

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

**2
2025**



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

Редакционная коллегия

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

Члены редакционной коллегии:

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

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

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

Тел. (3022) 32-00-85

E-mail: zabmedvestnik@mail.ru

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

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

Editorial board

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

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

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

Editorial Board Members:

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

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

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

tel. (3022) 32-00-85

E-mail: zabmedvestnik@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2025_2_3

УДК: 614.2

Брынза Н.С., Горбунова О.П., Стрельников С.С., Ушакова О.М., Сунгатуллина А.М., Туров Р.С.

**ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ КАНО ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРИОРИТЕТОВ СОТРУДНИКОВ В
КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММАХ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ
ФГБУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54**

Цель: выявить ключевые атрибуты корпоративных программ укрепления здоровья работающих, наиболее значимые для сотрудников, с использованием модели Кано.

Материалы и методы. Эксперты определили существенные атрибуты корпоративных программ укрепления здоровья работающих. Проведен опрос работников предприятий Тюменской области с последующей обработкой результатов по модели Кано. Выявлены наиболее значимые, привлекательные и нейтральные атрибуты. Рассчитаны индексы удовлетворенности и неудовлетворенности работников по каждому атрибуту. При обработке результатов применялась авторская программа на Python, позволяющая соотнести атрибут и категорию по модели Кано.

Результаты. К приоритетным атрибутам отнесены: реабилитация после профзаболеваний, наличие комнаты для кратковременного отдыха, отгулы для посещения врача, фитнес-скидки. Привлекательные атрибуты: здоровое питание, занятия физкультурой. Атрибуты с двойственным восприятием: регулярные медосмотры, телемедицинские консультации. Безразличные атрибуты: автоматизированный контроль физической активности, программы стресс-менеджмента, корпоративные челленджи.

Заключение. Работодателям следует фокусироваться на обязательных атрибутах (реабилитация, гибкий график), а здоровое питание и фитнес использовать как конкурентные преимущества.

Ключевые слова: модель Кано, метод Кано, корпоративная программа укрепления здоровья работающих, общественное здоровье, профилактика

Brynza N.S., Gorbunova O.P., Strelnikov S.S., Ushakova O.M., Sungatullina A. M., Turov R.S.

**APPLICATION OF THE KANO MODEL TO ASSESS EMPLOYEE PRIORITIES IN CORPORATE
EMPLOYEE HEALTH PROMOTION PROGRAMS**

Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, Russia, 625023

The aim of the research: to identify the key attributes of corporate employee health promotion programs that are most important for employees using the Kano model.

Materials and methods. Experts have identified the essential attributes of corporate employee health promotion programs. A survey of employees in the Tyumen region was conducted, the results were processed using the Kano model. The most significant, appealing and neutral attributes were identified. The indices of employee satisfaction and dissatisfaction for each attribute were calculated. The author's Python program was used to determine the correspondence between an attribute and a category according to the Kano model.

Results. The priority attributes include: rehabilitation after occupational diseases, availability of a room for short-term rest, time off for visiting a doctor, fitness discounts. Appealing attributes: healthy eating, physical education. Attributes with dual perception: regular medical examinations, telemedicine consultations. Indifferent attributes: automated control of physical activity, stress management programs, corporate challenges.

Conclusion. Employers should focus on mandatory attributes (rehabilitation, flexible schedule), and use healthy nutrition and fitness as competitive advantages.

Keywords: *Kano model, Kano method, employee health promotion program, public health, prevention*

В современных условиях ускорения темпов производственных процессов сохранение здоровья работающего населения является не только медицинской, но и важнейшей социально-экономической задачей. Здоровье сотрудников напрямую влияет на стабильность кадрового состава и производительность труда, и, как следствие, на конкурентоспособность предприятий.

Несмотря на отсутствие в российском законодательстве прямых императивных норм, обязывающих всех работодателей реализовывать программы по укреплению общественного здоровья, актуальность их разработки и внедрения обусловлена комплексом экономических, управленческих и социальных факторов. В данном контексте корпоративные программы укрепления здоровья работающих (КПУЗР) трансформируются из добровольных инициатив в стратегический инструмент управления человеческими ресурсами.

Внедрение корпоративных программ, содержащих наилучшие практики по укреплению здоровья работников, стало одним из направлений федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» («Укрепление общественного здоровья») национального проекта «Демография» [1].

Согласно информации Центра общественного здоровья и медицинской профилактики Тюменской области, по итогам 2024 года КПУЗР имеют 115 предприятий региона, в том числе 19 промышленных предприятий, 5 предприятий сельского хозяйства, 5 предприятий торговли, 4 предприятия бытовой сферы, 7 органов государственного и муниципального управления, 26 учреждений образования, 30 медицинских организаций и пр. Корпоративные программы традиционно включают мероприятия по выявлению факторов риска, а также образовательные проекты. В ряде программ предусмотрены меры поощрения отказа от курения, поддержка поведенческого выбора работников в пользу здорового питания и физической активности. Важным компонентом КПУЗР является создание соответствующей инфраструктуры здорового рабочего места.

Корпоративные программы сохранения здоровья – ключевой инструмент повышения продуктивности и лояльности персонала. Однако большинство работодателей формируют КПУЗР «сверху», не учитывая мнения сотрудников. Несоответствие ожиданиям работников может привести к неэффективному расходованию ресурсов, поскольку вовлеченность персонала является критическим фактором успеха таких программ.

Проведение социологического опроса с целью получения обратной связи является общепринятым методом для выяснения отношения работников к собственному здоровью и предлагаемым здоровьесберегающим программам [2, 3]. Для методического сопровождения процесса ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России разработал цифровую платформу «Атрия» (<https://atriya.gnicpm.ru/>), которая, в частности, содержит инструментарий внедрения программы и оценки потребностей сотрудников в реализации корпоративных программ. Вместе с тем, представляется возможным совершенствование процесса такой оценки.

Данная статья посвящена исследованию мнений сотрудников при разработке здоровьесберегающих стратегий с применением модели Кано.

Поиск публикаций в изданиях, включенных в российский перечень ВАК, позволяет выделить ряд работ, посвященных использованию модели Кано в сфере медицины и здравоохранения. Модель применяется при оценке возможностей повышения качества глюкометров [4], исследовании отношения пациентов к системам визуализации медицинских организаций [5], оценке степени лояльности пожилых клиентов аптеки [6], изучении влияния деятельности фармацевтической организации на формирование ценности фармацевтической помощи [7], выявлении степени удовлетворенности студентов образовательным процессом по фармацевтической технологии [8]. Среди иностранных источников можно упомянуть систематический обзор 2019 года, посвященный тому, как модель Кано может быть использована и интегрирована с другими методологиями качества для изучения требований клиентов и улучшения качества медицинских услуг [9], а также ряд других исследований: по использованию модели для улучшения качества неотложной медицинской помощи

[10], поликлинической помощи [11], больничного обслуживания [12].

Есть ряд публикаций, посвященных применению модели Кано к эргономическим характеристикам рабочего места (шум, пыль, освещенность, качество мебели и т. д.) [13, 14]. Однако нам не удалось найти свидетельств применения модели Кано в исследованиях корпоративных стратегий здоровьесбережения как в российском научном дискурсе, так и в зарубежных публикациях. Доступная литература в основном фокусируется на качестве медицинских услуг в условиях медицинских организаций и удовлетворенности сотрудников условиями труда. Несмотря на имеющийся интерес и применимость методологии к проблематике здравоохранения, существует заметный пробел в исследованиях, изучающих применение модели Кано в корпоративных программах укрепления здоровья работающих. Устранение этого пробела представляет собой важную исследовательскую задачу.

Цель исследования: выявить ключевые атрибуты корпоративных программ укрепления здоровья работающих, наиболее значимые для сотрудников, с использованием модели Кано.

Описание модели Кано.

Нориаки Кано в 1984 году предложил метод оценки свойств продукта (услуги), базирующийся на изучении эмоций, которые те или иные свойства (атрибуты) продукта вызывают у потребителей [15].

Каждый атрибут может быть отнесен к следующим категориям качеств:

– обязательная (базовая, основная) категория качества (Must-be quality, «М») представляет собой определенные характеристики, на присутствие которых рассчитывают клиенты, воспринимая их как нечто само собой разумеющееся. При надлежащем исполнении потребители демонстрируют нейтральную реакцию, но при ненадлежащем возникает крайне негативный отклик;

– одномерная (требуемая, стандартная) категория качества (One-dimensional quality, «О») включает те характеристики, наличие которых вызывает удовлетворенность, а отсутствие приводит к недовольству. Данные характеристики часто упоминаются в обсуждениях и становятся предметом конкуренции между компаниями. Эта категория качества соответствует количественным параметрам производимой продукции;

– привлекательная (опережающая, очаровательная) категория качества (Attractive quality, «А») охватывает те характеристики, полное достижение которых обеспечивает высокую степень удовлетворенности, при этом их отсутствие не провоцирует негативной реакции со стороны потребителей;

– безразличная категория качества (Indifferent quality, «I») относится к таким аспектам продукта, которые не оказывают влияния на степень удовлетворенности либо неудовлетворенности клиентов;

– обратная категория качества (Reverse quality, «R») представляет собой характеристики продукта или услуги, вызывающие реакцию у потребителей, противоположную ожидаемой. При наличии данных характеристик возникает неудовлетворенность, а при их отсутствии наблюдается удовлетворенность клиентов. Эта категория качества указывает на ситуации, когда предпочтения потребителей прямо противоположны тому, что изначально задумывалось разработчиками продукта.

Определение категории атрибута осуществляется следующим образом: по каждому из атрибутов респонденту задается пара комплементарных вопросов (функциональная и дисфункциональная характеристика) в следующих формулировках:

1. Как вы отнесетесь к тому, что «название атрибута» будет ПРИСУТСТВОВАТЬ у продукта?
2. Как вы отнесетесь к тому, что «название атрибута» будет ОТСУТСТВОВАТЬ у продукта?

На каждый вопрос может быть выбран только один из следующих вариантов ответа:

«мне нравится»;

«я ожидаю этого»;

«мне всё равно»;

«мне бы не понравилось, но я потерплю»;

«мне это категорически не нравится».

Комбинация из ответов респондента на вопросы по каждому из атрибутов даёт возможность отнести их к той или иной категории (таблица 1).

Определение категории атрибута в модели Кано

Функциональная характеристика (наличие атрибута)	Дисфункциональная характеристика (отсутствие атрибута)				
	«Мне нравится»	«Я ожидаю этого»	«Мне всё равно»	«Мне бы не понравилось, но я потерплю»	«Мне это категорически не нравится»
«Мне нравится»	Q	A	A	A	O
«Я ожидаю этого»	R	I	I	I	M
«Мне всё равно»	R	I	I	I	M
«Мне бы не понравилось, но я потерплю»	R	I	I	I	M
«Мне это категорически не нравится»	R	R	R	R	Q

По каждой из категорий и по каждому из атрибутов ответы респондентов суммируются: отнесение атрибута к той или иной категории определяется простым большинством. Если разница между ними небольшая, используется тест Фонга. Тест позволяет измерить степень различий между двумя близко ранжированными категориями среди различных атрибутов услуг и определяет, существует ли статистически значимое различие между двумя наиболее частыми наблюдениями при уровне достоверности 90%. Расчет осуществляется по формуле (1).

$$Q = 1,65 \times \sqrt{(a + b)(2n - a - b) / 2n} \quad (1)$$

где:

a и b – частота двух близко ранжированных категорий;

n – общее количество ответов.

Это значение Q сравнивается с абсолютным значением |a-b|, и если значение Q больше абсолютного значения – это указывает на то, что разница между категориями статистически незначима [16].

Далее проводится подсчет индекса удовлетворенности потребителя и индекса неудовлетворенности по каждому из атрибутов.

Индекс удовлетворенности клиентов рассчитывается путем сложения общего количества ответов «А» и «О» и деления их на общее количество ответов «А», «О», «М» и «I» (результаты «R» и «Q» игнорируются), как указано ниже (2).

$$I_y = \frac{A+O}{A+O+M+I} \quad (2)$$

Далее рассчитывается индекс неудовлетворенности. Коэффициент неудовлетворенности рассчитывается путем сложения количества ответов М и О и деления их на тот же нормализующий фактор, что и коэффициент удовлетворенности. Перед результатом добавляется знак «минус», чтобы подчеркнуть его негативное влияние на удовлетворенность клиента, если данный атрибут будет отсутствовать (3).

$$I_{ну} = - \frac{M+O}{A+O+M+I} \quad (3)$$

Если коэффициент неудовлетворенности приближается к -1, то влияние на неудовлетворенность клиентов особенно сильно, если анализируемый атрибут отсутствует.

Затем строится таблица, где сравниваются атрибуты и их индексы. Данные таблицы могут быть визуализированы с помощью диаграммы рассеяния. Данная диаграмма характеризуется вертикальной осью, отражающей потенциал удовлетворенности потребителей (от 0 до 1), и горизонтальной осью, демонстрирующей потенциал их неудовлетворенности (от 0 до -1). Разделение карты удовлетворенности и неудовлетворенности на четыре сектора позволяет визуализировать позиции точек, каждая из которых соответствует определенному номеру атрибута.

Материалы и методы исследования.

Методом мозгового штурма рабочей группой в составе 5 специалистов Регионального центра общественного здоровья и сотрудников кафедры общественного здоровья и здравоохранения, имеющих многолетний опыт практической работы в сфере профилактики и опыт проведения социологических исследований по вопросам здоровьесбережения, был составлен перечень из 11 атрибутов – качеств, которые могут присутствовать в КПУЗР и являются юридически обязательными (медосмотры), социально ожидаемыми (реабилитация) или перспективными, по мнению экспертов, для создания «здоровых рабочих мест» (цифровые атрибуты):

1. Проведение регулярных медосмотров.
2. Организация регулярных занятий физической культурой.
3. Наличие здорового питания в столовой или буфете.
4. Телемедицинская поддержка (возможность получать медицинские консультации и рекомендации удаленно с использованием видеосвязи, чатов или других электронных каналов, не покидая рабочего места).
5. Автоматизированный контроль уровня физической активности сотрудников (интеграция с умными браслетами, датчиками).
6. Корпоративные скидки на фитнес-клубы.
7. Программы реабилитации после профессиональных заболеваний.
8. Наличие комнаты кратковременного отдыха (место, где можно расслабиться и подремать в течение рабочего дня).
9. Возможность предоставления отгула для посещения врача в течение рабочего дня.
10. Программы стресс-менеджмента.
11. Корпоративные челленджи, связанные со здоровьем (10 тысяч шагов в день, один день без вредных сладостей).

Указанные атрибуты либо уже применяются в ряде корпоративных программ укрепления здоровья работающих (медосмотры, занятия физкультурой, корпоративные скидки на фитнес-клубы), либо могут характеризоваться как перспективные (автоматизированный контроль уровня физической активности, корпоративные челленджи).

Далее был проведен опрос-анкетирование, целью которого было определить наиболее значимые и привлекательные атрибуты идеальной ПКУЗР среди работающего населения Тюменской области. Анкеты были размещены в корпоративных чатах трех предприятий разных сфер: промышленного предприятия, научно-производственного предприятия и медицинской организации.

Анкетирование было добровольным и анонимным. Критерием включения в неслучайную выборку были трудоустроенность в организации и постоянное проживание на территории Тюменской области. Сбор данных проводился на платформе Яндекс.Формы в период с 24.02.2025 по 07.03.2025.

При обработке данных использовался табличный процессор Microsoft Excel, а также авторская программа на Python, позволяющая соотнести атрибут и категорию по модели Кано.

В исследовании приняли участие 345 респондентов. Выборка характеризуется выраженным преобладанием женщин: 91,30% (n = 315) против 8,70% мужчин (n = 30). Возрастная структура участников распределилась следующим образом: 42,61% (n = 147) составили респонденты в возрасте от 18 до 35 лет, 48,41% (n = 167) – в возрасте от 36 до 55 лет, 8,93% (n = 31) – старше 56 лет.

Большинство респондентов имеют высокий уровень образования: 58,55% (n = 202) окончили или обучаются в вузах, 40,87% (n = 141) имеют среднее профессиональное образование (колледж, техникум), только 0,58% (n = 2) указали наличие среднего (школьного) образования.

По профессиональному статусу выборка включает: 63,77% (n = 220) рабочих, 36,23% (n = 125) служащих.

В целом, полученная выборка подходит для анализа мнений сотрудников крупных предприятий с преобладанием женского персонала в возрасте от 18 до 55 лет.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате обработки данных по определению категории атрибутов были получены следующие

результаты (таблица 2).

Таблица 2

Доли категорий атрибутов корпоративных программ укрепления здоровья работающих

Атрибут	Категория					
	A	O	M	I	R	Q
1. Проведение регулярных медосмотров	32,95%	34,39%	1,73%	27,75%	1,45%	1,45%
2. Организация регулярных занятий физической культурой	34,68%	18,50%	2,31%	30,92%	10,40%	2,89%
3. Наличие здорового питания в столовой или буфете	41,62%	39,02%	2,60%	14,45%	0,58%	1,45%
4. Телемедицинская поддержка (возможность получать медицинские консультации и рекомендации удалённо с использованием видеосвязи, чатов или других электронных каналов, не покидая рабочего места)	33,24%	18,21%	1,45%	36,99%	6,94%	2,89%
5. Автоматизированный контроль уровня физической активности сотрудников (интеграция с умными браслетами, датчиками)	23,12%	12,72%	0,58%	35,84%	23,99%	3,47%
6. Корпоративные скидки на фитнес-клубы	35,55%	43,64%	2,02%	16,47%	0,87%	1,16%
7. Программы реабилитации после профессиональных заболеваний	31,79%	47,98%	2,89%	14,74%	0,58%	1,73%
8. Наличие комнаты кратковременного отдыха (место, где можно расслабиться и подремать в течение рабочего дня)	32,08%	44,51%	2,31%	16,76%	2,02%	2,02%
9. Возможность предоставления отгула для посещения врача в течение рабочего дня	33,82%	43,93%	3,18%	16,47%	0,87%	1,45%
10. Программы стресс-менеджмента	30,06%	25,72%	2,60%	37,28%	2,02%	2,02%
11. Корпоративные челленджи, связанные со здоровьем (10 тысяч шагов в день, один день без вредных сладостей)	32,37%	17,34%	0,87%	41,33%	5,49%	2,31%

С помощью теста Фонга (1) была рассчитана статистическая значимость различий в определении принадлежности атрибута категории. Тест показал статистическую достоверность определения категорий атрибутов с 5 по 11 и незначимость в определении категорий с 1 по 4. Это значит, что атрибуты с 1 по 4 нужно оценить с учетом их отношения к двум категориям, наиболее часто выбираемым респондентами.

Затем по формулам (2) и (3) были рассчитаны индексы удовлетворенности и неудовлетворенности по каждому из атрибутов (таблица 3).

Таблица 3

Индексы удовлетворенности и неудовлетворенности атрибутами корпоративных программ укрепления здоровья работающих

Атрибут	Категория*	ИУ	ИНУ
1. Проведение регулярных медосмотров	O (A)	0,7	-0,37
2. Организация регулярных занятий физической культурой	A(I)	0,62	-0,24
3. Наличие здорового питания в столовой или буфете	A(O)	0,83	-0,43
4. Телемедицинская поддержка (возможность получать медицинские консультации и рекомендации удалённо с использованием видеосвязи, чатов или других электронных каналов, не покидая рабочего места)	I(A)	0,57	-0,22
5. Автоматизированный контроль уровня физической активности сотрудников (интеграция с умными браслетами, датчиками)	I	0,5	-0,18
6. Корпоративные скидки на фитнес-клубы	O	0,81	-0,47
7. Программы реабилитации после профессиональных заболеваний	O	0,82	-0,52
8. Наличие комнаты кратковременного отдыха (место, где можно расслабиться и подремать в течение рабочего дня)	O	0,8	-0,49
9. Возможность предоставления отгула для посещения врача в течение рабочего дня	O	0,8	-0,48
10. Программы стресс-менеджмента	I	0,58	-0,3
11. Корпоративные челленджи, связанные со здоровьем (10 тысяч шагов в день, один день без вредных сладостей)	I	0,54	-0,2

*В скобках – вторая по популярности категория для всех атрибутов с недостоверным определением категории.

Затем мы визуализировали данную таблицу с помощью средств Microsoft Excel. Номера на диаграмме соответствуют номерам атрибутов в таблицах 2, 3 (рис. 1).

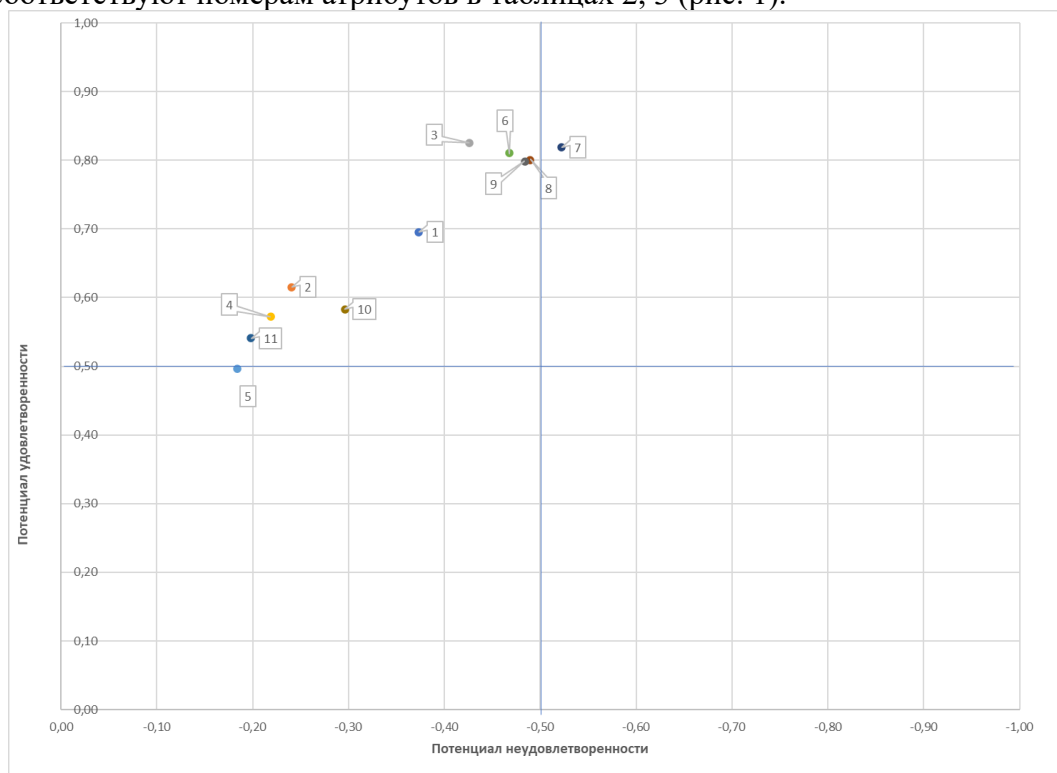


Рисунок 1 – Карта Кано для атрибутов корпоративных программ укрепления здоровья работающих

Представленные данные позволяют выделить качества: одномерные, привлекательные и качества с двойственным восприятием.

