative Study. *Crit Care Explor*. 2023. 5 (3). e0879. DOI:10.1097/CCE.0000000000000879
6. St. Ledger U., Reid J., Begley A., et al. Moral distress in end-of-life decisions: A qualitative study of intensive care physicians. *J Crit Care*. 2021. 62. 185-189. DOI:10.1016/j.jcrc.2020.12.019
7. Zil'ber A.P. *Jetjudy medicinskogo prava i jetiki*. M.: «MEDpress-inform», 2008. in Russian.
8. Levit A.L., Baranskaja L.T., Kolesnik A.I. THE human factor in anesthesiology and the problem of professional burnout. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2021. 1. 49-53. in Russian.
9. Mamas' A.N., Kosarevskaja T.E. Personality profile of anesthesiologists and intensive care physicians. *Novosti hirurgii*. 2010. 2. 100-103. in Russian.
10. Novikov A.Ju., Vinichuk N.V., Golub I.E., Sorokina L.V. Personal characteristics of an anesthesiologist in different types of behavior in potentially dangerous situations. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2018. 6. 53-60. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806153> in Russian.
11. Starchenko A.A. *Professional offenses in anesthesiology and resuscitation*. M.: «BINOM», 2016. in Russian.
12. Gordeev V.I., Aleksandrovich Yu.S. *Selected lectures on pediatric anesthesiology and intensive care*. SPb., 2004. 408 p. *Psychodiagnostics of the emotional sphere of personality: Practical guide / author-compiler G.A. Shalimova*. – M.: ARKTI, 2006. in Russian.
13. *Psychological tests* / ed. A.A. Karelin. M.: Gumanitarnyj izdatel'skij centr VLADOS, 1999. Volume 1. 312 p. in Russian.
14. *Psychological tests* / ed. A.A. Karelin. M.: Gumanitarnyj izdatel'skij centr VLADOS, 1999. Volume 2. 312 p. in Russian.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Альтшулер Н.Э., Куцкий М.Б., Бахарев С.А., Квасников А.М., Попугаев К.А.
**СИНДРОМ КОРТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ:
 ДАННОСТЬ ИЛИ РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ?**.....1
- Верхотурова С.В., Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Аксенова Т.А.
**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ
 ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП
 В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ
 В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**.....14
- Галькович К.Р., Соснин Д.Ю.
**ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО
 АНТИГЕНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО МАРКЕРА
 РЕТРОГРАДНОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ**.....25
- Загалаев Б.Т., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.
**РОЛЬ SNP ГЕНА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-12-82A>G
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИЗЫВНОГО
 ВОЗРАСТА**.....31
- Караченова А.М., Романова Е.Н., Караченов Р.А.
**СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ,
 ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ**.....41
- Каюкова Е.В., Каюков В.А., Нерадовская Е.А.
**VI-RADS 3 ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЗИ:
 ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ**.....53
- Кухлов В.В., Кухлова Д.О., Мордык А.В.
**ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
 И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И
 ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**.....59
- Муха Н.В., Говорин А.В., Филев А.П., Фетисова Н.В., Калашникова Н.М.
**АГРЕГАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ
 САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ КЕТОАЦИДОЗЕ
 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**.....66
- Пашкевич А.В., Серебрякова О.В.
**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NOS3 (G894T) У ПАЦИЕНТОВ
 С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
 И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**.....75
- Петров А.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С., Шнайдер Н.А.
СКРИНИНГ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ.....81

Шимохина Н.Ю., Масленников С.С., Бычкова М.С., Демурчан М.Д., Лачинова М.Г., Петрова М.М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	100
--	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Антонов О.В., Гапарова Т.С., Антонов П.О. МАТЕРИНСКОЕ ГРУДНОЕ МОЛОКО И ЕГО СОСТАВ С ПОЗИЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ РЕБЕНКА.....	109
--	-----

Бажухина А.Д., Клещевникова Т.М., Курмангулов А.А., Сафонов Д.А. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДОСТУПНОЙ СРЕДЫ ОБЪЕКТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ.....	120
---	-----

Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А., Соколова Т.М., Кулешов В.М., Киселева Т.В., Пивень Л.А., Юрьева Т.А. ОХРАНА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ.....	127
--	-----

Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В. Ширшов Ю.А. РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ЧАСТЬ I.....	139
---	-----

Маниковская Т.М., Егорова Е.В. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИСУСИТА.....	148
---	-----

Матафонова К.А., Романова Е.Н., Романова Е.М., Малько Д.В. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ.....	154
---	-----

Минеева А.А., Макарова Л.В., Антонов О.В. TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ЧАСТЬ 1.....	163
---	-----

Михно В.А., Богомолова И.К. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ С1-ИНГИБИТОРА.....	170
--	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Батаева Е.П., Максимова О.Г., Петрухина И.И., Казанцева А.Н., Молчанова Т.С., Чеснокова М.А., Дюкова Е.И. ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	179
---	-----

Бусалаева Е.И., Опалинская И.В., Жилина А.А., Трофимова А.Н., Хромова Л.Д. ПОВТОРНЫЕ ИНФАРКТЫ МИОКАРДА, СВЯЗАННЫЕ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ.....	188
--	-----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ироносков В.Е., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С.

СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА.....198