1. Приоритетные атрибуты (одномерные качества). Эти атрибуты следует рассматривать как базовую часть корпоративной программы укрепления здоровья работающих, поскольку их отсутствие вызывает значительное неудовлетворение. К этим атрибутам относятся следующие:

- программы реабилитации после профессиональных заболеваний;
- наличие комнаты кратковременного отдыха;
- возможность предоставления отгула для посещения врача;
- корпоративные скидки на фитнес-клубы.

Можно предположить, что женщины трудоспособного возраста часто сталкиваются с нагрузками, связанными с совмещением работы и семейных обязанностей. Реабилитация воспринимается как базовая необходимость для сохранения здоровья и профессиональной активности, а отсутствие таких программ вызывает недовольство, так как сотрудницы ожидают, что работодатель берет ответственность за их безопасность. Вероятно, что женщины чаще мужчин обращаются к врачам (включая вопросы репродуктивного здоровья, здоровья детей), поэтому невозможность легально отлучиться с работы без потери зарплаты вызывает стресс и ассоциируется с отсутствием гибкости у работодателя. В то же время, физическая активность – социально одобряемая норма для женщин этой группы, и из-за этого скидки на посещение спортивного зала воспринимаются как минимальная поддержка здоровья, их отсутствие указывает на недостаточную заботу.

2. Потенциал для дифференциации (привлекательные качества). Эти атрибуты могут стать конкурентным преимуществом и сильно повышают удовлетворенность при их наличии. К ним относятся:

- наличие здорового питания в столовой или буфете (самый высокий показатель удовлетворения);
- организация регулярных занятий физической культурой.

Самый высокий показатель удовлетворения по наличию здорового питания, можно связать с тем, что здоровое питание напрямую обеспечивает повседневный комфорт и способствует удовлетворению

базовых потребностей. Организация регулярных занятий физической культурой воспринимается как «бонус», который помогает социализации и формирует позитивный имидж компании. Однако отсутствие таких занятий не критично, если есть альтернативы (например, скидки в фитнес-клубы).

Атрибуты с двойственным восприятием:

- проведение регулярных медосмотров $[O(A)]$ – воспринимается и как необходимость, и как привлекательное дополнение;
- телемедицинская поддержка $[I(A)]$ – в целом воспринимается безразлично, но для части сотрудников является привлекательным качеством;
- организация регулярных занятий физической культурой $[A(I)]$ – может восприниматься как привлекательное качество, но также быть безразличным.

С одной стороны, проведение медосмотров является обязательной процедурой (особенно при вредных условиях труда), с другой стороны представляет собой часть заботы о профилактике заболеваний со стороны работодателя. Для женщин это может быть важно как доказательство системного подхода к здоровью.

Телемедицинские консультации удобны для решения ряда вопросов, но вызывают недоверие у части сотрудниц. Такую ситуацию можно объяснить или стереотипами представлений о низком качестве удаленных услуг, или недостаточной информированностью о современных возможностях телемедицины.

Что касается организации проведения занятий физической культурой, то респонденты считают это относительно привлекательным качеством, однако отсутствие таких занятий не критично, если есть альтернативы (например, скидки в фитнес-клубы). Полагаем, что здесь имеет значение, какая именно физическая активность будет предлагаться сотрудникам на рабочем месте.

3. Наименее важные атрибуты (безразличные качества). Эти атрибуты можно включать в программу выборочно, учитывая имеющиеся ресурсы, так как их отсутствие вызывает минимальное неудовлетворение. К ним относятся:

- автоматизированный контроль физической активности;
- программы стресс-менеджмента;
- корпоративные челленджи, связанные со здоровьем.

Автоматизированный контроль параметров состояния организма может вызывать ассоциации с тотальным контролем, что противоречит ожиданиям приватности и может восприниматься как вторжение в личное пространство. Программы стресс-менеджмента воспринимаются как абстрактные или недостаточно практичные. Респонденты могут также считать, что стресс – это часть работы, и предпочитают самостоятельно формировать личные копинг-стратегии. Корпоративные челленджи предположительно ассоциируются с «игрой», а не реальной заботой о здоровье, поэтому такие активности могут казаться инфантильными или не соответствующими их потребностям.

Рекомендуется в первую очередь обеспечить атрибуты, отнесенные к одномерному качеству, затем добавлять привлекательные качества для повышения конкурентоспособности программы. Атрибуты, отнесенные к безразличным качествам, могут быть реализованы при наличии дополнительных ресурсов.

Результаты в большей степени отражают предпочтения женщин-работниц исходя из их выраженного преобладания в выборке (91,3%). Учитывая добровольный и анонимный характер участия в опросе, такое гендерное соотношение респондентов может быть расценено как свидетельство большей заинтересованности женщин в здоровьесберегающих программах в сравнении с мужчинами. Таким образом, следует говорить о необходимости гендерно-ориентированного подхода для оптимизации корпоративных программ. Также стоит учитывать, что более 90% респондентов находятся в возрастном диапазоне до 55 лет, что может влиять на восприятие важности различных атрибутов сохранения и поддержания здоровья.

Структура анкеты не включала вопрос о конкретном месте работы респондентов. В связи с этим анализ статистических различий в выборе атрибутов корпоративных программ управления здоровьем в зависимости от типа организации не проводился. Основная цель исследования заключалась в оценке

потенциальной применимости метода Кано для изучения отношения работников к корпоративным программам управления здоровьем, хотя учет сферы занятости респондентов является важным аспектом для адаптации корпоративных программ к специфике различных организаций. В дальнейших исследованиях планируется включить соответствующий вопрос в анкету, что позволит провести анализ статистических различий и разработать рекомендации, учитывающие особенности различных групп.

Выводы. Практическая значимость исследования заключается в разработке рекомендаций для предприятий по внедрению научно обоснованных и экономически эффективных мер здоровьесбережения, соответствующих как международным стандартам (ВОЗ, ISO 45003), так и российским законодательным реалиям, с учетом гендерного состава работников и особенностей производственных процессов. Модель Кано может быть рекомендована специалистам по общественному здоровью и работодателям в качестве инструмента для совершенствования корпоративных программ укрепления здоровья работающих.

Сведения о вкладе авторов.

Брынза Н.С. – идея и разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Горбунова О.П. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ литературы, сбор и интерпретация данных, написание текста, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи (25%).

Стрельников С.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи (25%).

Ушакова О.М. – создание программы на Python для обработки результатов исследования, анализ и интерпретация данных (10%).

Сунгатуллина А.М. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных (10%).

Туров Р.С. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных (10%).

Благодарность. Авторы выражают благодарность Неверовой Елене Николаевне, главному врачу ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» за содействие в проведении исследования.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

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

Список литературы:

1. Паспорт федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек». URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/184/original/паспортФПУкрепление_общественного_здоровья.pdf?1567700975 (Дата обращения: 10 апреля 2025).
2. Решетникова Ю.С., Скримскис А.М., Княжева Н.Н., Каткова А.Л. Опрос сотрудников компании как основа разработки корпоративной программы здоровьесбережения. Университетская медицина Урала. 2022. 8. 2 (29). 57–59. EDN IPTGDV.
3. Короленко А.В. Здоровьесбережение на рабочем месте: актуальные вопросы через призму общественного мнения. Журнал социологических исследований. 2021. 2. 48-63. EDN BEOXEC.
4. Слесарчук А.В. Применение метода Кано для повышения качества глюкометров. Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2023. 4. 475–479. DOI

- 10.24412/2071-6168-2023-4-475-479. EDN ASSZLT.
5. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С. Интенный профиль населения Российской Федерации к системам визуализации медицинских организаций: одномоментное опросное социологическое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021. 28. 6. 59-72. DOI 10.25207/1608-6228-2021-28-6-59-72. EDN UMKTFD.
 6. Троица С.Г., Кугач В.В. Оценка лояльности к аптеке пожилых посетителей с применением метода Кано. Вестник фармации. 2021. 2 (92). 24–33. DOI 10.52540/2074-9457.2021.2.24. EDN LSMMTZ.
 7. Дорофеева В.В., Гибатдинова Н.Д., Галкина Г.А. Метод Кано как инструмент оценки вклада параметров деятельности аптечной организации в формирование ценности фармацевтической помощи. Современные проблемы науки и образования. 2013. 1. 385. EDN PWBCIL.
 8. Меркурьева Г.Ю., Камаева С.С., Николаева Н.Г., Умарова Н.Н. Применение метода Н. Кано для оценки удовлетворённости студентов образовательным процессом по фармацевтической технологии. Современные проблемы науки и образования. 2024. 1. 39. – DOI 10.17513/spno.33233. – EDN OXYAQV.
 9. Materla T., Cudney E.A., Antony J. The application of Kano model in the healthcare industry: a systematic literature review. Total Quality Management & Business Excellence. 2019. T. 30. The application of Kano model in the healthcare industry. 5–6. 660–681.
 10. Yao H., Guo P., Du W., Zhang Y., Li T., Xiao G. Service demand analysis and optimization strategy construction of emergency observation patients based on the Kano model. Heliyon. 2024 Aug 14. 10 (16). 36323. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36323. PMID: 39247322; PMCID: PMC11378884.
 11. Materla T., Cudney E.A., Hopen D. Evaluating factors affecting patient satisfaction using the Kano model. Int J Health Care Qual Assur. 2019 Feb 11. 32 (1): 137–151. doi: 10.1108/IJHCQA-02-2018-0056. PMID: 30859869.
 12. Barrios-Ipenza F., Calvo-Mora A., Criado-García F., Curioso W.H. Quality Evaluation of Health Services Using the Kano Model in Two Hospitals in Peru. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 7. 18 (11). 6159. doi: 10.3390/ijerph18116159. PMID: 34200305; PMCID: PMC8201113.
 13. Adem, Aylin & Yilmaz Kaya, Burcu & Dağdeviren, Metin. (2019). An Ergonomic Investigation of Working Environment with Kano Model and Universal Design Principles. Gazi University Journal of Science. 32. 582–593.
 14. Jjebraily P., Omidvari M. Development of a workplace ergonomics assessment pattern using KANO model and QFD integration approach. IOH 2015. 12 (2). 35–49.
 15. Kano N., Seraku N., Takahashi F., Tsuji S. Attractive quality and must-be quality. The Journal of the Japanese Society for Quality Control. 14 (2). 39–48 (1984).
 16. Fong D. (1996). Using the self-stated importance questionnaire to interpret Kano questionnaire results. Center for Quality Management Journal. 5 (3). 21–24.

References:

1. Passport of the federal project “Formation of a system of motivating citizens to a healthy lifestyle, including healthy eating and giving up bad habits”. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/184/original/паспортФПУкрепление_общественного_здоровья.pdf?1567700975. (Accessed 10 April, 2025) (In Russian).
2. Reshetnikova Yu. S., Skrimskis A. M., Knyazheva N. N., Katkova A. L. Survey of company employees as a basis for developing a corporate health-preservation program. University Medicine of the Urals. 2022. 8. 2(29). 57-59. EDN IPTGDV (In Russian).
3. Korolenko A.V. Health protection in the workplace: current issues through the prism of public opinion. Journal of sociological research. 2021. 2. 48-63. EDN BEOXEC (In Russian).
4. Slesarchuk A. V. Application of the Kano method to improve the quality of blood glucose meters. Bulletin of Tula State University. Technical sciences. 2023. 4. 475-479. DOI 10.24412/2071-6168-2023-4-475-479. EDN ASSZLT (In Russian).
5. Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S. Public intent profile towards medical facility visualisation

- systems in Russian Federation: a one-stage sociological survey. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021. 28. 6. 59-72. DOI 10.25207/1608-6228-2021-28-6-59-72. EDN UMKTFD (In Russian).
6. Troina S.G., Kugach V.V. Evaluation of loyalty to the pharmacy of elderly visitors using the Kano method. *Bulletin of Pharmacy*. 2021. 2 (92). 24–33. DOI 10.52540/2074-9457.2021.2.24. EDN LSMMTZ (In Russian).
 7. Dorofeeva V.V., Gibatdinova N.D., Galkina G.A. The Kano method as a tool of the assessment of the contribution of parameters of activity of the pharmaceutical organization in formation of value of the pharmaceutical help. *Modern problems of science and education*. 2013. 1. 385. EDN PWBCIL (In Russian).
 8. Merkuryeva G.Yu., Kamaeva S.S., Nikolaeva N.G., Umarova N.N. Application of the N.Kano method to assess students' satisfaction with the educational process in pharmaceutical technology. *Modern Problems of Science and Education*. 2024. 1. 39. – DOI 10.17513/spno.33233. – EDN OXYAQV (In Russian).
 9. Materla T., Cudney E.A., Antony J. The application of Kano model in the healthcare industry: a systematic literature review. *Total Quality Management & Business Excellence*. 2019. 30. The application of Kano model in the healthcare industry. 5-6. 660-681.
 10. Yao H., Guo P., Du W., Zhang Y., Li T., Xiao G. Service demand analysis and optimization strategy construction of emergency observation patients based on the Kano model. *Heliyon*. 2024 Aug 14. 10(16). 36323. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36323. PMID: 39247322; PMCID: PMC11378884.
 11. Materla T., Cudney E.A., Hopen D. Evaluating factors affecting patient satisfaction using the Kano model. *Int J Health Care Qual Assur*. 2019 Feb 11. 32(1):137-151. doi: 10.1108/IJHCQA-02-2018-0056. PMID: 30859869.
 12. Barrios-Ipenza F., Calvo-Mora A., Criado-García F., Curioso W.H. Quality Evaluation of Health Services Using the Kano Model in Two Hospitals in Peru. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 7. 18(11). 6159. doi: 10.3390/ijerph18116159. PMID: 34200305; PMCID: PMC8201113.
 13. Adem, Aylin & Yilmaz Kaya, Burcu & Dağdeviren, Metin. (2019). An Ergonomic Investigation of Working Environment with Kano Model and Universal Design Principles. *Gazi University Journal of Science*. 32. 582-593.
 14. Jjebraily P., Omidvari M. Development of a workplace ergonomics assessment pattern using KANO model and QFD integration approach. *IOH* 2015. 12 (2). 35-49.
 15. Kano N., Seraku N., Takahashi F., Tsuji S. Attractive quality and must-be quality. *The Journal of the Japanese Society for Quality Control*. 14(2). 39-48 (1984)
 16. Fong D. (1996). Using the self-stated importance questionnaire to interpret Kano questionnaire results. *Center for Quality Management Journal*. 5(3). 21-24.

Информация об авторах:

1. **Брынза Наталья Семеновна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: brynzans@tyumsmu.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN-код: 8404-2042, AuthorID: 792717.
2. **Горбунова Ольга Петровна**, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: gorbunovaop@tyumsmu.ru, dzgor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2830-2038>, SPIN-код: 6850-1528. AuthorID: 792719.
3. **Стрельников Сергей Сергеевич**, канд. филос. наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики, e-mail: sss15@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-0022>, SPIN-код: 1344-3897, Author ID: 627965.
4. **Ушакова Ольга Михайловна**, канд. филос. наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики, e-mail: uschakova.om@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2247-9003>, SPIN-код: 7021-8298, AuthorID: 1055463.
5. **Сунгатуллина Алина Марселевна**, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: SAM@cmpto.ru;

6. **Туров Ростислав Сергеевич**, канд. филос. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: turov.rostislav@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4973-1395>, SPIN-код: 5321-9358, AuthorID: 884642.

Author information:

1. **Brynza N.S.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, e-mail: brynzans@tyumsmu.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN-код: 8404-2042, AuthorID: 792717.
2. **Gorbunova O.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare, e-mail: gorbunovaop@tyumsmu.ru, dzgor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2830-2038>, SPIN-код: 6850-1528. AuthorID: 792719.
3. **Strelnikov S.S.**, Candidate of Philosophical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Informatics and Biological Physics, e-mail: sss15@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-0022>, SPIN-код: 1344-3897, Author ID: 627965.
4. **Ushakova O.M.**, Candidate of Philosophical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Informatics and Biological Physics, e-mail: uschakova.om@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2247-9003>, SPIN-код: 7021-8298, AuthorID: 1055463.
5. **Sungatullina A.M.**, Assistant of the Department of Public Health and Healthcare, e-mail: SAM@cmpto.ru.
6. **Turov R.S.**, Candidate of Philosophical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare, e-mail: turov.rostislav@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4973-1395>, SPIN-код: 5321-9358, AuthorID: 884642.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

¹Галеев И.Р., ²Погорельчук В.В., ¹Миронов П.И.

ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 450073, Россия, г. Уфа, ул. Ленина д. 3;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Аннотация.

Цель исследования – оценка ассоциированности метаболического синдрома (MetS) с послеоперационными осложнениями и продолжительностью лечения пожилых пациентов после робот-ассистированной радикальной простатэктомии.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное, контролируемое, одноцентровое наблюдательное исследование. 100 пациентов были разделены на группу сравнения ($n = 50$) и группу MetS ($n = 50$).

Результаты исследования и их обсуждение. Частота послеоперационных осложнений была статистически значимо больше у пациентов с MetS ($p = 0,005$). Длительность послеоперационной госпитализации была статистически значимо больше у пациентов с MetS.

Выводы. У пожилых пациентов с метаболическим синдромом выполнение робот-ассистированной радикальной простатэктомии достоверно чаще сопровождается развитием послеоперационных нежелательных событий с более длительным стационарным лечением.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, метаболический синдром, послеоперационные осложнения

¹Galeev I.R., ²Pogorelchuk V.V., ¹Mironov P.I.

PERIOPERATIVE PERIOD IN ELDERLY PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AT ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY

¹Bashkortostan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: 3 Lenin St., Ufa, Russia, 450073;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, Russia, 194100

The aim of the study: to evaluate the association of metabolic syndrome (MetS) with postoperative complications and duration of treatment in elderly patients after robot-assisted radical prostatectomy.

Material and methods of the study. A retrospective, controlled, single-center observational study was conducted. 100 patients were divided into a comparison group ($n = 50$) and a MetS group ($n = 50$).

Results of the study and their discussion. The incidence of postoperative complications was statistically significantly higher in patients with MetS ($p = 0,005$). The duration of postoperative hospitalization was statistically significantly longer in patients with MetS.

Conclusions. In elderly patients with metabolic syndrome, robot-assisted radical prostatectomy is significantly more often accompanied by the development of postoperative adverse events and a longer duration of treatment.

Keywords: radical prostatectomy, metabolic syndrome, postoperative complications

Введение.

В настоящее время аспекты анестезиологического обеспечения робот-ассистированной радикальной простатэктомии хорошо изучены [1–4]. В тоже время имеются особенности анестезиологического обеспечения и хирургической техники операции, ассоциированные со степенью выраженности коморбидной патологии у данных больных [5, 6].

Известно, что сопутствующие заболевания, связанные с метаболическим синдромом (MetC), достоверно увеличивают периоперационный риск [7]. В отличие от пациентов с изолированным ожирением, люди с MetC подвержены большему риску ишемической болезни сердца, обструктивного сонного апноэ, гиперкоагуляции и легочной дисфункции [8]. Для врача анестезиолога-реаниматолога MetC увеличивает сложность и риск анестезиологического обеспечения и усложняет список пред-, интра- и послеоперационных осложнений, относящихся к безопасному периоперационному уходу [9]. Основные связи между различными компонентами MetC неизвестны, и не существует единого диагностического лабораторного теста. Вместо этого метаболический синдром определяется клиническими критериями так же, как синдром острого респираторного дистресс-синдрома. Эта недоступность целевого диагностического тестирования усложняет оценку анестезиологического риска. Цель нашего исследования состояла в оценке ассоциированности MetC с послеоперационными осложнениями и продолжительностью лечения пожилых пациентов после мини-инвазивной радикальной простатэктомии.

Материал и методы исследования. Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, одноцентровое, наблюдательное. Мы проанализировали данные пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших минимально инвазивную операцию радикальную простатэктомию в Клинике Башкирского государственного медицинского университета с июня 2020 года по июнь 2024 года. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета. В исследование были последовательно включены 100 пациентов, которые были разделены на пациентов с MetC ($n = 50$, основная группа) и пациентов, не имеющих MetC ($n = 50$, группа сравнения). Метаболический синдром определяли наличием 3 или более критериев: (1) окружность талии ≥ 88 см для женщин и ≥ 102 см для мужчин; (2) холестерин липопротеидов высокой плотности < 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин; (3) триглицериды ≥ 150 мг/дл; (4) артериальное давление: систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 80 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивных препаратов; (5) уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,5$ ммоль/л.

Всем пациентам проводили непрерывный мультимодальный мониторинг (Cardiocard[®] 5, Datex Ohmeda[®], GE Healthcare, США). Индукцию анестезии проводили внутривенными болюсами пропофола 1,5–2 мг/кг, фентанила 1–2 мкг/кг и рокурония 0,6 мг/кг в зависимости от возраста. Дозы гипнотиков и опиоидов корректировали в соответствии с тощей массой тела, в то время как дозы недеполяризующего миорелаксанта корректировали в соответствии с идеальной массой тела из-за изменения потребности в дозе препарата, связанной с ожирением. Поддержание общей анестезии проводили севофлураном или пропофолом, ориентируясь на значения биспектрального индекса (BIS[™], Medtronic, США) 45–65; анальгезию поддерживали болюсами фентанила 1 мкг/кг по мере необходимости. Искусственную вентиляцию легких проводили с дыхательным объемом 6–8 мл/кг идеальной массы тела; положительное давление в конце выдоха применяли ко всем пациентам.

Послеоперационные осложнения определяли как любое отклонение от идеального послеоперационного течения, не присущее операции и не являющееся неизлечимым, и разделяли на сердечно-сосудистые, дыхательные, неврологические, хирургические, почечные.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Для описательного анализа непрерывные переменные представили как медиана и 25–75% межквартильный разброс (МКР); категоризованные переменные представили как абсолютное значение (n) и относительную частоту (%). Достоверность различий между непараметрическими критериями оценивали с помощью u -критерия Манна–Уитни.

Категорированные переменные сравнивали с помощью χ^2 -теста Пирсона или точного ϕ -теста Фишера. Критическое значение двустороннего уровня значимости принимали равным 5%.

Результаты исследования.

Исходные демографические, антропометрические, анамнестические и функциональные характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 65,2 лет, индекса массы тела – 27,4 кг/м². Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хронические обструктивные или рестриктивные болезни лёгких, почечные и печеночные заболевания) были у 62% пациентов. Все пациенты были II или III функционального класса ASA. Данные указывают на то, что сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и исходной оценке анестезиологического риска.

Таблица 1.

Демографические и функциональные данные пациентов

Данные	Группа сравнения n = 50	Группа MetC n = 50	p
Демографические и антропометрические данные			
Возраст, лет	68,0 (65,2–84,0)	68,4 (65,5–82,3)	0,913
Индекс массы тела, кг/м ²	24,2 (22,0–27,4)	30,6 (26,4–31,3)	<0,001
Компоненты MetC			
Артериальная гипертензия	22 (44%)	38 (76%)	0,001
Сахарный диабет	6 (12%)	30 (60%)	<0,001
Избыточная масса тела	3 (6%)	46 (92%)	<0,001
Сопутствующие заболевания			
Сердечно-сосудистые	6 (12%)	35 (70%)	<0,001
Неврологические	4 (8%)	10 (20%)	0,148
Легочные	6 (12%)	11 (22%)	0,185
Почечные	6 (12%)	7 (14%)	0,767
Печеночные	3 (6%)	4 (8%)	1
≤3 заболеваний	45 (90%)	6 (12%)	<0,001
>3 заболеваний	5 (10%)	44 (88%)	<0,001
Функциональный класс ASA, II/III	43/7	41/9	1

В Таблице 2 обобщены интраоперационные характеристики, которые могли повлиять на частоту послеоперационных осложнений и исходы. Медиана времени операции составила 153 минуты, время пребывания пациентов в положении Тренделенбурга – 127 минут. Усредненная кровопотеря в периоперационном периоде составила ≈144 мл, потребовавшая общее количество интраоперационного восполнения жидкости 875 мл. Между группами пациентов не было статистически значимых различий в продолжительности и условиях выполнения операции, оценке кровопотери и расходе анестетиков. В то же время у пациентов с MetC отмечалась статистически значимо более низкая доставка и потребление кислорода при том, что эти показатели находились в пределах референсных значений.

Таблица 2.

Интраоперационные данные пациентов

Данные	Группа сравнения n = 50	Группа MetC n = 50	p
Продолжительность операции, мин.	138 (120–200)	168 (120–210)	0,081
Длительность положения Тренделенбурга, мин.	110 (100–190)	145 (100–200)	0,056
Внутрибрюшное давление, мм рт. ст.	15 (15–15)	15 (15–15)	1
Угол Тренделенбурга, градус	21 (19–21)	22 (20–23)	0,053
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	91,6 (87,9–105)	96,5 (90,8–102)	0,093
FiO ₂	0,6 (0,6–0,6)	0,6 (0,6–0,6)	1

Кровопотеря, мл	139 (50–200)	150 (90–180)	0,658
Объем инфузий, мл	750 (750–1000)	1000 (800–1400)	0,008
DO ₂ , мл/мин/м ²	606 (540–670)	501 (490–550)	0,001
VO ₂ , мл/мин/м ²	200 (106–290)	110 (90–165)	0,002
Диурез, мл	200 (150–200)	200 (200–200)	1
Пропофол, мг	1210 (911–1291)	1290 (920–1300)	0,295
Фентанил, мкг	400 (300–450)	450 (350–550)	0,16

В первые 24 часа после операции показатели среднего артериального давления, центрального венозного давления, насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) и частоты сердечных сокращений были одинаковыми в обеих группах (Таблица 3). Итоговая оценка органной дисфункции по шкале SOFA также не различалась (Таблица 3).

Таблица 3.

Клинико-лабораторные данные после операции

Данные	Группа сравнения n = 50	Группа MetC n = 50	p
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	82,1 (69,7–104)	84,0 (70,0–101)	0,756
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	79,0 (69,0–94,0)	83,0 (66,0–98,0)	0,489
Центральное венозное давление, мм рт. ст.	7,7 (5,9–10,5)	8,0 (6,0–12,6)	0,793
SpO ₂ , %	96	6	-
Шкала SOFA, баллы	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,5)	1

У 38 пациентов развилось в общей сложности 58 нежелательных послеоперационных событий; наиболее частыми были неврологические и сердечно-сосудистые осложнения (Таблица 4). Основным неврологическим осложнением была послеоперационная когнитивная дисфункция. Частота вышеперечисленных осложнений была со статистически значимой разницей между группами пациентов. Вариабельность остальных осложнений была сопоставима между группами. Объединение всех послеоперационных осложнений в комбинированный исход показало, что хотя количество осложнений на одного пациента было сопоставимым между исследуемыми группами, но количество пациентов с MetC, у кого развились осложнения, было статистически значимо больше. Медиана длительности послеоперационной госпитализации была статистически значимо больше среди пациентов с MetC в сравнении с пациентами контрольной группы: 12,0 (7,4–15,6) суток против 8,2 (4,7–12,3) суток; p = 0,018.

Таблица 4.

Характеристика послеоперационных нежелательных событий в сравниваемых группах пациентов

Данные	Группа сравнения n = 50	Группа MetC n = 50	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Пациенты с осложнениями	10 (20%)	28 (56%)	2,8	1,53–5,13	0,001
Количество осложнений у пациента, n	16/10 (1,60)	42/28 (1,61)	0,97	0,68–1,39	0,89
Сердечно-сосудистые, n	3/16	9/42	1,14	0,35–3,69	0,823
Дыхательные, n	3/16	8/42	1,02	0,31–3,36	0,979
Неврологические, n	7/16	15/42	0,82	0,41–1,62	0,563
Хирургические, n	3/16	8/42	1,02	0,31–3,36	0,979
Почечные, n	0/16	2/42	1,97	0,1–39,1	0,654

Затем мы провели сравнительный анализ пациентов в зависимости от развития нежелательных послеоперационных событий в первые послеоперационные сутки (Таблица 5).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия послеоперационных
нежелательных событий

Переменные	Осложнения есть n = 38	Осложнений нет n = 62	p
Возраст, лет	70,0 (65,8–86,3)	67,1 (64,9–81,2)	0,436
Индекс массы тела, кг/м ²	28,9 (24,9–30,5)	26,4 (23,8–28,5)	0,018
Метаболический синдром	28 (73,7%)	22 (35,5%)	<0,001
Продолжительность операции, мин	165 (121–200)	146 (119–208)	0,282
Объем инфузий, мл	900 (800–1440)	860 (760–1050)	0,67
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	89,5 (86,6–104,9)	96,8 (90,9–102,7)	0,017

Обсуждение.

Насколько нам известно, существует очень мало исследований, посвященных проблемам анестезиологического обеспечения пациентов с метаболическим синдромом вообще и в частности при мини-инвазивной радикальной простатэктомии.

Практически всеми исследователями отмечается, что роботизированная радикальная простатэктомия представляет собой сложную задачу как для хирургов, так и для анестезиологов [1–5]. Детальное понимание физиологических изменений при робот-ассистированной радикальной простатэктомии с интраоперационным воздействием почти на каждую систему организма имеет важное значение. Тщательная предоперационная оценка, интраоперационное проведение минимизируют риск осложнений и помогают пациентам достичь полного выздоровления за короткое время [5].

Известно, что выполнение мини-инвазивных оперативных вмешательств у пациентов с MetC сопровождается более высокой частотой послеоперационных нежелательных событий в сравнении с общей популяцией больных. Это положение поддерживается также практически всеми клиницистами, имеющими опыт анестезиологического обеспечения у лиц с MetC [9]. Наше исследование также подтверждает это мнение. Анестезиологическое обеспечение даже мини-инвазивной радикальной простатэктомии у пациентов с MetC сопровождается повышенной частотой послеоперационных нежелательных событий.

Проведенное нами исследование имеет ограничения, так как это небольшое по объему одноцентровое ретроспективное исследование, и его результаты могут быть не полностью применимы к популяции пациентов на национальном уровне. Все это диктует необходимость в проведении широкомасштабного исследования для выявления преимуществ, ограничений и проблем при оценке значимости MetC в прогнозе течения периоперационного периода у пациентов, подвергнувшихся мини-инвазивной радикальной простатэктомии.

Заключение.

У пожилых пациентов с метаболическим синдромом выполнение робот-ассистированной радикальной простатэктомии достоверно чаще сопровождается развитием послеоперационных нежелательных событий при более длительном стационарном лечении.

Сведения о вкладе авторов.

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

Погорельчук В.В. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Список литературы

1. Лutfаракhманов И.И., Мельникова И.А., Сырчин Е.Ю., и др. Изменения дыхательной механики и газообмена при робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Анестезиология и реаниматология. 2020; (4): 61–68. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004161>.
2. Лutfаракhманов И.И., Сырчин Е.Ю., Галеев И.Р. и др. Изменения центральной гемодинамики при робот-ассистированной радикальной простатэктомии в зависимости от вида анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2020; 6: 69–76. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology/anaesthesiology202006169>.
3. Лutfаракhманов И., Здорик Н.А., Лазарев С.Т., Галеев И.Р., Сырчин Е.Ю., Лифанова А.Д., Миронов П.И. Сравнительный анализ безопасности гипнотического компонента анестезии при робот-ассистированной радикальной простатэктомии: обзор литературы Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:117–125. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-117>.
4. Sidse H., Frank H., Peter E., et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of lung protective ventilation during robot-assisted radical prostatectomy, analysis of secondary outcomes from a randomized controlled trial. BMC Anesthesiology. 2021;21:200. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01401-x>.
5. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия — функциональный результат. Часть II. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; (4): 80–86. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201904180>.
6. Cavalli L., Angehrn L., Schindler C., et al. Number of comorbidities and their impact on perioperative outcome and costs – a single centre cohort study. Swiss Medical Weekly. 2022;152:w30135 <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30135>.
7. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). Практическая медицина. 2010. Т. 5, № 4. С. 81–101.
8. Aggarwal R., Ostrominski J.W., Vaduganathan M. Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011-2020. JAMA. 2024:e246892. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6892>.
9. Tung A. Anaesthetic considerations with the metabolic syndrome. British Journal of Anaesthesia 105 (S1): i24–i33 (2010) <https://doi.org/10.1093/bja/aeq293>.

Referens:

1. Lutfarakhmanov I.I., Melnikova I.A., Syrchin et al. Changes in respiratory mechanics and gas exchange in robot-assisted radical prostatectomy. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2020; (4): 61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004161>.
2. Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.Yu., Galeev I.R., et al. Changes in central hemodynamics during robot-assisted radical prostatectomy depending on the type of anesthesia. Anesteziol Reanimatol. 2020; 6: 69–76. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology/anaesthesiology202006169> (In Russ).
3. Lutfarakhmanov I.I., Zdorik N.A., Lazarev S.T., et al. Comparative analysis of the safety of hypnotic component of anesthesia in robot-assisted radical prostatectomy: a review. Annals of Critical Care. 2021;3:117–125. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-117-125>.
4. Sidse H., Frank H., Peter E., et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of lung protective

- ventilation during robot-assisted radical prostatectomy, analysis of secondary outcomes from a randomized controlled trial. BMC Anesthesiology. 2021;21:200. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01401-x>
5. Pushkar' D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy — functional result. Part II. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;(4):80–86. (In Russ.)<https://doi.org/10.17116/hirurgia201904180>.
 6. Cavalli L., Angehrn L., Schindler C., et al. Number of comorbidities and their impact on perioperative outcome and costs – a single centre cohort study. Swiss Medical Weekly. 2022;152:w30135 <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30135>.
 7. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second Revision. Prakticheskaya medicina, 2010, vol. 5, no. 4, pp. 81–101. (In Russ.).
 8. Aggarwal R., Ostrominski J.W., Vaduganathan M. Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011-2020. JAMA. 2024:e246892. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6892>.
 9. Tung A. Anaesthetic considerations with the metabolic syndrome. British Journal of Anaesthesia 105 (S1): i24–i33 (2010) <https://doi.org/10.1093/bja/aeq293>.

Сведения об авторах:

1. **Галеев Ильдар Рафаэлевич**, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, e-mail: ildargaleev@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-5874-8543.
2. **Погорельчук Виктор Викторович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>.
3. **Миронов Пётр Иванович**, д.м.н. профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, e-mail: mirovovpi@mail.ru.

Author information:

1. **Galeev I.R.**, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, e-mail: ildargaleev@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-5874-8543.
2. **Pogorelchuk V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics named after Professor V.I. Gordeev, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>.
3. **Mironov P.I.**, Doctor of Medical Sciences., Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, e-mail: mirovovpi@mail.ru.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

doi : 10.52485/19986173_2025_2_22

УДК: 616.4

^{1,2}Исакова Д.Н., ¹Трошина И.А., ¹Евгеньева Е.А., ³Евстафьева Ю.В., ¹Петров И.М.,
**ПОКАЗАТЕЛИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
 ПРЕДИАБЕТОМ**

¹ФГБУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства
 здравоохранения РФ, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), 119048,
 Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
 здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме/

Цель исследования: оценить маркеры системного низкоинтенсивного воспаления (CRP-hs, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) у пациентов с предиабетом.

Материалы и методы. В анализируемую группу были включены 122 человека с предиабетом, средний возраст – $46,2 \pm 8,2$ лет. Медианы значений показателей углеводного обмена в группе составили: гликемии натощак – $6,31 [6,1; 6,6]$ ммоль/л, гликемии через 2 часа в ходе орального глюкозотолерантного теста – $8,2 [7,1; 9,1]$ ммоль/л; гликированного гемоглобина — $5,86 [5,6; 6,1]$ %. Определяли уровень CRP-hs, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 (ИФА Вектор-БЕСТ, Россия).

Результаты. В зависимости от клинических форм предиабета превалирование уровня маркеров в группе пациентов с НТГ отмечалось в отношении ФНО- α ($p < 0,001$) и ИЛ-8 ($p < 0,05$). В группе пациентов с уровнем HbA1c $\geq 5,7\%$ и $< 6,5$ – в отношении уровней ФНО- α ($p < 0,003$) и PAI-1 ($p < 0,033$). По мере возрастания ИМТ у пациентов с предиабетом наблюдалось возрастание уровней CRP-hs ($p = 0,021$), ФНО- α ($p = 0,021$), ИЛ-1 β ($p = 0,04$), ИЛ-8 ($p = 0,016$). У пациентов с предиабетом, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, отмечалось повышение уровня маркеров системного низкоинтенсивного воспаления: в 2,9 раза CRP-hs ($p < 0,01$), в 3,1 раза ФНО- α ($p < 0,001$), в 2 раза ИЛ-4 ($p < 0,042$), в 1,8 раза ИЛ-8 ($p < 0,001$), в 1,6 раза ИЛ-18 ($p < 0,001$).

Выводы. Анализируемые маркеры низкоинтенсивного системного воспаления продемонстрировали превалирование уровней в группе пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, а также опосредованную ассоциацию с независимыми предикторами высокого сердечно-сосудистого риска, что дает основания включать данные параметры в программы комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ранними углеводными нарушениями.

Ключевые слова: низкоинтенсивное системное воспаление, предиабет, интерлейкины, CRP-hs

^{1,2}Isakova D.N., ¹Troshina I.A., ¹Evgenyeva E.A., ³Evstafieva Yu.V., ¹Petrov I.M.

**INDICES OF LOW-INTENSITY SYSTEMIC INFLAMMATION
 IN PATIENTS WITH PREDIABETES**

¹Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen, Russia, 625023

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St, building 2,
 Moscow, Russia, 119048,

³Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract.

The aim. To evaluate markers of systemic low-intensity inflammation (CRP-hs, TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) in patients with prediabetes..

Materials and methods. The analyzed group included 122 individuals with prediabetes, average age $46,2 \pm 8,2$ years. Average values of carbohydrate metabolism parameters in the group were: fasting glycemia

- 6,31 [6,1; 6,6] mmol/l, glycemia after 2 hours during the oral glucose tolerance test – 8,2 [7,1; 9,1] mmol/l; glycated hemoglobin – 5,86 [5,6; 6,1]%. The levels of CRP-hs, TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 were determined (ELISA Vector-BEST, Russia).

Results. Depending on the clinical forms of prediabetes, the prevalence of marker levels in the group of patients with IGT was observed with regard to TNF α ($p < 0,001$) and IL-8 ($p < 0,05$). In the group of patients with HbA1c $\geq 5,7\%$ et $< 6,5\%$ – for TNF α ($p < 0,003$) and PAI-1 ($p < 0,033$). As BMI increased in patients with prediabetes, there was an increase in the levels of CRP-hs ($p = 0,021$), TNF- α ($p = 0,021$), IL-1 β ($p = 0,04$), IL-8 ($p = 0,016$). In patients with prediabetes and cardiovascular diseases, there was an increase in the level of markers of systemic low-intensity inflammation: 2,9 times CRP-hs ($p < 0,01$), 3.1 times TNF α ($p < 0,001$), 2 times IL-4 ($p < 0,042$), 1.8 times IL-8 ($p < 0,001$), 1.6 times IL-18 ($p < 0,001$).

Conclusions. Markers of low-intensity systemic inflammation demonstrated an increase in levels in the group of patients with cardiovascular diseases. An association was found through independent predictors of high cardiovascular risk. This allows these parameters to be included in programs for comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients with early carbohydrate disorders.

Keywords: low-intensity systemic inflammation, prediabetes, interleukins, CRP-hs

В настоящее время бремя хронических неинфекционных заболеваний неуклонно возрастает, в том числе наблюдается тенденция к росту числа больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО). Согласно прогнозу Международной ассоциации диабета, к 2040 году диагноз СД 2 типа будет верифицирован у 629 млн человек в мире [1].

Актуальность изучения маркеров системной воспалительной реакции, таких как провоспалительные цитокины, включая интерлейкины IL-1 β , IL-6 и IL-18, высокочувствительный С-реактивный белок (CRP-hs) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), в прогрессировании ожирения и нарушений углеводного обмена обусловлена высокой медицинской значимостью ожирения как ведущего фактора риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы распространённость ожирения продолжает увеличиваться во всех возрастных группах, что требует углублённого изучения его патогенеза с учётом иммунно-воспалительных механизмов [2, 3].

Современные исследования подчёркивают роль хронического низкоуровневого воспаления, вызванного избытком жировой ткани, как ключевого фактора формирования инсулинорезистентности и метаболических нарушений при ожирении [4, 5]. Особое внимание уделяется провоспалительным интерлейкинам IL-1 β , IL-6 и IL-18, вовлечённым в активацию воспалительных путей, нарушению секреции инсулина и снижению чувствительности тканей к нему [6, 7]. Маркеры воспаления — цитокины, CRP-hs и PAI-1 — выступают не только биомаркерами системной воспалительной реакции, но и активными участниками патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета [8, 9].

Изучение данных маркеров имеет важное значение для выявления новых диагностических и прогностических индикаторов, а также для разработки современных терапевтических подходов к лечению ожирения и сопутствующих нарушений углеводного обмена.

Цель исследования: оценить маркеры системного низкоинтенсивного воспаления (CRP-hs, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) у пациентов с предиабетом.

Материалы и методы.

Выполнено одномоментное когортное исследование на выборке пациентов г. Тюмени с предиабетом. Набор пациентов осуществлялся в период с 2020 г. по 2022 г. в Многопрофильной клинике ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, ГАУЗ ТО “Городская поликлиника № 4” г. Тюмени. Критерии включения в основную группу исследуемых: гликемия натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, гликемия в ходе орального глюкозотолерантного теста $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль л, HbA1C $< 6,5\%$; возраст старше 18 лет; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа или 2 типа; обострение хронических заболеваний; острые респираторные вирусные инфекции; ХСН ФК III-IV по NYHA; ХБП 3б-5 стадии (СКФ менее 45 мл/мин); анемия средней и тяжелой степени; печеночная недостаточность умеренной и высокой степени активности; желудочно-кишечные заболевания.

В основную анализируемую группу были включены 122 человека с ранними нарушениями углеводного обмена в возрасте от 41 до 65 лет (средний возраст составил $46,2 \pm 8,2$ лет). Медианы значения показателей углеводного обмена в группе составили: гликемии натощак – 6,31 [6,1; 6,6] ммоль/л, гликемии через 2 часа в ходе орального глюкозотолерантного теста – 8,2 [7,1; 9,1] ммоль/л; гликированного гемоглобина — 5,86 [5,6; 6,1]%. Среднее значение ИМТ составило $31,4 \pm 6,1$ кг/м². На момент верификации предиабета нарушенная гликемия натощак (НГН) была выявлена у 40,6% исследуемых, у 35,6% – нарушенная толерантность к углеводам (НТГ). 23,8% исследуемых имели значения гликированного гемоглобина в диапазоне $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$ и были отнесены в группу сравнения (ГС). Группу контроля (ГК) представили 38 практически здоровых человек, сопоставимых с основной группой исследования по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Всем респондентам проводилось исследование антропометрических параметров, с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ). Интерпретация результатов расчетов осуществлялась согласно классификации ожирения по ИМТ, рекомендованной ВОЗ, разработанной международной группой по ожирению ВОЗ (IOTF WHO), 1997 г. Всем исследуемым проводилось измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). ОТ у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см расценивали как диагностический критерий абдоминальной формы ожирения (IDF, 2005). Определено значение индекса талия/бедро (ИТБ) отношением ОТ к ОБ. ИТБ, превышающий 0,9 у мужчин и превышающий 0,85 у женщин, рассматривался как показатель абдоминального типа распределения жировой ткани. Медиана и интерквартильный размах ОТ в группе составили 109 [93;113] см, ОБ – 114 [107; 122] см, ИТБ – 0,93 [0,87; 0,99]. Гендерные различия были выявлены в отношении ОТ ($p = 0,021$). АГ констатировали при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., и/или если больной получал антигипертензивную терапию. 73% (89/122) исследуемых имели артериальную гипертензию (АГ), при этом 43,4% (53/122) участников общей выборки – АГ 1 степени, 29,5% (36/122) участников общей выборки – АГ 2 степени. Уровень тревожности оценивался по опроснику Спилбергера (STAI).

Уровень CRP-hs определяли методом турбидиметрического анализа агглютинации латексных частиц с помощью реактивов фирмы «BioSystems» (Испания), на анализаторе «Humalyzer». Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 (ИФА Вектор-БЕСТ, Россия), фактор некроза опухоли- α («Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», Россия) – с использованием эвакутайзеров с гепарином, цитратом натрия и ЭДТА (в зависимости от рекомендаций производителя реактивов), при хранении биологического материала более 24 часов для предотвращения потери активности гормонов и цитокинов использовалась температура -700С.

Количественное определение грелина, С-пептида, ГИП, ГПП-1, глюкагона, инсулина, лептина, резистина, висфатина, РАИ-1 в плазме оценивали методом проточной флюориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием тест-системы Bio-PlexProHuman Diabetes 10-Plex, Bio-Rad, США). Также исследованы биохимические показатели крови (липидный спектр, показатели углеводного обмена), МНО.

Моча на микроальбуминурию (МАУ), оценка уровня креатинина по стандартной методике с последующим расчетом СКФ (по формуле MDRD). Анализ уровня подоцина, мочевого и плазменного уровня цистатина С проводился методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ИФА-Бест».

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice); исследование выполнено согласно основным правилам к проведению клинических исследований и одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО SPSS Statistics 26.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп

осуществляли с применением непараметрического критерия Краскела–Уолиса, критерия Манна–Уитни. При сравнении средних значений дискриминантной функции использовался коэффициент λ Уилкса. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Уровень маркеров, отражающих уровень сердечно-сосудистого риска, имел особенности в зависимости от пола и возраста пациентов. Гендерные различия были выявлены в отношении: PAI-1 ($p = 0,011$), CRP-hs ($p = 0,042$), ФНО- α ($p = 0,016$), IL-10 ($p = 0,002$), IL-18 ($p < 0,001$). Уровни данных маркеров были выше у мужчин. По результатам оценки изменения уровня CRP-hs у пациентов разных возрастных групп наибольшее значение было выявлено в группе лиц среднего возраста (45–59 лет) и составила 6,8 [2,8; 10,8] мг/л в сравнении с пациентами более молодого возраста – 5,0 [1,2; 9,8] мг/л ($p = 0,033$) и старшей возрастной группы – 5,35 [1,8; 10] мг/л, ($p = 0,041$). Максимальное значение медианы уровня ФНО- α было зафиксировано в группе лиц 60–74 лет и составило 0,98 [0,35; 1,3] пкг/мл, при сравнении с лицами молодого возраста (18–44 лет) – 0,61 [0,4; 1,0] пкг/мл ($p = 0,05$). Уровни IL 1 β ($p < 0,001$) и IL 18 ($p < 0,001$) повышались по мере увеличения возраста.

Анализ маркеров низкоинтенсивного воспаления в группах пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена продемонстрировал различия с преобладанием уровня анализируемых маркеров в группе пациентов с НТГ и НГН при сравнении с ГК по большинству анализируемых маркеров. Данные представлены в таблице 1. В зависимости от клинических форм предиабета превалирование уровня маркеров в группе пациентов с НТГ отмечалось в отношении ФНО- α ($p < 0,001$) и IL-8 ($p < 0,05$). В ГК определялось наиболее выраженное преобладание значений PAI-1 ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$). Отсутствие различий в анализируемых группах было продемонстрировано лишь для концентраций IL-4 и IL-6.

Таблица 1

Маркеры низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с предиабетом

Анализируемый параметр	РНУО (n = 122)		3. ГК HbA1c \geq 5,7% <6,5% (n = 38)	4. ГК (n = 38)	p
	1.НГН (n = 65)	2.НТГ (n = 57)			
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
PAI-1, Ед/мл	162,1 [147; 215]	176,6 [124; 721]	183,5 [141; 218]	97,4 [96; 138]	$p_{1-4} = 0,023$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
CRP-hs, мг/л	4,2 [4,4; 9,8]	5,01 [2,2; 10,8]	4,1 [2,1; 9,5]	3 [2,3; 9,1]	$p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
ФНО- α , пг/мл	0,43 [0,3; 0,97]	1,1 [0,43; 1,5]	1,15 [0,61; 1,27]	0,25 [0,3; 0,27]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,023$ $p_{1-4} = 0,015$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
IL-1 β , пкг/мл	1,05 [0,8; 1,0]	1,05 [0,35; 1,0]	0,6 [0,2; 1,0]	1,0 [0,8; 1,2]	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,048$
IL-4 пкг/мл	0,46 [0,4; 0,4]	0,43 [0,4; 0,63]	0,47 [0,4; 1,8]	0,4 [0,4; 0,3]	0,108*
IL-6, пкг/мл	0,59 [0,5; 1,28]	0,95 [0,4; 1,64]	0,752 [0,5; 2,05]	0,525 [0,3; 0,75]	$p > 0,05^*$
IL-8, пкг/мл	3,1 [1,7; 5,2]	4,2 [2,0; 6,3]	2,7 [1,8; 5,2]	3,3 [3,2; 5,2]	$p_{1-2} = 0,01$

IL-10, пкг/мл	2,1 [1,6; 2,8]	2,5 [1,8; 3,5]	2,2 [1,6; 4,1]	1,55 [1,2; 2,5]	$p_{1-4}=0,01$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,031$
IL-18, пкг/мл	206,5 [154; 303]	243,2 [196; 374]	261 [181; 346]	98,3 [98; 138]	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$

* – значимость определена с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллеса
 $p < 0,05$, значимость определена с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни

Содержание CRP-hs в группе лиц с наличием кардио-васкулярной патологии составило 8,1 [3,6; 14,4] мг/л, что в 2,9 раз выше, чем в группе пациентов с отсутствием кардио-васкулярной патологии ($p < 0,001$). У пациентов с предиабетом, имеющих кардиоваскулярные заболевания, отмечалось повышение уровня маркеров: в 3,1 раза – ФНО- α ($p < 0,001$), в 2 раза – IL-4 ($p < 0,042$), в 1,8 раза – IL-8 ($p < 0,001$), в 1,6 раза – IL-18 ($p < 0,001$).

Таблица 2

Маркеры низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с предиабетом в группах с различным индексом массы тела

Анализируемые показатели	1. ИМТ < 25 кг/м ² (n = 15)	2. 25 ≤ ИМТ < 30 кг/м ² (n = 28)	3. 30 ≤ ИМТ < 35 кг/м ² (n = 61)	4. 35 ≤ ИМТ < 40 кг/м ² (n = 18)	p
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
РАI-1, ЕД/мл	145,7 [98,7; 153]	162,8 [141; 208,7]	182,4 [150; 233,9]	185,4 [153; 239,7]	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,002$
CRP-hs, мг/л	2,8 [1,6; 7,3]	4,6 [2,2; 8,4]	5 [2,1; 11,0]	6,4 [2,1; 10,6]	$p_{1-4}=0,023$
ФНО- α , пкг/мл	0,35 [0,7; 1,4]	0,61 [0,35; 1,05]	0,75 [0,26; 1,3]	1 [0,44; 1,4]	$p_{1-4}=0,021$
IL-1 β , пкг/мл	0,61 [0,35; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	1 [0,9; 1,1]	1 [0,9; 1,0]	$p_{1-3}=0,048$ $p_{1-4}=0,04$
IL-4 пкг/мл	0,4 [0,4; 0,48]	0,4 [0,4; 0,96]	0,4 [0,4; 0,58]	0,4 [0,4; 0,48]	0,614*
IL-6, пкг/мл	0,75 [0,57; 1,56]	0,5 [0,5; 1,62]	0,65 [0,36; 1,4]	0,75 [0,5; 1,29]	0,51*
IL-8, пкг/мл	3,1 [1,8; 5,1]	3,6 [2,0; 8,2]	4,1 [1,9; 7,0]	5,1 [2,8; 10,9]	$p_{1-4}=0,016$
IL-10, пкг/мл	1,4 [1,36; 6,3]	2,3 [1,9; 3,5]	2,4 [1,7; 3,7]	2,6 [1,8; 2,7]	0,507*
IL-18, пкг/мл	191,3 [176; 227]	22,8 [177; 344]	254,7 [186; 342]	212,8 [163; 388]	0,632*

* – значимость определена с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллеса

При сравнении медиан анализируемых параметров в группах с различным уровнем ИМТ выявлена тенденция к увеличению уровня маркеров низкоинтенсивного системного воспаления по мере возрастания ИМТ, за исключением уровня IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 (Таблица 2).

Согласно рекомендациям российских и европейских сообществ по кардиоваскулярной профилактике, использование CRP-hs в составе комплексной оценки глобального риска сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных лиц и особенно у лиц с промежуточным риском одобрено в ряде стран. При этом CRP-hs 3 мг/л и более может быть интерпретирован фактор риска ССЗ [10]. В свою очередь, ИМТ является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии. Результаты нашего исследования продемонстрировали возрастание CRP-hs выше 3 мг/л в группе пациентов с ИМТ более 25 кг/м². При сравнении по анализируемым параметрам пациентов с нормальным ИМТ с группами пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² были выявлены различия содержания CRP-hs в группах,

соответствующих различной степени ожирения, оцененной по уровню ИМТ ($p = 0,023$). С увеличением ИМТ также возрастал уровень ФНО- α ($p = 0,021$), IL-1 β ($p = 0,04$), IL-8 ($p = 0,016$), что может свидетельствовать об опосредованном повышении вероятности развития сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов.

По результатам корреляционного анализа была обнаружена прямая взаимосвязь средней силы между уровнем IL-4 и МНО ($r = 0,36$, $p = 0,05$), значением ФНО- α и САД ($r = 0,33$, $p = 0,001$), а также содержанием ФНО- α и ДАД ($r = 0,38$, $p < 0,001$). Уровень ФНО- α в плазме крови повышался в соответствии с повышением уровня IL-18 ($r = 0,38$, $p = 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и при сравнении уровней IL-6 и IL-10 ($r = 0,36$, $p = 0,044$). Прямые связи слабой силы были отмечены при оценке уровней IL-4 и ФНО- α ($r = 0,24$, $p = 0,005$), уровня CRP-hs и балла по шкале реактивной тревожности опросника STAI ($r = 0,23$, $p = 0,006$).

Внутригрупповая дифференциация кардиоваскулярного риска среди пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена с учетом показателей почечной функции и маркеров системного воспаления была проведена с применением дискриминатного анализа. По результатам проведенного анализа была получена следующая модель:

$$Y_{\text{КВР}} = -4,243 + 0,027 * X_{\text{САД}} - 0,022 * X_{\text{СММ}} + 1,188 * X_{\text{ФНО-}\alpha} - 0,615 * X_{\text{IL-10}} + 0,004 * X_{\text{IL-18}} + 2,825 * X_{\text{ЦисСпл}} - 0,024 * X_{\text{СКФ}},$$

где $Y_{\text{КВР}}$ – дискриминатная функция, характеризующая вероятность высокого кардиоваскулярного риска в группе пациентов с РНУО, $X_{\text{САД}}$ – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), $X_{\text{СММ}}$ – скелетно-мышечная масса (кг), $X_{\text{ФНО-}\alpha}$ – уровень фактора некроза опухоли альфа (пкг/мл), $X_{\text{IL-10}}$ – уровень интерлейкина-10 (пкг/мл), $X_{\text{IL-18}}$ – уровень интерлейкина-18 (пкг/мл), $X_{\text{ЦисСпл}}$ – уровень цистатина С в плазме крови (мкг/мл), $X_{\text{СКФ}}$ – уровень скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²), рассчитанный по формуле MDRD.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе пациентов с диагностированной артериальной гипертензией 0,971, в группе лиц с нормальным артериальным давлением – -2,034. Константа дискриминации составила -1,063. При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса, были выявлены различия ($p < 0,001$).

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого кардиоваскулярного риска определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении более -1,063 пациент имел высокий риск неблагоприятного суммарного сердечно-сосудистого события, при значении функции менее -1,063 – низкий риск. Чувствительность модели составила 87,0%, специфичность 100%.

Выводы.

1. В зависимости от клинических форм предиабета превалирование уровня маркеров в группе пациентов с НТГ отмечалось в отношении ФНО- α ($p < 0,001$) и IL-8 ($p < 0,05$). В группе пациентов с уровнем HbA1c $\geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$ – в отношении уровней ФНО- α ($p < 0,003$) и PAI-1 ($p < 0,033$).
2. По мере возрастания ИМТ у пациентов с предиабетом наблюдалось возрастание уровней CRP-hs ($p = 0,021$), ФНО- α ($p = 0,021$), IL-1 β ($p = 0,04$), IL-8 ($p = 0,016$).
3. У пациентов с предиабетом, имеющих кардиоваскулярные заболевания, отмечалось повышение уровня маркеров системного низкоинтенсивного воспаления: в 2,9 раза CRP-hs ($p < 0,01$), в 3,1 раза ФНО- α ($p < 0,001$), в 2 раза IL-4 ($p < 0,042$), в 1,8 раза IL-8 ($p < 0,001$), в 1,6 раза IL-18 ($p < 0,001$).

Сведения о вкладе авторов.

Исакова Д.Н. – 30% (концепция и дизайн исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста, редактирование).

Петров И.М. – 20% (концепция и дизайн исследования, редактирование).

Евгеньева Е.А. – 20% (анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Трошина И.А. – 15% (анализ литературы по теме исследования, редактирование).

Евстафьева Ю.В. – 15% (написание текста).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.19 – Эндокринология.

3.1.18. – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Zatterale F., Longo M., Naderi J., et.al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2020. Vol. 10. P. 1607. DOI: 10.3389/fphys.2019.01607.
2. Wensveen F.M., Valentic S., Sestan M., et.al. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015. Vol. 45, No. 9. P. 2446–2456. DOI: 10.1002/eji.201545451.
3. Rocha V.Z., Folco E.J. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflamm.* 2011. Vol. 2011. Article ID 529061. DOI: 10.4061/2011/529061.
4. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011. Vol. 121, No. 6. P. 2111–2117. DOI: 10.1172/JCI57132.
5. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012. Vol. 11, No. 8. P. 633–652. DOI: 10.1038/nrd3800.
6. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015. Vol. 160, No. 5. P. 816–827. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
7. O’Neill L.A.J., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol.* 2016. Vol. 16, No. 9. P. 553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70.
8. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003. Vol. 112, No. 12. P. 1821–1830. DOI: 10.1172/JCI19451.
9. Esser N., Paquot N., Scheen A.J. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015. Vol. 24, No. 3. P. 283–307. DOI: 10.1517/13543784.2015.1005066.
10. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (5): 5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.

References:

1. Zatterale F., Longo M., Naderi J., et.al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2020. Vol. 10. P. 1607. DOI: 10.3389/fphys.2019.01607.
2. Wensveen F.M., Valentic S., Sestan M., et.al. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015. Vol. 45, No. 9. P. 2446–2456. DOI: 10.1002/eji.201545451.
3. Rocha V.Z., Folco E.J. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflamm.* 2011. Vol. 2011. Article ID 529061. DOI: 10.4061/2011/529061.
4. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011. Vol. 121, No. 6. P. 2111–2117. DOI: 10.1172/JCI57132.
5. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012. Vol. 11, No. 8. P. 633–652. DOI: 10.1038/nrd3800.
6. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015. Vol. 160, No. 5. P. 816–827. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
7. O’Neill L.A.J., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev*

Immunol. 2016. Vol. 16, No. 9. P. 553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70.

8. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003. Vol. 112, No. 12. P. 1821–1830. DOI: 10.1172/JCI19451.
9. Esser N., Paquot N., Scheen A.J. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015. Vol. 24, No. 3. P. 283–307. DOI: 10.1517/13543784.2015.1005066.
10. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (5): 5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.

Информация об авторах:

1. **Исакова Дилара Наилевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, заместитель директора института Лидерства и управления здравоохранением, e-mail: dilara-isakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0898-043X.
2. **Трошина Ирина Александровна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, e-mail: iritro@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7772-8302.
3. **Евгеньева Елизавета Андреевна**, врач многопрофильной клиники, e-mail: lizevgenyeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8776-8343.
4. **Евстафьева Юлия Валерьевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения, e-mail: ozizchita@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9003-6207.
5. **Петров Иван Михайлович**, д.м.н., доцент, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», e-mail: petrov@tyumsmu.ru; ORCID: 0000-0001-7766-1745.

Author information:

1. **Isakova D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Endocrinology, Deputy Director of the Institute of Leadership and Healthcare Management, e-mail: dilara-isakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0898-043X;
2. **Troshina I.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Endocrinology, e-mail: iritro@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7772-8302;
3. **Evgenyeva E.A.**, Multidisciplinary Clinic Doctor, e-mail: lizevgenyeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8776-8343;
4. **Evstafyeva Y.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare and Healthcare Economics, e-mail: ozizchita@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9003-6207;
5. **Petrov I.M.**, Doctor of Medical Sciences, Rector of FSBEI HE Tyumen State Medical University; e-mail: petrov@tyumsmu.ru; ORCID: 0000-0001-7766-1745.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

¹Кулаков В.В., ²Губайдуллин Р.Р.

ЗНАЧЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ КОРРЕКЦИИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ДЛЯ РАННЕГО НАЧАЛА ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ», 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15;

²«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Аннотация.

Цель: оценить эффективность ранней таргетной инфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом, в сочетании с высокобелковой нутритивной поддержкой с расчетом по уровню мочевины суточной мочи, в отношении сокращения сроков начала физической реабилитации.

Материалы и методы. В двух сопоставимых группах пациентов с ишемическим инсультом проводили коррекцию гиповолемии: в основной группе в дополнение к базисной инфузионной терапии применяли болюсное введение с ориентацией по системе FloTrac® и высокобелковое питание с расчетом по уровню мочевины суточной мочи; контрольная группа получала базисную инфузионную терапию согласно общепринятым подходам и питание без приоритета высоких показателей поступления белка. Оценивали сроки начала двигательной реабилитации с момента поступления и степень неврологического дефицита по шкале NIHSS при выписке из стационара.

Результаты. В основной группе сеансы реабилитации начинались, в среднем, на сутки раньше, чем в контрольной группе; также в основной группе наблюдался более низкий балл по шкале NIHSS при выписке.

Выводы. Таргетная коррекция гиповолемии с ориентацией на показатель прироста ударного объема сердца при проведении теста с пассивным поднятием ног (FloTrac®) позволяет раньше начать активную физическую реабилитацию и улучшает долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация в ОРИТ, таргетная инфузионная терапия, гиповолемия, волемический статус

¹Kulakov V.V., ²Gubaydullin R. R.

THE IMPORTANCE OF TARGETED CORRECTION OF VOLUME STATUS IN THE ACUTE PERIOD IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE FOR THE EARLY START OF PHYSICAL REHABILITATION

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation
15 Marshala Timoshenko St., Moscow, Russia, 121359;

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation,
15 Marshala Timoshenko St., Moscow, Russia, 121359

Abstract.

Objective. To evaluate the effectiveness of early targeted infusion therapy in patients with ischemic stroke, in combination with high-protein nutritional support calculated based on the level of urea in daily urine, in terms of reducing the time of onset of physical rehabilitation.

Materials and methods. In two comparable groups of patients with ischemic stroke, hypovolemia was corrected: in the main group, in addition to basic infusion therapy, bolus administration with orientation according to the FloTrac® system and high-protein nutrition calculated based on the level of urea in daily urine were used; the control group received basic infusion therapy according to generally accepted approaches and nutrition without priority of high protein intake. The timing of the onset of motor

rehabilitation from the moment of admission and the degree of neurological deficit according to the NIHSS scale at discharge from the hospital were assessed.

Results. *In the main group, rehabilitation sessions began, on average, one day earlier than in the control group; also, the main group had a lower NIHSS score at discharge.*

Conclusions. *Targeted correction of hypovolemia with a focus on the indicator of the increase in stroke volume during the passive leg raise test (FloTrac®) allows for earlier initiation of active physical rehabilitation and improves long-term prognosis.*

Keywords: *ischemic stroke, rehabilitation in the intensive care unit, targeted infusion therapy, hypovolemia, volume status*

Введение.

В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) остается одной из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. В странах СНГ регистрируется около 460–590 случаев на 100 000 населения) [1], самые низкие уровни зарегистрированы в Австралии (91 случай на 100 000 населения среди мужчин и 61 – среди женщин) и в Пакистане (95 случаев на 100 000 населения) [2]. Относительно низкая распространенность инсульта в некоторых странах третьего мира, по-видимому, связана с диагностическими дефектами и несовершенной системой медицинской помощи (Lloyd-Sherlock P.) [2, 3].

Несмотря на позитивные тенденции в лечении ишемического инсульта, частота проведения тромболизиса и эндоваскулярных вмешательств до сих пор остается на достаточно низком уровне, в том числе, по причине позднего обращения за медицинской помощью [2, 5]. Кроме того, эти подходы достаточно эффективны только у пациентов с проксимальной окклюзией крупных артерий головного мозга, то есть не более чем в 7% от общего числа ИИ [2, 6]. Исходя из этого, усилия медицинского сообщества направлены на сохранение клеток ишемической полутени и их максимальное восстановление, поскольку в ранний период заболевания это возможно и достаточно эффективно.

Таким образом, более раннее начало реабилитационных процедур остается одним из перспективных направлений работы с пациентами, перенесшими ИИ. Наиболее оптимальные сроки начала реабилитации после инсульта до сих пор неизвестны. По истечении 24 часов после госпитализации реабилитация представляется безопасной, но длительность окна нейропластичности, во время которого поврежденный мозг обладает особенно высоким потенциалом к реабилитации, остается неясным. При этом мнение о том, что ранняя мобилизация пациентов может предотвратить возможные осложнения и способствовать более быстрому выздоровлению уже исследовано в ряде работ [7–11]. Также, согласно Клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, 2024», мероприятия медицинской реабилитации рекомендуется начинать не позднее 48 ч от момента поступления в стационар.

Однако, при условии успешности ранней реабилитации, значительный пласт больных лишен возможности своевременной мобилизации в силу волевых нарушений. Именно дегидратация сдвигает сроки ранней реабилитации, поскольку 40–60% пациентов с ишемическим инсультом поступают в ЛПУ уже в состоянии дегидратации, что вынуждает врачей проводить агрессивную инфузионную терапию, в том числе, иногда, дополнительно – с использованием симпатомиметиков [12–15]. Помимо этого, известны данные о наличии взаимосвязи между гиповолемией и худшим клиническим исходом в виде усугубления неврологического дефицита, увеличения количества внутрибольничных осложнений и повышения длительности госпитализации (Lin L.C. и др., Schrock J.W. и др., Lin W.C. и др., Bahouth M.N. и др., Liu C.H. и др., Lin C.J. и др.) [14, 15, 16–21].

Таким образом, своевременное устранение гиповолемии имеет важное значение в определении сроков ранней реабилитации и клинического исхода. Однако имеется мало исследований относительно оценки конкретных режимов инфузионной терапии при лечении указанных пациентов (Visvanathan A. и др., Jauch E.C. и др.) [22, 23]. Главной проблемой при разработке дизайна исследований в этой области выступает высокая степень субъективности оценки волевого статуса (Armstrong L.E., Mange K. и др.) [24, 25]. Диагностика гиповолемии затрудняется тем, что

связь между преднагрузкой и производительностью сердца является нелинейной: увеличение преднагрузки не всегда приводит к значимому увеличению ударного объема (УО). Поэтому, в зависимости от изменений УО в ответ на увеличение притока крови вследствие дозированной инфузионной терапии, пациент может быть отнесен к группе реагирующих или не реагирующих ростом УО на рост преднагрузки, а значит нужно определить наличие гиповолемии и необходимости дополнительной инфузии. Перспективным методом для определения гемодинамических значений на основе анализа формы артериальной волны. может служить система FloTrac® (Edwards Lifesciences Corp [29, 30, 31, 32]).

Цель исследования – оценить эффективность ранней таргетной инфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом, в сочетании с высокобелковой нутритивной поддержкой с расчетом по уровню мочевины суточной мочи, в отношении сокращения сроков начала физической реабилитации.

Материалы и методы исследования.

В проспективное одноцентровое когортное исследование были включены 112 пациентов, получавших лечение по поводу острого ишемического инсульта с 2017 по 2022 годы на базе Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Центральная клиническая больница с поликлиникой».

Критерии включения в исследование: ишемический инсульт, подтвержденный путем визуализации головного мозга; неврологический дефицит при поступлении в стационар по шкале NIHSS от 5 до 15 баллов. Критерии исключения: исходно тяжелый неврологический дефицит, не позволяющий проводить активную реабилитацию; пациенты с исходно высокой вероятностью смертельного исхода; пациенты старше 80 лет.

Больные были разделены на две группы, методом простой рандомизации (случайным образом): основная группа (1 группа; n = 58) и контрольная группа (2 группа; n = 54). В контрольной группе инфузионную терапию подбирали на основании общепринятых методов: кристаллоидные растворы (стерофундин (при противопоказаниях – 0,9% NaCl) из расчета не менее 20–30 мл/кг/сут с учетом возможностей пациента по самостоятельному приему жидкости и физиологических потерь. В ходе лечения проводили контроль рутинных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), диурез за прошедшие сутки). Целевой уровень АД определяли с учетом особенностей каждого клинического случая, при этом САД должен был быть не менее 90 мм рт. ст. При более низких показателях объем инфузионной терапии расширяли за счет введения коллоидных растворов (гелофузин). При недостаточной эффективности данной меры, лечение дополняли вазопрессорной поддержкой норадреналином, в дозе не более 0,3 мкг/кг/мин, для поддержания САД не менее 90 мм рт. ст.

Пациентам основной группы базисную инфузионную терапию проводили аналогично контрольной группе. Помимо этого в основной группе был применен алгоритм коррекции волемического статуса с помощью системы FloTrac®. Для этого при поступлении проводили катетеризацию лучевой артерии недоминантной верхней конечности катетером 20G после предварительно проведенной пробы Аллена и пробы с пульсоксиметром для оценки коллатерального кровотока кисти. Катетер соединяли с трансдюсером давления FloTrac® и монитором Vigileo® (Edwards Lifesciences Corp.). После этого пациент укладывался в горизонтальное (лежащее) положение, проводился PLR-тест (пассивное поднятие ног пациента посредством механического привода кровати до угла 45 градусов). В течение 120 секунд проводилось мониторирование показателя УО. В случае, если УО после PLR-теста увеличивался на 13 или более процентов по сравнению с исходной величиной, проводилось болюсное введение кристаллоидов из расчета 3–5 мл/кг в течение 10 минут. Через 5 минут после окончания инфузии PLR-тест проводился повторно, если и при повторном введении наблюдался прирост УО на 13 или более процентов, болюс кристаллоидов проводился повторно. В случае, если и после этого при третьем проведении PLR-теста УО увеличивался на 13 и более процентов, продолжалась базисная терапия, подключение вазопрессорной поддержки при САД менее 90 мм рт. ст. На любом из описанных этапов, если после приведения PLR-теста УО увеличивался менее чем на 13% или снижался, продолжалась базисная терапия и подключение вазопрессорной поддержки при

необходимости (САД менее 90 мм рт. ст.). Указанный алгоритм действий повторялся каждые 12 часов (рисунок 1).

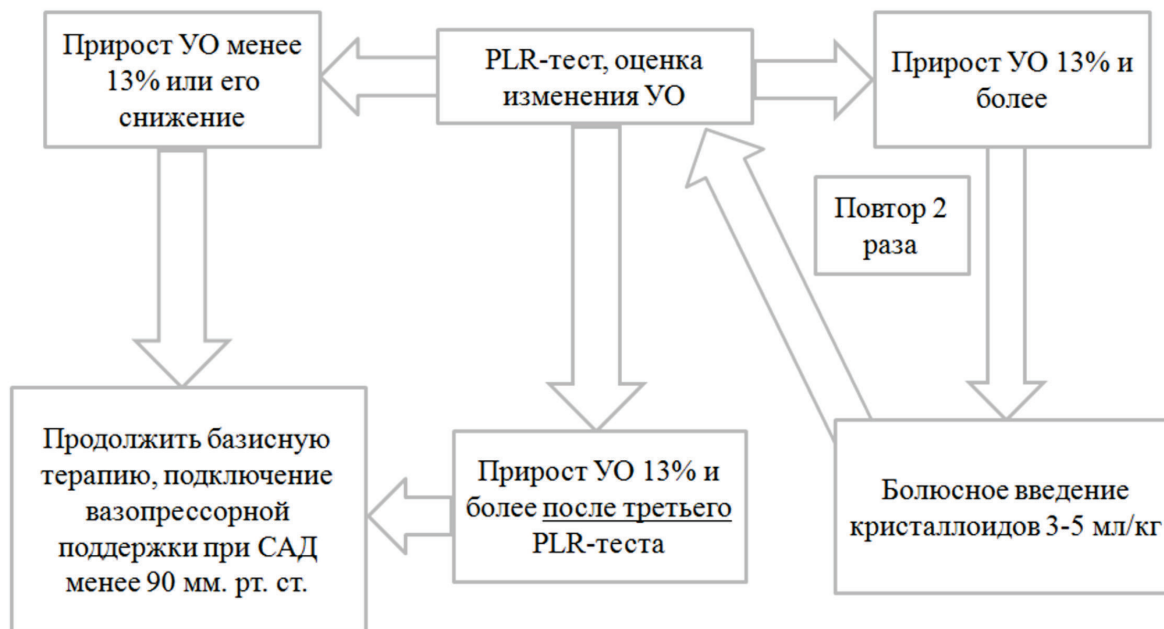


Рис. 1. Алгоритм коррекции волемического статуса в исследовании

В контрольной группе нутритивную поддержку проводили на основании общепринятых методов, где достижение высоких показателей поступления белка с пищей не было приоритетной задачей. В основной группе при поступлении, а также 1 раз в неделю проводили анализ суточной мочи с подсчетом ее объема и содержания мочевины, производили расчет суточной потребности в белке, по формуле: Потребность в белке (г) = [Азот мочевины (г/л) x Объем мочи (л) + 4] x 6,25 один раз в неделю, но не менее 1,3 г белка/кг массы тела в сутки (при зондовом питании применяли суппортан; при возможности самостоятельного питания больничный стол ВБД + сипинги Nutridrink Compact Protein, 18 г белка/125 мл).

В контрольной группе зондовое питание осуществляли с использованием Isosource Standard 1 000 мл в сутки, при самостоятельном питании – базисная диета.

В группах сравнения оценивали время до первого сеанса реабилитации (часы), а также количество баллов по шкале NIHSS при выписке из стационара (0 – отсутствие неврологического дефицита; 1–4 легкая степень; 5–15 средняя степень; 16–20 – тяжелая степень; 21–42 очень тяжелая степень). Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий. Исследование одобрено Этическим комитетом учреждения, всеми участниками (или близкими родственниками) подписано добровольное информированное согласие.

Результаты исследования.

При анализе времени начала реабилитации было установлено, что первый сеанс в основной группе проводили в среднем через $41,6 \pm 3,5$ часа после поступления пациента в стационар, а в контрольной группе практически на сутки позже – через $67,3 \pm 5,9$ часа ($p < 0,001$) (таблица 1).

На фоне проводимого лечения в обеих группах отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств к моменту выписки из стационара. Средний балл по NIHSS составил в основной группе 2 ± 1 балл, в контрольной группе средний балл по NIHSS – 8 ± 1 балла ($p = 0,04$) (таблица 1).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения в группах сравнения

Параметры	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 54)	p
Начало физической реабилитации (часы от поступления в ОРИТ)	41,6 ± 3,5	67,3 ± 5,9	p < 0,001
Баллы по шкале NIHSS при выписке	2 ± 1	8 ± 1	p = 0,04

Обсуждение.

Известно, что в силу различных причин проведение реабилитационных процедур пациентам в остром периоде ишемического инсульта часто откладывается ввиду имеющихся противопоказаний, что приводит к потере времени максимальной нейропластичности и потенциальных возможностей по восстановлению неврологического дефицита. В случае, если физическую реабилитацию все же удастся начать в ранние сроки, переносимость ее очень часто оказывается неудовлетворительной. Таргетная скорейшая коррекция часто встречающейся гиповолемии у пациентов с ИИ преследует краткосрочные цели в виде стабилизации пациента и возможности более раннего начала активной реабилитации, а также более долгосрочную цель в виде улучшения общего исхода, в том числе касательно неврологического дефицита [26, 27, 28].

В ходе настоящего исследования установлено, что на фоне комплексного лечения в основной группе сеансы реабилитации начинались, в среднем, на сутки раньше, чем в контрольной группе. Помимо этого, в основной группе наблюдался более низкий балл по шкале NIHSS при выписке, что означало меньший неврологический дефицит и лучшее восстановление утраченных функций.

Возможность начала ранней реабилитации, по-видимому, обусловлена более быстрой стабилизацией гемодинамики в группе основной, поскольку на таком малом сроке представляется слишком преждевременным судить о клинически значимых эффектах разной нутритивной поддержки по группам. Мы предполагаем, что долгосрочные результаты обусловлены совокупным влиянием различий по инфузионной терапии, времени начала физической реабилитации и нутритивной поддержки между группами исследования.

Выводы.

Применение таргетной инфузионной терапии в совокупности с полным перекрытием суточной потребности в белке у пациентов с ишемическим инсультом, поступивших в ОРИТ в состоянии гиповолемии, способствует коррекции гиповолемии в более короткие сроки, чем при использовании общепринятых методов инфузионной терапии и нутритивной поддержки.

Использование минимально инвазивного PLR-теста с контролем изменения ударного объема по системе FloTrac® позволяет с достаточной точностью и надежностью подобрать режим инфузионной терапии.

Предложенный алгоритм таргетной коррекции гиповолемии и нутритивной поддержки может улучшить отдаленные исходы путем снижения неврологического дефицита за счет раннего начала реабилитационных мероприятий у пациентов с ишемическим инсультом.

Сведения о вкладе авторов.

Концепция и дизайн - Губайдуллин Р.Р.

Сбор и статистический анализ данных - Кулаков В.В.

Написание текста - Кулаков В.В.

Анализ текста и внесение правок - Губайдуллин Р.Р.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Инициативное исследование без конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Список литературы:

1. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое) Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3 (3): 4–11.
2. Thrift A., Thayabaranathan T., Howard G. et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017; 12(1): 13–32doi: 10.1177/1747493016676285
3. Lloyd-Sherlock P. Stroke in developing countries: epidemiology, impact and policy implication. *Development Policy Review*. 2010; 28 (6): 693–709.
4. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7(7):CD000213doi: 10.1002/14651858.
5. Wu C., Wu D., Chen J. et al. Why not Intravenous Thrombolysis in Patients with Recurrent Stroke within 3 Months? *AgingDis*. 2018; 9 (2): 309–316.
6. Hankey G.J. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-654doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
7. Group ATC. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9988):46–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0).
8. Bernhardt J., Churilov L., Ellery F. et al. Prespecified dose-response analysis for a very early rehabilitation trial (AVERT). *Neurology*. 2016; 86 (23): 2138–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002459>.
9. Sundseth A., Thommessen B., Ronning O.M. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012; 43 (9): 2389–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646687>.
10. Yelnik A.P., Quintaine V., Andriantsifanetra C. et al. AMOBES (Active Mobility Very Early After Stroke): a randomized controlled trial. *Stroke*. 2017; 48 (2): 400–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014803>.
11. Chippala P., Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30 (7): 669–75. <https://doi.org/10.1177/0269215515596054>.
12. Bhalla A., Sankaralingam S., Dundas R. et al. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke*. 2000; 31: 2043–2048.
13. Rodriguez G.J., Cordina S.M., Vazquez G. et al. The Hydration Influence on the Risk of Stroke (THIRST) study. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 187–194.
14. Lin L.C., Yang J.T., Weng H.H. et al. Predictors of early clinical deterioration after ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2011; 29: 577–581.
15. Rowat A., Catriona G., Dennis M. Dehydration in hospital admitted stroke patients: detection, frequency, and association. *Stroke*. 2012; 43: 857–859.
16. Lin L.C., Lee J.D., Hung Y.C. et al. BUN/creatinine ratio-based hydration for preventing stroke-in-evolution after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2014; 32: 709–712.
17. Schrock J.W., Glasenapp M., Drogell K. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114: 881–884.
18. Lin W.C., Shih H.M., Lin L.C. Preliminary prospective study to assess the effect of early blood urea nitrogen/creatinine ratio-based hydration therapy on poststroke infection rate and length of stay in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 2720–2727.
19. Bahouth M.N., Bahrainwala Z., Hillis A.E., Gottesman RF. Dehydration status is associated with more severe hemispatial neglect after stroke. *Neurologist*. 2016; 21: 101–105.
20. Liu C.H., Lin S.C., Lin J.R. et al. Dehydration is an independent predictor of discharge outcome and admission cost in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1184–1191.
21. Lin C.J., Yang J.T., Huang Y.C. et al. Favorable outcome of blood urea nitrogen/creatinine-based hydration therapy 3 months after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2016; 34: 2414–2418.
22. Visvanathan A., Dennis M., Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in

- people with acute stroke: The Cochrane Collaboration. *BMJ*. 2015; 9: 1–56.
23. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870–947.
 24. Armstrong L.E. Assessing hydration status: the elusive gold standard. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26: 575S–584S.
 25. Mange K., Matsuura D., Cizman B., et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume repletion. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 848–853.
 26. Muench E., Horn P., Bauhuf C. et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007; 35 (8): 1844–51.
 27. Dankbaar J.W., Slooter A.J., Rinkel G.J. et al. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010; 14 (1): R23.
 28. Mona N. Bahouth, Andrew Gaddis, Argye E. Hillis et al. Pilot study of volume contracted state and hospital outcome after stroke *Neurology: Clinical Practice*. 2018; 8 (1): 21–26.
 29. Hashim B., Lerner A.B. The FloTrac_ system—measurement of stroke volume and the assessment of dynamic fluid loading. *Int Anesthesiol Clin*. 2010; 48: 45–56.
 30. Manecke G.R. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices*. 2005; 2: 523–7.
 31. Berkenstadt H., Margalit N., Hadani M. et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*. 2001; 92: 984–9.
 32. Renato Carneiro de Freitas Chaves¹, Thiago Domingos Correa, Ary Serpa Neto, et al. Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature. Chaves et al. *Ann. Intensive Care*. 2018; 8:21.

References:

1. Clinical and epidemiological studies - a promising direction in the study of cerebrovascular pathology (first message) Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009; 3(3): 4-11.
2. Thrift A., Thayabaranathan T., Howard G. et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017; 12(1): 13–32doi: 10.1177/1747493016676285
3. Lloyd-Sherlock P. Stroke in developing countries: epidemiology, impact and policy implication. *Development Policy Review*. 2010; 28 (6): 693–709.
4. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E. et al.. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7 (7): CD000213 doi: 10.1002/14651858.
5. Wu C., Wu D., Chen J. et al. Why not Intravenous Thrombolysis in Patients with Recurrent Stroke within 3 Months? *AgingDis*. 2018; 9 (2): 309–316.
6. Hankey G.J. Stroke. *Lancet*. 2017; 389 (10069): 641–654 doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
7. Group ATC. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9988):46–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0).
8. Bernhardt J., Churilov L., Ellery F. et al. Prespecified dose-response analysis for a very early rehabilitation trial (AVERT). *Neurology*. 2016; 86 (23): 2138–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002459>.
9. Sundseth A., Thommessen B., Ronning O.M. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012; 43 (9): 2389–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646687>.

10. Yelnik A.P., Quintaine V, Andriantsifanetra C et al. AMOBES (Active Mobility Very Early After Stroke): a randomized controlled trial. *Stroke*. 2017; 48 (2): 400–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014803>.
11. Chippala P., Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30 (7): 669–75. <https://doi.org/10.1177/0269215515596054>.
12. Bhalla A., Sankaralingam S., Dundas R. et al. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke*. 2000; 31: 2043–2048.
13. Rodriguez G.J., Cordina S.M., Vazquez G. et al. The Hydration Influence on the Risk of Stroke (THIRST) study. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 187–194.
14. Lin L.C., Yang J.T., Weng H.H. et al. Predictors of early clinical deterioration after ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2011; 29: 577–581.
15. Rowat A., Catriona G., Dennis M. Dehydration in hospital admitted stroke patients: detection, frequency, and association. *Stroke*. 2012; 43: 857–859.
16. Lin L.C., Lee J.D., Hung Y.C. et al. BUN/creatinine ratio-based hydration for preventing stroke-in-evolution after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2014; 32: 709–712.
17. Schrock J.W., Glasenapp M., Drogell K. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114: 881–884.
18. Lin W.C., Shih H.M., Lin L.C. Preliminary prospective study to assess the effect of early blood urea nitrogen/creatinine ratio-based hydration therapy on poststroke infection rate and length of stay in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 2720–2727.
19. Bahouth M.N., Bahrainwala Z., Hillis A.E., Gottesman R.F. Dehydration status is associated with more severe hemispatial neglect after stroke. *Neurologist*. 2016; 21: 101–105.
20. Liu C.H., Lin S.C., Lin J.R. et al. Dehydration is an independent predictor of discharge outcome and admission cost in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1184–1191.
21. Lin C.J., Yang J.T., Huang Y.C. et al. Favorable outcome of blood urea nitrogen/creatinine-based hydration therapy 3 months after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2016; 34: 2414–2418.
22. Visvanathan A., Dennis M., Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke: The Cochrane Collaboration. *BMJ*. 2015; 9: 1–56.
23. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870–947.
24. Armstrong L.E. Assessing hydration status: the elusive gold standard. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26: 575S–584S.
25. Mange K., Matsuura D., Cizman B., et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume repletion. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 848–853.
26. Muench E., Horn P., Bauhuf C. et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007; 35 (8): 1844–51.
27. Dankbaar J.W., Slooter A.J., Rinkel G.J. et al. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010; 14 (1): R23.
28. Mona N. Bahouth, Andrew Gaddis, Argye E. Hillis et al. Pilot study of volume contracted state and hospital outcome after stroke *Neurology: Clinical Practice*. 2018; 8 (1): 21–26.
29. Hashim B., Lerner A.B. The FloTrac_® system—measurement of stroke volume and the assessment of dynamic fluid loading. *Int Anesthesiol Clin*. 2010; 48: 45–56.
30. Manecke G.R. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices*. 2005; 2: 523–7.

31. Berkenstadt H., Margalit N., Hadani M. et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg.* 2001; 92: 984–9.
32. Renato Carneiro de Freitas Chaves¹, Thiago Domingos Correa, Ary Serpa Neto, et al. Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature. Chaves et al. *Ann. Intensive Care.* 2018; 8:21.

Информация об авторах.

Кулаков Владимир Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: vovanija@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-4413-0897.

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

Author information:

Kulakov V.V., Anesthesiologist and Emergency Physician of Reanimation and Intensive Care Department, e-mail: vovanija@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-1582-4152.

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

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

¹Николенко В.В., ¹Прелюс И.Н., ¹Белкина Е.В., ²Неболсина А.П., ¹Бубнов А.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЦИНКА И МАКРОНУТРИЕНТОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ,
614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26;
²ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 96

Цель исследования: изучение эффективности коррекции дефицита цинка и макроэлементов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021 – 2023 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 641 пациента с новой коронавирусной инфекцией, из них методом конвертов сформированы 2 группы по 43 чел. с наличием дефицита белков и цинка. В 1 группе проводилась коррекция нутритивного статуса сиппинговой смесью «Суппортан» по 100,0 x 3 раза в день per os, курсом 14–21 день, а также препаратом цинка по 25,0 мг per os курсом 10–14 дней. Во второй группе дополнительная коррекция микро- и макроэлементами не осуществлялась, терапия проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям. Время наблюдения за пациентами соответствовало нахождению в стационаре, а также в периоде ранней реконвалесценции. Оценивалось течение заболевания, длительность синдрома интоксикации, возникшие в ходе заболевания осложнения, летальные исходы в обеих группах, наличие астении в период реконвалесценции. Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0.

Результаты. В 1 группе к 4 (3;5) дню терапии у $90,6 \pm 4,5\%$ отмечалось уменьшение симптомов интоксикации, во 2 группе к 5 (4;6) дню у $74,4 \pm 6,7\%$ ($p = 0,012$) и $p = 0,046$ соответственно. Уменьшение в объеме видимых ранее зон консолидации в легких и зон «матового стекла» на 10–14 день терапии в 1 группе регистрировалось у 40 чел. ($93,0 \pm 3,9\%$), во 2 – у 33 чел. ($76,7 \pm 6,4\%$) $p = 0,033$. На фоне проведения коррекции сиппинговой смесью и препаратом цинка в 1 группе к 14–21 дню дефицит нутритивного статуса купировался, быстро регрессировали показатели СРБ, ИЛ-6, прокальцитонина. В период ранней реконвалесценции в 1 группе астения выявлялась у $32,5 \pm 7,1\%$ пациентов, во 2– у $60,4 \pm 7,5\%$ ($p = 0,008$).

Заключение. Коррекция дефицита основных представителей белкового пула и цинка в процессе терапии больных с COVID-19 уменьшает длительность синдрома интоксикации, ускоряет процесс восстановления тканей после инфекционного заболевания, а также улучшает физическое состояние пациента в период ранней реконвалесценции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, цинк, альбумин

¹Nikolenko V.V., ¹Prelous I.N., ¹Belkina E.V., ²Nebolsina A.P., ¹Bubnov A.M.

EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF ZINC AND MACRONUTRIENT DEFICIENCY IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

¹Perm State Medical University of Perm, 26 Petropavlovskaya St., Perm, Russia, 614000

²Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 96 Pushkina St., Perm, Russia, 614990

The aim study to the effectiveness of zinc and macronutrient deficiency correction in patients with new coronavirus infection.

Materials and Methods. In 2021–2023, a comprehensive clinical and laboratory examination of 641 patients with a new coronavirus infection was carried out at the Perm Regional Clinical Infectious Diseases

Hospital. Using the envelope method, 2 groups of 43 people with protein and zinc deficiency were formed. In group the first, the nutritional status was corrected with the sipping mixture "Supportan" 100,0 x 3 times a day per os, for a course of 14–21 days, as well as a zinc preparation of 25,0 mg per os for a course of 10–14 days. In the second group additional correction with micro- and macroelements was not carried out, the therapy was carried out in accordance with current clinical guidelines. The observation time for patients corresponded to their stay in the hospital, as well as in the period of early convalescence. The course of the disease, duration of intoxication syndrome, complications that arose during the disease, fatal outcomes in both groups, and the presence of asthenia during convalescence were assessed. The results of the study were processed using the statistical software package Statistica 10.0.

Results. *In group the first, by day 4 (3; 5) of therapy, $90,6 \pm 4,5\%$ showed a decrease in intoxication symptoms, in group the second, by day 5 (4; 6), in $74,4 \pm 6,7\%$ ($p = 0,012$) and $p = 0,046$, respectively. A decrease in the volume of previously visible consolidation zones in the lungs and "ground glass" zones on days 10–14 of therapy in group 1 was recorded in 40 people ($93,0 \pm 3,9\%$), in group 2 – in 33 people ($76,7 \pm 6,4\%$), $p = 0,033$. On the background of correction with a sipping mixture and a zinc preparation, the nutritional status deficiency was stopped in group 1 by days 14–21, and CRP, IL-6, and procalcitonin levels quickly regressed. During the early recovery period in group 1, asthenia was detected in $32,5 \pm 7,1\%$ of patients, in group 2 – in $60,4 \pm 7,5\%$ ($p = 0,008$).*

Conclusion. *Correction of deficiency of the main representatives of the protein pool and zinc during therapy of patients with COVID-19 reduces the duration of intoxication syndrome, accelerates the process of tissue restoration after an infectious disease, and also improves the physical condition of the patient during the period of early convalescence.*

Keywords: *new coronavirus infection, zinc, albumin*

Актуальность. В настоящий момент медицинское сообщество ежегодно встречается с подъемом заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (НКВИ, COVID-19), вызванной коронавирусом 2 типа (SARSCoV-2). В 2024 г. экономический ущерб от данной инфекции по Российской Федерации уступал лишь острым инфекциям дыхательных путей множественной и неуточненной локализации и составил более 150 миллионов рублей [1]. Опубликованные исследования отмечают, что содержание таких микроэлементов, как цинк (Zn), витамин С, витамин D, селен, а также возрастающая энергетическая потребность белков в ходе заболевания активно влияет на тяжесть и течение НКВИ [2, 3]. Например, выявлено, что дефицит витаминов С и D может приводить к иммунологическим дисфункциям, которые при репликации вируса SARSCoV-2 в человеческом организме могут значительно усугубляться [4]. Кроме того, микроэлементы играют важную роль в антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих, антитромботических функциях человеческого организма, в формировании врожденного и приобретенного иммунитета [5], а при заболеваниях, вызванных специфическими вирусами, восполнение дефицита микроэлементов может сформировать менее тяжелое течение инфекции и периода реконвалесценции [3, 6]. Важность цинка для многих инфекционных заболеваний известна давно, так как его функции заключаются в каталитической, структурной и регуляторной работе нашего организма [6–8], однако картина изменений концентрации Zn у больных с разной степенью тяжести течения COVID-19, а также влияние его восполнения на последующее восстановление макроорганизма изучена недостаточно. В данный момент для коррекции нутритивного дефицита у пациентов с НКВИ используют различные энтеральные смеси [9]. Вопросы же одновременной коррекции макронутриентов и микронутриентов требуют дополнительных исследований.

В связи с этим целью исследования явилось изучение эффективности коррекции дефицита цинка и макронутриентов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021 – 2023 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 641 пациента, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени

академик Е.А. Вагнера (2022 г.). Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения в работу явились: возраст пациентов от 30 до 80 лет, лабораторное подтверждение инфекции COVID-19, наличие вирусной пневмонии, подтвержденной рентгенологически или КТ, критерии среднетяжелого течения COVID-19. Критерии исключения: возраст пациентов менее 30 лет, беременность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, туберкулез, ВИЧ-инфекция. У всех обследованных выявление РНК SARS-CoV-2 проводилось в носоглоточных мазках методом ПЦР с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Лабораторные методы включали определение цинка в сыворотке крови, а также макроэлементов – альбумина и трансферрина, абсолютного количества лимфоцитов, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина. Из 641 пациента у 215 (33,0 ± 1,9%) выявлен дефицит макроэлементов и цинка, в связи с чем следующим этапом исследования методом конвертов (каждая 5 история болезни) сформированы две группы. В первой группе 43 пациентам проводилась коррекция нутритивного статуса сипинговой смесью «Суппортан» по 100,0 x 3 раза в день per os, курсом 14–21 день, а также препаратом цинка по 25,0 мг per os курсом 10–14 дней. Во второй группе – 43 чел., дополнительная коррекция микро- и макроэлементами не осуществлялась, терапия проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям [10]. Время наблюдения за пациентами соответствовало нахождению в стационаре, а также периоду ранней реконвалесценции (в последующие 2 месяца после выписки). Оценивалось течение заболевания, длительность синдрома интоксикации, возникшие в ходе заболевания осложнения, летальные исходы в обеих группах, а также наличие астено-вегетативного синдрома в реконвалесценции.

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значения показателей для качественных признаков выражали в виде % ± m, количественных – в виде Me (Q1; Q3) Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Манна–Уитни и Хи-квадрат, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь величин изучалась с помощью коэффициента парной корреляции r.

Результаты и их обсуждение.

Среди обследованных пациентов первой группы средний возраст составил $59,8 \pm 7,4$ лет (от 39 до 81 года), из них мужчин – 19 ($44,2 \pm 7,6\%$), женщин – 24 ($55,8 \pm 7,6\%$), в группе контроль соответственно возраст $60,5 \pm 7,4$ лет (от 36 до 79 лет), 21 мужчина ($48,8 \pm 7,6\%$) и 22 женщины ($51,2 \pm 7,6\%$). При поступлении в стационар выявленная сопутствующая патология у больных диагностирована без обострения, частота ее встречаемости статистических различий не показала (рис. 1).

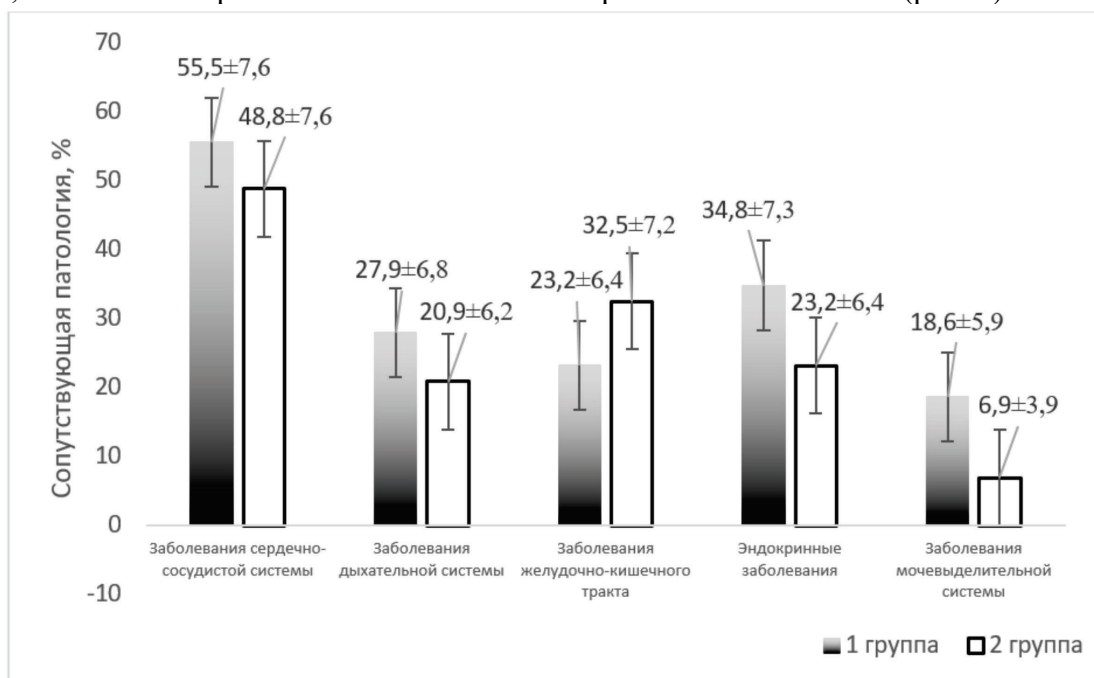


Рисунок 1. Сопутствующие заболевания, выявленные у пациентов с НКВИ в первой и второй группах

В большинстве случаев, в 1 группе у 35 чел. ($81,4 \pm 5,9\%$), во 2 – у 39 чел. ($90,6 \pm 4,5\%$) ($p = 0,218$) госпитализация зарегистрирована позднее 3 дня заболевания в среднем на 4,8 и 4,6 дни соответственно. На момент поступления в стационар в группах значимых отличий в синдроме интоксикации и катаральном синдроме, а также объективном статусе пациентов выявлено не было (рис. 2).

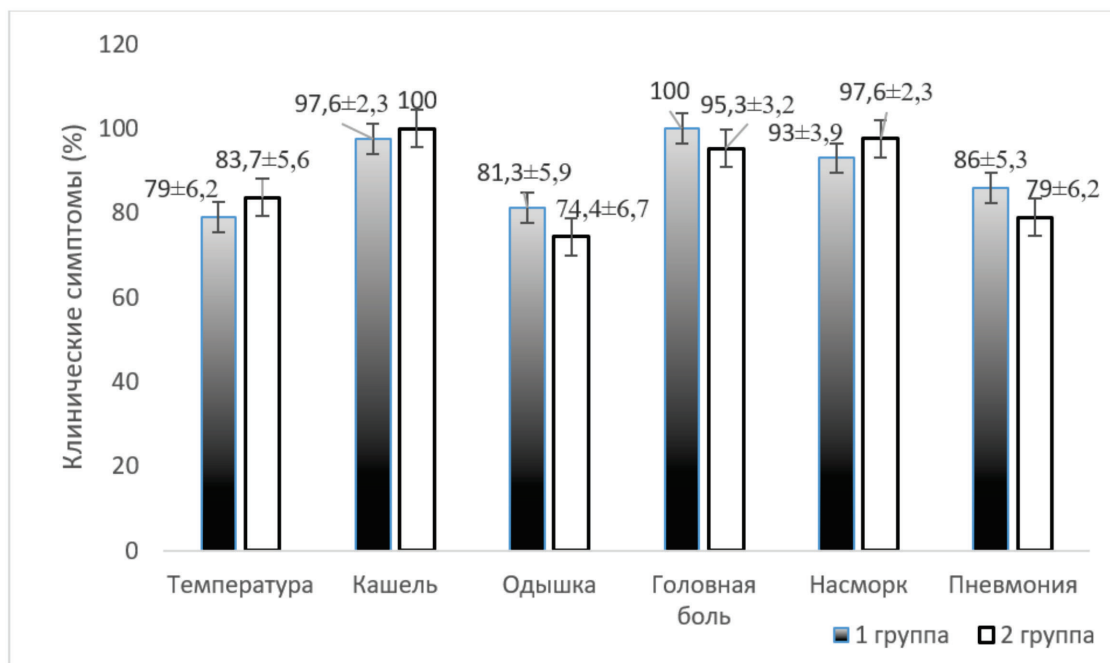


Рисунок 2. Клинические симптомы НКВИ, выявленные на момент госпитализации в первой и второй группах

НКВИ в обеих группах характеризовалась развитием клинического симптомокомплекса с подъемом температуры, головной болью, сниженным аппетитом, заложенностью носа и насморком, кашлем, одышкой и развитием пневмонии (рис. 2). На момент госпитализации в обеих группах показатели цинка статистически не отличались, регистрировались ниже нормальных значений (табл. 1) и соответствовали научным исследованиям, указывающим на то, что любое воспалительное состояние вызывает острое падение уровня цинка в плазме [11, 12]. Также у всех больных на фоне прогрессирования инфекции нами были выявлены невысокие показатели основных представителей белкового пула – альбумина и трансферина, что указывало на формирующийся нутритивный дефицит при COVID-19 и отмечалось ранее в ряде работ различных авторов [13–15]. В то же время на фоне недостатка макроэлементов и цинка такие показатели воспаления, как СРБ и ИЛ-6, в обеих группах превышали референсные значения (табл. 1). Показатели лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов не имели статистических отличий и соответствовали указанному в литературе вирусному поражению макроорганизма.

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов первой и второй групп Me (Q1; Q3)

Маркеры обмена веществ	Группа 1	Группа 2	P
Цинк (Zn)	Норма 10,4 – 16,4 мкмоль/л		
1 сутки	10,1 (9,4; 10,3)	10,3 (9,6; 10,6)	0,522
14 сутки	12,0 (10,8; 13,6)	10,1 (9,8; 11,1)	0
21 сутки	12,9 (11,0; 13,2)	10,4 (9,5; 11,0)	0
Трансферин	Норма 2,0–3,6 г/л		
1 сутки	1,9 (1,9; 2,0)	2,0 (1,9; 2,1)	0,002
21 сутки	2,1 (2,0; 2,1)	1,9 (1,9; 2,0)	0
Альбумин	Норма 30–45 г/л		
1 сутки	30,1 (26,7; 33,5)	30,3 (27; 33,6)	0,592

21 сутки	35,5 (35,0; 36,9)	30,9 (30,0; 34,1)	0
Интерлейкин-6	Норма (0–7 пг/мл)		
1 сутки	15,1 (10,1; 16,3)	14,7 (10,3; 15,6)	0,759
21 сутки	5,7 (4,9; 6,1)	10,2 (9,4; 14,4)	0
С-реактивный белок	Норма 0–1 мг/л		
1 сутки	61,0 (12,9; 64,3)	57,4 (43,2 64,9)	0,397
21 сутки	2,7 (1,2; 3,5)	14,5 (7,1; 15,1)	0
Прокальцитонин	Норма (0–0,064 нг/мл)		
1 сутки	0,1 (0,06; 0,13)	0,09 (0,04; 0,12)	0,341
21 сутки	0,01 (0,01; 0,02)	0,04 (0,04; 0,06)	0,021
Лейкоциты	Норма (4,2–9,1 x 10 ⁹ /л)		
1 сутки	5,8 (3,6; 7,9)	6,2 (3,8; 8,3)	0,522
21 сутки	7,6 (6,7; 8,5)	6,6 (6,5; 7,1)	0,503
Лимфоциты	Норма (1,18–3,7 x 10 ⁹ /л)		
1 сутки	1,5 (1,4; 1,6)	1,5 (1,5; 1,6)	0,576
21 сутки	1,6 (1,5; 1,7)	1,4 (1,3; 1,4)	0,001

На фоне проведения коррекции сиппинговой смесью и препаратом цинка у 39 пациентов (90,6 ± 4,5%) первой группы к 4 (3; 5) дню терапии отмечалось уменьшение симптомов интоксикации – снижение температуры тела до нормальных показателей, исчезновение головной боли, усталости, сниженного аппетита, а также улучшение по катаральному синдрому (снижение интенсивности кашля, частота дыхательных движений менее 22 в минуту, SpO₂ ≥ 93%). Во второй группе стабилизация течения инфекции и улучшение самочувствия формировалось медленнее – к 5 (4; 6) дню (p = 0,012) и у 32 чел. (74,4 ± 6,7%) p = 0,046. Следует вспомнить о том, что около двухсот ферментов нуждаются в цинке, и на первом плане – ферменты синтеза нуклеиновых кислот и белков [8, 16], в связи с чем именно этот микроэлемент необходим для восстановления тканей.

В группе 1 на фоне проведения коррекции нутритивного статуса определялись следующие результаты: к 14 суткам исследования зафиксировано достоверное увеличение уровня цинка в плазме крови – 12,0 (10,8; 13,6) мкмоль/л, к 21 суткам показатели данного микроэлемента оставались в пределах нормы составляли 12,9 (11,0; 13,2) мкмоль/л. В первой группе на 21 день отмечена коррекция гипоальбуминемии до референсных значений – 35,5 (35,0; 36,9) г/л и показателей трансферрина – 2,1 (2,0; 2,1) г/л. Во второй группе показатели Zn к концу 2 и 3 недели не восстановились до нормы (табл. 1), также к 21 дню заболевания показатели белкового пула макроорганизма сохранялись на цифрах ниже нормы (табл. 1). Следует отметить, что картина восстановления жизненно важных показателей макронутриентов и цинка в первой группе связана с тем, что Zn транспортируется в плазме крови в основном альбумином, а гомеостаз данного микроэлемента в организме в значительной степени контролируется его количеством, абсорбированным или секретиремым в кишечнике [11, 15]. Результаты нашей работы подтверждали тот факт, что энтеральное восполнение белков способствовало восстановлению референсных значений Zn [12, 14, 17].

В обеих группах на момент госпитализации показатели СРБ превышали нормальные более чем в 50 раз, однако в 1 группе к 21 дню выявлено снижение СРБ более чем в 20 раз, во 2 группе лишь в 3,9 раза (p = 0,000). Известно, что недостаток Zn приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [14, 18], в связи с чем мы наблюдали картину повышенных значений ИЛ-6 в обеих группах (p = 0,759) при госпитализации, однако к 21 дню в 1 группе данные значения снизились более чем в 2,5 раза, во второй лишь в 1,4 раза (p = 0,000). Значения прокальцитонин стабилизировались у пациентов обеих группах без статистических отличий. Скорость снижения показателей воспаления в 1 группе указывала на необходимость поддержки нутритивного статуса макро- и микроэлементами на фоне воспалительных изменений, которые формируются при COVID-19.

При исследовании рентгенографии и/или КТ легких на 10–14 день терапии в 1 группе регистрировалось уменьшение в объеме видимых ранее зон консолидации, а также уменьшение зон «матового стекла» у 40 чел. ($93,0 \pm 3,9\%$). Ухудшение клинического состояния наблюдалось лишь у 3 чел. ($6,9 \pm 3,9\%$), в связи с чем от 2 до 4 дней они наблюдались в ОИТ. Зарегистрирован 1 летальный исход, возникший у пациента 71 года с сопутствующей хронической патологией дыхательной системы и сформировавшейся ТЭЛА. Во второй группе на 10–14 день уменьшение поражения легочной ткани определялось достоверно реже – у 33 чел. ($76,7 \pm 6,4\%$) $p = 0,033$. Ухудшение состояния с наблюдением в ОИТ от 2 до 8 дней зарегистрировано у 7 пациентов ($16,2 \pm 5,6\%$) $p = 0,176$, летальные исходы у трех. В 2 случаях у пациентов старше 60 лет выявлялось ухудшение течения хронической сердечно-сосудистой патологии и острая почечная недостаточность, у 1 пациента – сахарный диабет 2 типа и хроническая почечная недостаточность. Следует отметить, что при госпитализации у пациентов обеих групп, госпитализированных в ОИТ, показатели цинка и альбумина были менее 9 мкмоль/л и 26 г/л соответственно, тяжесть течения и летальные исходы коррелировали с дефицитом данных нутриентов $r = 0,502$ $p = 0,011$ и $r = 0,614$ $p = 0,007$.

Клинические особенности течения заболевания во второй группе указывали на то, что дефицит Zn и макроэлементов белкового пула способствует более тяжелому течению инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в связи с формирующимся локальным иммунодефицитом легких, а также приводит к усилению патологического воздействия специфического возбудителя на ткани различных систем макроорганизма [12, 15, 18, 19].

По данным отечественных и зарубежных исследователей [6, 10, 20, 21], в период любой пандемии, в том числе после перенесенного COVID-19, в среднем у 60–70% пациентов формируются длительные периоды астении, депрессий и тревожных расстройств, которые требуют вмешательства медицинских специалистов. При амбулаторном наблюдении в течение 2 месяцев за пациентами 1 группы астения определялась лишь у 14 чел. ($32,5 \pm 7,1\%$). Пациенты предъявляли жалобы на слабость, вялость, ощущения психического дискомфорта и снижение работоспособности, депрессий и тревожных расстройств не выявлено. Во 2 группе аналогичные жалобы выявлены статистически чаще – у 26 чел. ($60,4 \pm 7,5\%$) ($p = 0,008$), что указывало на более благоприятное течение реконвалесценции у пациентов с восстановленными показателями цинка и белков.

Данное исследование указывает на то, что проведенная коррекция дефицита основных представителей белкового пула и цинка в процессе терапии больных с COVID-19 уменьшает длительность синдрома интоксикации, ускоряет процесс восстановления тканей после инфекционного заболевания, а также улучшает физическое состояние пациента в период ранней реконвалесценции. Все перечисленное несомненно требует дальнейшего изучения. Особый интерес для будущих исследований составляют вопросы более глубокого и детального изучения клиники заболевания у пациентов в зависимости от их коморбидного фона, дозировки Zn, применяемой для восполнения его дефицита, режимы кормления больного энтеральными нутритивными смесями и более подробное изучение периода выздоровления больных.

Выводы:

1. Пациенты старшей возрастной группы с НКВИ нуждаются в дополнительном восполнении цинка и основных представителей белкового пула.
2. Использование энтерального цинка и белка позволяют уменьшить длительность синдрома интоксикации, ускорить восстановление тканей легких, снизить показатели воспаления (СРБ, ИЛ-6, прокальцитонин).

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.

Вклад авторов равноценен.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.22 – Инфекционные болезни (медицинские науки).

Список литературы:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере прав потребителя и благополучия человека, 2024.364.
2. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н. и соавт. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020. 1 (2). 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>.
3. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В. и соавт. Изменения нутритивного статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 4. 146–154. DOI:10.52485/19986173_2022_4_70.
4. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020) [Internet].
5. Lee Y.H., Bang E.S., Lee J.H., et al. Serum concentrations of trace elements zinc, copper, selenium, and manganese in critically ill patients Biol Trace Elem Res. 2019.188 (2).316–325. DOI:10.1007/s12011-018-1429-4.
6. Barazzoni R., Bischoff St.C., Krznaric Z., Pirlich M., Singer J.P. Практическое руководство по налаживанию питания для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и другие заявления от экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма. 2020.02.022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
7. Yasui Y., Yasui H., Suzuki K., et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment-relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. Int. J. Infect. Dis. 2020.100.230–236. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.008.
8. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathogens. 2010. 6. Article ID e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
9. Abulmeaty M.M.A., Aljuraiban G.S., Shaikh S.M., et al. The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: a randomized controlled trial. Antioxidants (Basel) 2021.10.804. DOI: 10.3390/antiox10050804.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 17. 2022. 259.
11. Мингазова Э.Н., Гуреев С.А. Значение микронутриентного статуса различных социальных групп населения при инфекционных рисках. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020. 3. 20–27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003.
12. Shenkin A., Dinesh T., Nawfel B.-H., et al. Micronutrients in clinical nutrition: Trace elements. Clinical Nutrition ESPEN 61.2024. 369 - 376.DOI:<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.04.007>.
13. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В. и соавт. Динамика основных маркеров белкового обмена и микроэлементов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Пермский медицинский журнал. 2024.1.42-49. DOI:10.17816/pmj41142-49.
14. Лейдерман И.Н., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю. и соавт. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. 3. 61–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68.
15. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В. и соавт. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Общая реаниматология. 2022. 1 (18). 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>.
16. Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая

- медицина. 2020. 3 (23). 131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed.202023031131>
17. Patel O., Chinni V., El-Khoury J., et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021.93.3261-3267. DOI:10.1002/jmv.26895.
 18. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum Zinc, Copper, and other Biometals are associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites.* 2021.11(4):244. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
 19. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F., et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *Eur J Med Chem.* 2022.232:114175. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114175.
 20. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вопросы питания.* 2021. 2 (90). 94–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00>.
 21. Дедов Д.В., Марченко С.Д. Витамины, железо, цинк, селен, селеносодержащие лекарственные препараты в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19. *Фармация,* 2022. 1 (71). 5–9. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-01>.

References:

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2024: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024.364. in Russian.
2. Grechko AV, Evdokimov EA, Kotenko ON et al. Nutritional support for patients with coronavirus infection COVID-19. *Clinical Nutrition and Metabolism.* 2020. 1 (2). 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>. in Russian.
3. Nikolenko VV, Prelous IN, Belkina EV et al. Changes in nutritional status in patients with a new coronavirus infection. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2022. 4. 146–154. DOI:10.52485/19986173_2022_4_70. in Russian.
4. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020) [Internet].
5. Lee Y.H., Bang E.S., Lee J.H., et al. Serum concentrations of trace elements zinc, copper, selenium, and manganese in critically ill patients *Biol Trace Elem Res.* 2019.188 (2). 316–325. DOI:10.1007/s12011-018-1429-4.
6. Barazzoni R., Bischoff St.C., Krznaric Z., Pirlich M., Singer P. Practical guidance for establishing nutritional management in individuals with SARS-CoV-2 infection and other expert statements from the European Association for Clinical Nutrition and Metabolism. 2020.02.022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
7. Yasui Y., Yasui H., Suzuki K., et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment-relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020.100.230–236. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.008.
8. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathogens.* 2010. 6. Article ID e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
9. Abulmeaty M.M.A., Aljuraiban G.S., Shaikh S.M., et al. The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: a randomized controlled trial. *Antioxidants (Basel)* 2021.10.804. DOI: 10.3390/antiox10050804.
10. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection. Version 17. 2022. 259. in Russian
11. Mingazova E.N., Gureev S.A. The importance of the micronutrient status of various social groups of the population in infectious risks. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after*

- N.A. Semashko. 2020. 3. 20–27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003. in Russian.
12. Shenkin A., Dinesh T., Nawfel B.-H., et al. Micronutrients in clinical nutrition: Trace elements. Clinical Nutrition ESPEN 61.2024. 369 - 376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.04.007>.
 13. Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V. et al. Dynamics of the main markers of protein metabolism and microelements in patients with a new coronavirus infection. Perm Medical Journal. 2024.1.42-49. DOI:10.17816/pmj41142-49 in Russian.
 14. Leiderman I.N., Lesteva N.A., Kasherininov I.Yu. et al. Prognostic value of serum albumin and urinary nitrogen excretion in intensive care unit patients with a new coronavirus infection (COVID-19): a single-center prospective cohort study. Saltanov Bulletin of Intensive Therapy. 2021. 3. 61–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68 in Russian.
 15. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., et al. Nosocomial infection in patients with severe and extremely severe COVID-19. General Reanimatology. 2022. 1(18). 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10> in Russian.
 16. Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc for maintaining the activity of innate antiviral immunity proteins: an analysis of publications dedicated to COVID-19. Preventive Medicine. 2020. 3 (23). 131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed.202023031131> in Russian
 17. Patel O., Chinni V., El-Khoury J., et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. J Med Virol. 2021.93.3261-3267. DOI:10.1002/jmv.26895.
 18. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum Zinc, Copper, and other Biometals are associated with COVID-19 Severity Markers. Metabolites. 2021.11(4):244. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
 19. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F., et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. Eur J Med Chem. 2022.232:114175. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114175
 20. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Yurova O.V. The role of micronutrients in the complex rehabilitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19. Nutrition issues. 2021. 2 (90). 94–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00> in Russian.
 21. Dedov D.V., Marchenko S.D. Vitamins, iron, zinc, selenium, selenium-containing drugs in the complex prevention of complications and treatment of patients with COVID-19. Pharmacy, 2022. 1 (71). 5–9. DOI: <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-01-01> in Russian.

Сведения об авторах:

1. **Николенко Вера Валентиновна**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, e-mail: vv73@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9505-1569.
2. **Прелюс Ирина Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, e-mail: pin197676@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4194-5783.
3. **Белкина Елена Валерьевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней, e-mail: infect-perm@mail.ru, ORCID ID 0009-0007-6822-398X.
4. **Неболсина Анна Петровна**, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, e-mail: infect-perm@mail.ru, ORCID ID 0009-0006-3683-4367.
5. **Бубнов Александр Михайлович**, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, e-mail: alexamir@bk.ru, ORCID ID 0009-0006-7596-0948.

Author information:

1. **Nikolenko V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases, e-mail: vv73@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9505-1569.
2. **Prelous I.N.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care, e-mail: pin197676@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4194-5783.
3. **Belkina E.V.**, Assistant of the Department of Infectious Diseases, e-mail: infect-perm@mail.ru, ORCID ID 0009-0007-6822-398X.

4. **Nebolsina A.P.**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Work, e-mail: infect-perm@mail.ru, ORCID ID 0009-0006-3683-4367.
5. **Bubnov A.M.**, Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care, e-mail alexamir@bk.ru, ORCID ID 0009-0006-7596-0948.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

¹Торунова А.М., ¹Федоришина О.В., ²Решина И.В., ¹Протасов К.В.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ СПИРОНОЛАКТОНА К СТАНДАРТНОЙ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Р.Ф., 664049, Россия, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100;

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 3» 664007, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31

Цель исследования: оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией при добавлении спиронолактона к стандартной антигипертензивной терапии антагонистом кальция и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. 70 пациентов были рандомизированы на две группы: 1-я получала комбинацию амлодипин/лизиноприл, 2-я дополнительно принимала спиронолактон 25 мг/сут. Период наблюдения составил 6 месяцев. У всех пациентов изучали и сравнивали динамику офисного артериального давления, параметры суточного мониторирования артериального давления, в том числе величину и скорость утреннего подъема артериального давления, коэффициент конечный эффект/пиковый эффект.

Результаты. Через 24 недели лечения в обеих группах отмечено снижение офисного и среднесуточного артериального давления. Диастолическое артериальное давление в большей степени снижалось в группе добавления спиронолактона. В группе приема спиронолактона в отличие от группы двухкомпонентной терапии выявлено уменьшение величины утреннего подъема артериального давления в среднем на 5,0 (-15,4; +2,4) мм рт. ст. В группе стандартной терапии отмечен прирост скорости утреннего подъема артериального давления в среднем на 3,1 (1,3; +16,4) мм рт. ст./ч., что не наблюдалось в группе спиронолактона. Средний коэффициент конечный эффект/пиковый эффект для систолического артериального давления составил 43,5 (7,5; 71,0)% на фоне двухкомпонентной терапии и 69,0 (46; 89)% в группе приема спиронолактона ($p < 0,05$).

Заключение. Добавление спиронолактона к стандартной двухкомпонентной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией приводит к дополнительному снижению офисного и среднесуточного диастолического артериального давления, снижению величины утреннего подъема артериального давления и увеличению равномерности антигипертензивного эффекта в виде прироста коэффициента конечный эффект/пиковый эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спиронолактон, утренний подъем артериального давления, лизиноприл, амлодипин

¹Torunova A.M., ¹Fedorishina O.V., ²Reshina I.V., ¹Protasov K.V.

DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE BY ADDING SPIRONOLACTONE TO STANDARD TWO-COMPONENT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», 100 Jubilejnyj St., Irkutsk, Russia, 664049;

²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Irkutsk City Clinical Hospital № 3», 31 Timirjazeva St., Irkutsk, Russia, 664007

Aim of research: to evaluate the dynamics of ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients

with arterial hypertension by adding spironolactone to standard antihypertensive therapy of calcium antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor antihypertensive therapy.

Materials and methods. 70 patients were randomized into two groups: the first group received of amlodipine/lisinopril combination, the second group followed the same regimen of therapy with addition of 25 mg/day of spironolactone. The monitoring period was 6 months. In all patients we studied and compared the dynamics of office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring parameters including morning blood pressure surge and morning blood pressure surge rate initially, through/peak ratio.

Results. After of 24 weeks of treatment the office and daily average blood pressure decreased in both groups. Diastolic blood pressure decreased to a greater extent in the spironolactone supplementation group. In the spironolactone group, in distinction from the two-component therapy group, the morning blood pressure surge decreased on average by of 5,0 (-15,4; +2,4) mm Hg. In the standard therapy group, an increase in the morning blood pressure surge rate on average by of 3,1 (1,3; +16,4) mm Hg/h was noted, which was not observed in the spironolactone group. The mean final effect/peak effect ratio for systolic blood pressure became equal 43,5 (7,5; 71,0)% during two-component therapy and 69,0 (46; 89)% in the spironolactone group ($p < 0,05$).

Conclusions: The addition of spironolactone to the standard two-component combination in patients with arterial hypertension leads to an additional decrease in office and average daily diastolic blood pressure, reduction of morning blood pressure rise and increase of the antihypertensive effect uniformity in the form of an increase in the final effect/peak effect ratio.

Keywords: arterial hypertension, spironolactone, morning blood pressure surge, lisinopril, amlodipine

В рандомизированных клинических исследованиях был доказан аддитивный антигипертензивный эффект спиронолактона при добавлении его к многокомпонентной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Исследование PATHWAY-2 (2015) продемонстрировало более значимое, в сравнении с бисопрололом и доксазозином, снижение артериального давления (АД) при добавлении спиронолактона к стандартной трехкомпонентной терапии [3]. В исследовании ASPIRANT-EXT (2014) доказано преимущество спиронолактона по снижению АД в сравнении с плацебо [4]. Убедительные данные об антигипертензивном действии являются основанием рекомендовать спиронолактон для лечения резистентной АГ в качестве четвертого препарата с классом и уровнем доказательности I B [5]. Возможности использования спиронолактона при его добавлении к двухкомпонентной терапии АГ третьим препаратом ранее не изучались.

Данные наблюдательных исследований последних лет свидетельствуют о прогностической значимости при оценке риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений АГ не только среднесуточного АД, но и дополнительных показателей суточного мониторирования АД (СМАД), в частности, вариабельности АД и утреннего подъема (УП) АД [6, 7, 8]. Аддитивное влияние спиронолактона на суточный профиль АД, включая показатели утренней динамики АД и равномерности антигипертензивного эффекта, не исследовалось.

Все это и определило цель данного исследования: оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией при добавлении спиронолактона к стандартной антигипертензивной терапии антагонистом кальция и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. Было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Критерии включения: возраст от 30 до 65 лет, наличие впервые выявленной или нелеченной ранее АГ высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Критерии исключения: симптоматическая АГ, уровень систолического АД при первичном осмотре >200 мм рт. ст., сахарный диабет, ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, требующие медикаментозной терапии, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, дисфункция щитовидной железы, калий в сыворотке крови более 5,0 ммоль/л, повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистам кальция (АК), спиронолактону. Все

пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В исследование было включено 70 пациентов (средний возраст $50,8 \pm 8,9$), среди них 33 женщины, 37 мужчин. Все пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы. В 1-й группе (стандартного лечения, $n = 35$) в качестве стартовой терапии назначалась комбинация АК (амлодипин) и ИАПФ (лизиноприл) в дозе 5 и 10 мг соответственно. Пациентам 2-й группы ($n = 35$) – комбинация АК с ИАПФ и спиронолактоном в дозировке 25 мг/сут.

В начале исследования всем пациентам измеряли офисное АД (НВР-1300, «Omron», Япония), массу тела и рост, учитывали длительность АГ. Проводили СМАД (CardioTens-01, «Meditect», Венгрия). Прибор устанавливали в интервале времени с 11:00 до 12:00 часов. Продолжительность мониторинга АД – 24 часа. В последующем визиты осуществлялись через 2, 4, 12, 24 недели наблюдения. На 2, 3, 4 визитах измеряли офисное АД и контролировали эффективность, переносимость лечения и приверженность к лечению. Спустя 2 недели терапии при недостижении целевого уровня офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) увеличивали дозу лизиноприла до 20 мг. Через 4 недели у лиц, не достигших целевых цифр АД, увеличивали дозу амлодипина до 10 мг. Доза спиронолактона оставалась неизменной. Все препараты пациенты принимали ежедневно утром. На 5-ом визите проводили повторно СМАД в обеих группах.

Учитывали следующие параметры СМАД: средние значения систолического/диастолического АД (САД/ДАД) за сутки, дневной и ночной периоды, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, вариабельность АД (как среднеквадратическое отклонение от среднесуточного АД), суточный индекс (степень ночного снижения САД и ДАД в %).

Величину УП АД рассчитывали для САД нижеперечисленными методами:

- разница между максимальным и минимальным САД в период с 4 до 10 ч. (аппаратный метод, алгоритм которого встроен в программное обеспечение прибора СМАД) [9];
- разница между утренним САД и минимальным САД (метод “sleep-trough”) [10];
- разница между утренним САД и САД перед пробуждением (метод “waking surge”) [10].

Утреннее АД рассчитывали как среднее значение в первые 2 часа после пробуждения, АД перед пробуждением – как среднее значение в последние 2 часа до пробуждения, минимальное АД – как усредненное значение минимального за ночь САД с предшествующим и последующим измерениями [11]. Скорость УП АД вычисляли отношением величины УП АД, определенной аппаратным методом, к разности времени максимального и минимального значений САД в период с 4 до 10 ч. [12].

Коэффициент конечный эффект / пиковый эффект (КЭ/ПЭ) рассчитывали отдельно для САД и ДАД как отношение конечного и пикового эффектов, выраженное в % [13]. Для вычисления КЭ индивидуально у каждого пациента по данным СМАД вычисляли разницу средних САД и ДАД в течение последних двух часов перед приемом следующей дозы препаратов исходно и через 24 недели лечения. ПЭ рассчитывали в период 2–8 часов от времени приема препаратов путем усреднения величин эффектов в тот час, в котором эффект был наибольшим.

Внутри каждой из групп оценивали динамику офисного АД и показателей СМАД. Вычисляли средние значения КЭ/ПЭ, уровни достижения целевого АД. Сравнивали эти показатели, а также степень изменения параметров АД и СМАД между группами. Анализировали побочные эффекты спиронолактона. У пациентов группы спиронолактона определяли уровень калия в сыворотке крови исходно и через 4 недели лечения. Критерием гиперкалиемии считали уровень калия крови более 5,5 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» («Statsoft», США). Применяли критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Установлен уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Следует отметить, что в соответствии с действующими клиническими рекомендациями назначение

спиронолактона рекомендуется при резистентной АГ. При наборе пациентов руководствовались клиническими рекомендациями 2016 года, в которых не был прописан пошаговый алгоритм антигипертензивной терапии.

Результаты. За период наблюдения 15 пациентов выбыли из исследования. Причинами выбытия явились: сухой кашель у 5 человек (2 из первой группы, 3 из второй), развитие гинекомастии у одного пациента в группе с добавлением спиронолактона и неявка на очередной визит 9 человек (5 из первой группы и 4 из второй групп). Таким образом, в анализ включены 28 пациентов, которые принимали комбинацию АК/ИАПФ (группа 1) и 27 пациентов – комбинацию АК/ИАПФ с добавлением спиронолактона (группа 2).

Таблица 1.

Исходная клиническая характеристика групп

Показатель	1-я группа АК/ИАПФ (n = 28)	2-я группа АК/ИАПФ + спиронолактон (n = 27)
Пол (мужчин/женщин)	Дес-16	13/14
Возраст, лет, Ме (ИИ)	52,0 (42; 59)	54,0 (49; 59)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (ИИ)	30,0 (27; 33)	31,1 (30; 33)
Длительность АГ, годы, Ме (ИИ)	6,0 (3; 15)	8,0 (4; 16)
Средняя доза амлодипина и лизиноприла	5,0 (5; 10) и 15,0 (10; 20)	5,0 (5; 10) и 15,0 (10; 20)

Примечание: все $p > 0,05$.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, массе тела и средней дозе препаратов.

Ни одного случая гиперкалиемии не было выявлено у пациентов, принимающих спиронолактон.

В табл. 2 представлены показатели офисного АД и СМАД у пациентов исследуемых групп исходно и через 24 недели приема препаратов.

Как видно, на фоне обоих режимов терапии офисное АД статистически значимо снизилось. При добавлении спиронолактона было выявлено более значимое снижение офисного ДАД. Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД, составила 64,3% в первой группе (n = 18) и была статистически незначимо выше во второй – 81,5% (n = 22) ($p > 0,05$). Средние показатели АД по данным СМАД также существенно снизились в 1-й и 2-й группах с большей степенью снижения среднесуточного ДАД в группе спиронолактона. В обеих исследуемых группах в равной степени отмечалась статистически значимая динамика вариабельности АД в сторону ее снижения.

Таблица 2.

Динамика офисного АД и суточного профиля АД в изучаемых группах

Показатель, Ме (ИИ)	1-я группа АК/ИАПФ (n = 28)			2-я группа АК/ИАПФ + спиронолактон (n = 27)		
	исходно	24 недели	Δ	исходно	24 недели	Δ
офисное САД, мм рт. ст.	176,0 (150; 196)	135,5 (127; 143)*	-32,0 (-59; -15)	174,0 (170; 187)	132,0 (128; 138)*	-43,0 (-55; -33)
офисное ДАД, мм рт. ст.	106,0 (97; 113)	88,0 (81; 95)*	-12,0 (-24; -8)	108,0 (102; 117)	85,0 (80; 89)*	-23,0 (-30; -19) †
САД-24, мм рт. ст.	143,6 (137; 154)	121,9 (119; 133)*	-19,8 (-28; -13)	147,9 (143; 157)	121,1 (118; 127)*	-27,6 (-34; -21)
ДАД-24, мм рт. ст.	88,5 (83; 97)	76,5 (70; 82)*	-11,7 (-16; -8)	89,5 (86; 97)	76,0 (70; 80)*	-16,5 (-20; -13) †
ЧСС-24, уд. в мин.	72,3 (69; 78)	74,5 (68; 82)	-0,3 (-7; -4)	72,5 (66; 80)	70,2 (66; 78)	0,4 (-6; 6)
САД-день, мм рт. ст.	153,1 (141; 163)	129,5 (123; 136)*	-19,6 (-30; -15)	153,5 (146; 162)	127,3 (122; 132)*	-28,5 (-36; -18)
ДАД-день, мм рт. ст.	94,3 (87; 102)	82,5 (76; 87)*	-13,5 (-18; -9)	96,0 (89; 102)	80,0 (75; 85)*	-17,3 (-22; -10)
САД-ночь, мм рт. ст.	130,4 (122; 141)	109,6 (105; 118)*	-18,9 (-11; +29)	138,0 (129; 148)	110,6 (104; 122)*	-28,8 (-35; -12)
ДАД-ночь, мм рт. ст.	74,8 (69; 85)	65,5 (62; 72)*	-9,8 (-18; -6)	80,6 (75; 87)	65,1 (52; 73)*	-16,8 (-22; -7)
Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	16,5 (15; 18)	10,1 (9; 13)*	-2,3 (-5; +1)	16,0 (13; 19)	12,8 (11; 15)*	-2,9 (-5; -1)
Вариабельность ДАД-24, мм рт. ст.	11,9 (11; 14)	7,6 (7; 9)*	-1,06 (-3; 0)	12,5 (10; 15)	10,4 (10; 12)*	-2,4 (-4; 0)
СИ САД, %	13,6 (11; 18)	14,8 (10; 19)	+1,5 (-3; +4)	12,3 (7; 16)	9,6 (6; 16)	-0,8 (-8; +7)
СИ ДАД, %	19,9 (15; 24)	19,8 (15; 25)	-0,1 (-4; +6)	18,3 (8; 23)	18,2 (10; 22)	-0,7 (-9; +9)
1 ВУПАД, мм рт. ст.	51,0 (40; 60)	49,0 (39; 56)	0 (-15; +10)	50,0 (41; 64)	42,0 (33; 54)	-6,0 (-16; +10)
2 ВУПАД, мм рт. ст.	28,2 (18; 31)	26,0 (18; 35)	+3,2 (-8; +12)	25,8 (22; 40)	24,0 (12; 33)*	-5,0 (-15; +2) †
3 ВУПАД, мм рт. ст.	20,5 (16; 24)	22,5 (13; 27)	+1,9 (-3; +5)	17,8 (10; 26)	18,9 (7; 23)	-1,8 (-16; +6)
СУПАД, мм рт. ст./ч.	11,0 (8; 17)	14,6 (13; 22)*	3,1 (-1; +16)	14,9 (10; 22)	14,3 (9; 23)	-0,4 (-11; +7) †
КЭ/ПЭ для САД, %		46,5 (8; 71)			69,0 (46; 89) †	
КЭ/ПЭ для ДАД, %		31,0 (18; 71)			52,0 (38; 67)	

Примечание: Δ – разница между исходными показателями и через 24 недели, САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД-24, ДАД-24, ЧСС-24 – среднесуточные значения САД, ДАД, ЧСС; ЧСС-частота сердечных сокращений, СИ-суточный индекс, ВУПАД – величина утреннего подъема САД, 1 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная аппаратным методом, 2 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная по методу “sleep-trough”, 3 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная по методу “waking surge”, СУПАД – скорость утреннего подъема АД, КЭ/ПЭ – коэффициент КЭ/ПЭ; * – $p < 0,05$ для различий показателей исходно и через 24 недели; † – $p < 0,05$ для различий показателей между исследуемыми группами.

В группе спиронолактона коэффициент КЭ/ПЭ для САД был выше, чем в группе двухкомпонентной терапии. В группе АК/ИАПФ величина УП АД, определенного по методу “sleep-trough”, не изменилась, тогда как в группе АК/ИАПФ + спиронолактон она снизилась в среднем на 5,0 (-15,4; +2,4) мм рт. ст. В группе АК/ИАПФ + спиронолактон скорость УП АД достоверно не изменилась, в отличие от группы АК/ИАПФ, в которой выявлен ее значимый прирост (рисунок 1).

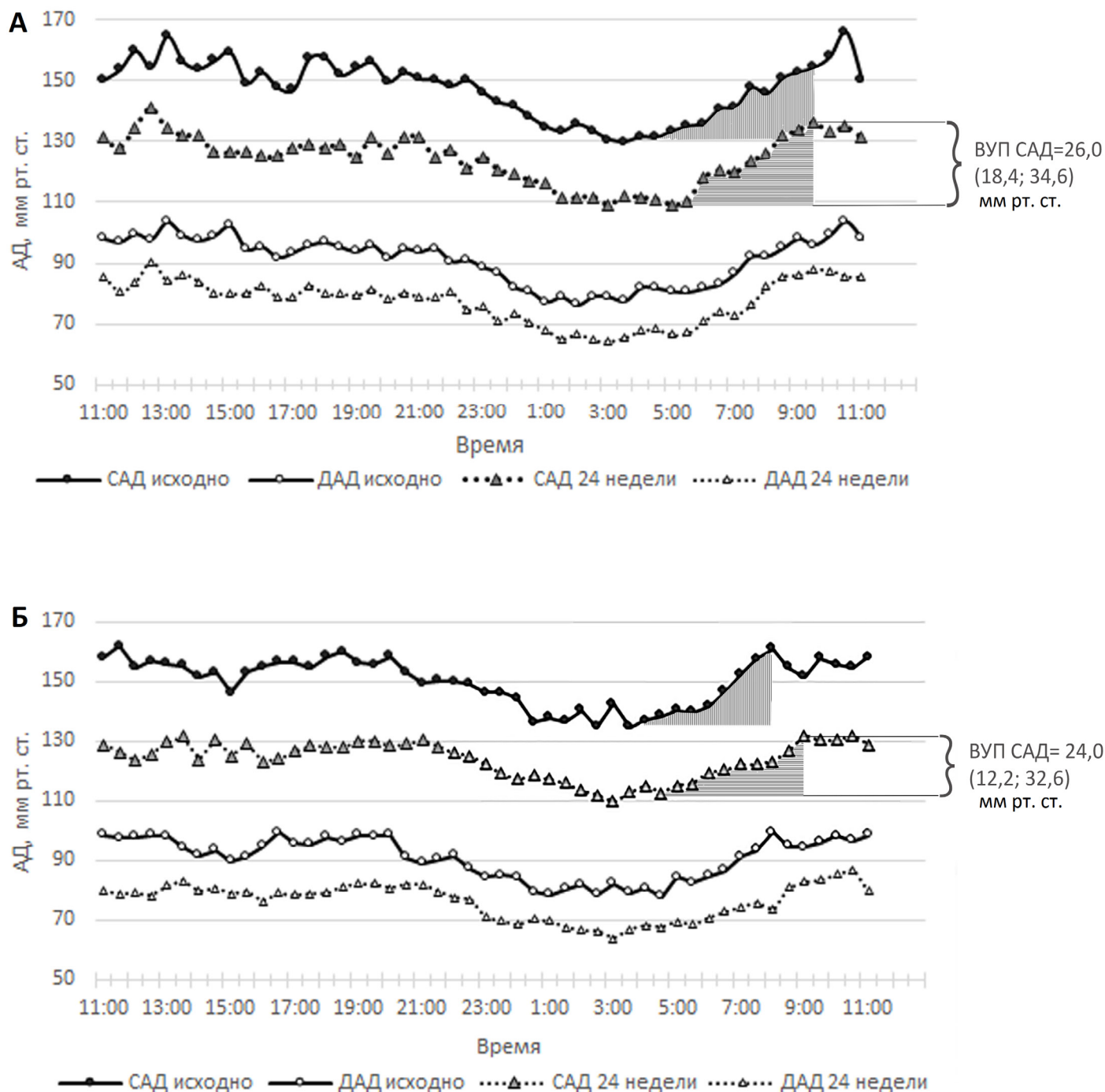


Рисунок 1. Динамика суточного профиля АД в исследуемых группах

Примечание: на рисунке представлены усредненные графики АД, построенные по средним арифметическим мониторных значений САД и ДАД в группах приема АК/ИАПФ (А) и АК/ИАПФ + спиронолактон (Б); в заштрихованной зоне выделен утренний подъем АД; ДАД - диастолическое АД, САД – систолическое АД, ВУП – величина утреннего подъема АД.

Обсуждение. Особенностью данного исследования явилось изучение эффективности спиронолактона при добавлении его к стандартной двухкомпонентной терапии АГ у пациентов высокого и очень высокого риска при длительном наблюдении. Результаты показали, что такая сочетанная терапия позволяет достичь большего снижения офисного и среднесуточного ДАД по сравнению с двухкомпонентной терапией. Наши данные подтверждают недавно полученные результаты клинических исследований. Так, в исследовании PATHWAY-2 добавление спиронолактона к трехкомпонентной комбинации ИАПФ (или блокатора рецепторов к ангиотензину II), АК и диуретика привело к снижению САД на 20,3 мм рт. ст., тогда как на фоне дополнительного приема доксазозина и бисопролола АД снизилось в меньшей степени – на 16,3 мм рт. ст. [3]. По результатам метаанализа трех рандомизированных и 10 наблюдательных клинических исследований, включивших более 2 500 пациентов, добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов способствовало более выраженному снижению АД (на 16,5/4,1 мм рт. ст.) в сравнении с препаратами других классов [14]. Однако в процитированные выше исследования включались пациенты с истинной резистентной АГ, а спиронолактон добавлялся к трехкомпонентной терапии четвертым препаратом.

Прогностическое значение УП АД изучалось в ряде исследований и окончательно не установлено. В большинстве работ отмечена ассоциация УП АД с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Так, доказана прямая взаимосвязь величины УП с массой миокарда левого желудочка [15], атеросклерозом сонных артерий и уровнем маркеров воспаления [16], развитием геморрагического инсульта [17], а скорости УП АД – с общей и сердечно-сосудистой смертностью [18]. Хорошо известно нарастание частоты развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной смерти в ранние утренние часы [19], что также может быть обусловлено величиной УП АД [9]. В то же время в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать прямой взаимосвязи между величиной УП АД и сердечно-сосудистыми событиями [20, 21]. Высказано предположение о том, что скорость УП АД может быть более стабильным и значимым прогностическим фактором, по сравнению с величиной УП АД [18]. Коррекция показателей УП АД с помощью фармакологических препаратов может явиться одним из способов обеспечения устойчивого контроля АГ на протяжении 24 часов [22].

Мы впервые проанализировали утреннюю динамику АД при добавлении спиронолактона к двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Оказалось, что в группе спиронолактона динамика снижения величины УП более выражена. Ранее было продемонстрировано снижение величины УП АД под влиянием амлодипина, верапамила, небиволола, кандесартана [22]. Уменьшение выраженности УП АД при добавлении спиронолактона к ИАПФ можно объяснить усилением блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при добавлении антагониста минералокортикоидных рецепторов к ИАПФ, что, возможно, более эффективно предотвращает ее утреннюю активацию [23].

Коэффициент КЭ/ПЭ позволяет оценить равномерность антигипертензивного эффекта – одну из важных составляющих современной антигипертензивной терапии [9]. Мы впервые выявили, что при добавлении спиронолактона к комбинации АК/ИАПФ антигипертензивный эффект становится более равномерным, а коэффициент КЭ/ПЭ – соответствующим требованиям Food and Drug Administration (>50%) [24]. Данный феномен можно объяснить не только усилением АД-снижающего эффекта, но и длительностью действия активного метаболита спиронолактона, достигающей 48-72 часов [25], что способствует сохранению остаточного антигипертензивного действия препаратов.

Нами не было выявлено случаев гиперкалиемии. Частота гинекомастии составила 1,2%. Это указывает на безопасность применения малых доз спиронолактона в сочетании с комбинацией АК/ИАПФ. Ограничением исследования может явиться относительно небольшая численность исследуемых групп.

Заключение. Добавление спиронолактона к стандартной двухкомпонентной комбинации АК/ИАПФ у пациентов с АГ приводит к дополнительному снижению офисного и среднесуточного ДАД, снижению величины УП АД и к увеличению равномерности антигипертензивного эффекта в виде прироста коэффициента КЭ/ПЭ.

Сведения о вкладе авторов.

Торунова А.М. – 50% (анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Протасов К.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование и утверждение окончательного текста статьи).

Федоришина О.В. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Решина И.В. – 10% (содействие в сборе материала).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Schiffrin E.L., Fisher N.D.L. Diagnosis and management of resistant hypertension. *BMJ*. 2024 Jun 19. 385. DOI: 10.1136/bmj-2023-079108.
2. Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021 Apr 2. 128 (7). 864–886. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
3. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., et al. Endocrine and hemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. 6 (6). 464–75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
4. Vaclavík J., Sedlak R., Jarkovsky J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*. 2014. 93(27). DOI:10.1097/MD.000000000000162.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024. 29 (9). 6117. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117.
6. Sugiura T., Takase H., Machii M., et al. Blood pressure variability and the development of hypertensive organ damage in the general population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Nov 24 (11). 1405–1414. DOI: 10.1111/jch.14526.
7. Wanthong S., Kabutoya T., Hoshide S., et al. Early morning-best time window of hourly 24-hour ambulatory blood pressure in relation to hypertensive organ damage: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019. 21 (5). 579–86. DOI: 10.1111/jch.13498.
8. Sheikh A.B., Sobotka P.A., Garg I., et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 2. 12(9). DOI: 10.1161/JAHA.122.029297.
9. Горбунов В.М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. 21 (12). 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456.
10. Hoshide S., Cheng H.M., Huang Q., et al. Characteristics On the Management of Hypertension in Asia - Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Role of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension in Asian populations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec. 19 (12). 1240–1245. DOI: 10.1111/jch.13086.
11. Cheng H.M., Wu C.L., Sung S.H., et al. Prognostic utility of morning blood pressure surge for 20-year all-cause and cardiovascular mortalities: Results of a Community-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6 (12). DOI:10.1161/JAHA.117.007667.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Consilium medicum. Системные гипертензии*. 2007. 1. 18–26.

13. Omboni S., Kario K., Bakris G., et al. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. *J Hypertens.* 2018. 36 (4). 720–33. DOI:10.1097/HJH.0000000000001608.
14. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2015. 29 (3). DOI:10.1038/jhh.2014.64.
15. Yano Y., Hoshida S., Inokuchi T., et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2009. 22. 1177–82. DOI: 10.1038/ajh.2009.162.
16. Marfella R., Siniscalchi M., Portoghese M., et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension.* 2007. 49. 784-91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259739.64834.d4.
17. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006. 47. 149–154. DOI: 10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f.
18. Renna N.F., Ramirez J.M., Murua M., et al. Morning blood pressure surge as a predictor of cardiovascular events in patients with hypertension. *Blood Press Monit.* 2023 Jun 1. 28 (3).149-157. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000641.
19. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987. 60. 801–6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
20. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G., et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension.* 2012. 60. 34–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
21. Xie J-C., Yan H., Zhao Y-X., et al. Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015. 24. 362–369. DOI: 10.1016/j.jstrokcerebrovasdis.2014.09.001
22. Bilo G., Grillo A., Guida V., et al. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018. 11. 47-56. DOI: 10.2147/IBPC.S130277.
23. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017. 13 (2). 263–269. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269.
24. Lipicky R.J. Trough/peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens.* 1994. 12 (8).17-8.
25. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005. 10. 23-9. DOI: 10.1007/s10741-005-2345-1.

References:

1. Schiffrin E.L., Fisher N.D.L. Diagnosis and management of resistant hypertension. *BMJ.* 2024 Jun 19. 385. DOI: 10.1136/bmj-2023-079108
2. Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 2. 128(7). 864-886. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
3. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., et al. Endocrine and hemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. 6(6). 464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
4. Vaclavík J., Sedlak R., Jarkovsky J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore).* 2014. 93(27). DOI:10.1097/MD.000000000000162.5.
5. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024. 29(9). 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-

2024-6117.

6. Sugiura T., Takase H., Machii M., et al. Blood pressure variability and the development of hypertensive organ damage in the general population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Nov 24 (11). 1405-1414. DOI: 10.1111/jch.14526.
7. Wanthong S., Kabutoya T., Hoshide S., et al. Early morning-best time window of hourly 24-hour ambulatory blood pressure in relation to hypertensive organ damage: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019. 21(5). 579-86. DOI: 10.1111/jch.13498.
8. Sheikh A.B., Sobotka P.A., Garg I., et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 2. 12(9). DOI: 10.1161/JAHA.122.029297.
9. Gorbunov V.M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022. 21(12). 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456. in Russian.
10. Hoshide S, Cheng HM, Huang Q, et al.; Characteristics On the Management of Hypertension in Asia - Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Role of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension in Asian populations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1240-1245. doi: 10.1111/jch.13086. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28834205; PMCID: PMC8031098.
11. Cheng H.M., Wu C.L., Sung S.H., et al. Prognostic utility of morning blood pressure surge for 20-year all-cause and cardiovascular mortalities: Results of a Community-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(12). DOI: 10.1161/JAHA.117.007667.
12. Chazova I.E., Ratova L.G. The role of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the efficacy of antihypertensive therapy (results of daily monitoring of blood pressure in the CLIP-ACCORD program) *Consilium medicum. Sistemnye gipertenzii*. 2007. 1. 18-26. in Russian.
13. Omboni S., Kario K., Bakris G., et al. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. *J Hypertens*. 2018. 36(4). 720–33. DOI:10.1097/HJH.0000000000001608.
14. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015. 29,3. DOI:10.1038/jhh.2014.64.
15. Yano Y., Hoshide S., Inokuchi T., et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2009. 22. 1177–82. DOI:10.1038/ajh.2009.162.
16. Marfella R., Siniscalchi M., Portoghese M., et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*. 2007. 49. 784-91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259739.64834.d4.
17. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006. 47. 149–154. DOI: 10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f.
18. Renna N.F., Ramirez J.M., Murua M., et al. Morning blood pressure surge as a predictor of cardiovascular events in patients with hypertension. *Blood Press Monit*. 2023 Jun 1. 28(3).149-157. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000641.
19. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987. 60. 801–6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
20. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G., et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012. 60. 34–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
21. Xie J-C., Yan H., Zhao Y-X., et al. Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015. 24. 362–369. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.001

22. Bilo G., Grillo A., Guida V., et al. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control*. 2018. 11. 47-56. DOI: 10.2147/IBPC.S130277.
23. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone antagonists modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017. 13(2). 263-9. in Russian.
24. Lipicky R.J. Trough/peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens*. 1994. 12(8). 17-8.
25. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*. 2005. 10. 23-9. DOI: 10.1007/s10741-005-2345-1.

Информация об авторах:

1. Торунова Анна Михайловна, ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: torunova.am@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9588-1709.
2. Федоришина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: olff@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0155-676X.
3. Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6516-3180.
4. Решина Ирина Витальевна, врач-кардиолог, e-mail: Rechina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-7677>.

Author information:

1. Torunova A.M, Assistant Professor of Cardiology and Functional Diagnostic, e-mail: torunova.am@gmail.com; ORCID ID:0000-0001-9588-1709.
2. Fedorishina O.V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Cardiology and Functional Diagnostic, e-mail: olff@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0155-676X.
3. Protasov K.V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Cardiology and functional diagnostic Department, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6516-3180.
4. Reshina I.V., Cardiologist, e-mail: Rechina@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-7677>.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

^{1,2}Шапошников Б.С., ¹Обедин А.Н., ¹Голубева М.В., ^{1,3}Быков Ю.В., ¹Ишкова Н.М., ¹Мусаелян О.А.

**СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРА И ТРОМБОЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОРОВ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ КРИТИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19:
ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ Ставропольского края «Изобильненская районная больница» Министерства
здравоохранения РФ, 356146, Россия, Ставропольский край, г. Изобильный, ул. Колхозная, 2;

³ГБУЗ Ставропольского края «Детская краевая клиническая больница»
Министерства здравоохранения РФ, 355029, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 3

Резюме.

Целью исследования являлась комплексная оценка уровней D-димера и тромбоцитов (ТРБ) у пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19, с последующим анализом их корреляции с выраженностью воспалительной реакции и тяжестью заболевания, а также определением суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ассоциированных с наибольшим риском неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. Обследованы 70 человек: группа исследования – 50 пациентов с COVID-19 (возраст 45,5 [32–48] лет) и группа контроля – 20 здоровых добровольцев (возраст 42,5 [34–47,5] лет). Группа исследования была разделена на две подгруппы: тяжелое течение (I подгруппа, выжившие, n = 30) и критическое течение (II подгруппа, умершие, n = 20). В венозной крови у пациентов с COVID-19 определяли содержание D-димера, ТРБ, лейкоцитов (ЛЕЙК) и C-реактивного белка (СРБ) на 3, 5, 7, 10 и 16 сутки заболевания; в контрольной группе исследование проводилось однократно. Оценивались респираторный индекс (РИ) и его корреляция с показателями D-димера и ТРБ. Дополнительно анализировалась корреляция между показателями ЛЕЙК/СРБ и D-димера/ТРБ. Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, тест ANOVA, корреляцию по Спирмену и ROC-анализ.

Результаты. Обнаружено повышение уровня D-димера с максимальными значениями в подгруппе умерших пациентов на 10-е сутки заболевания ($2,36 \pm 0,11$ нг/мл; $p < 0,001$). В этой же контрольной точке у пациентов II подгруппы отмечено минимальное количество ТРБ ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$).

Установлена значимая корреляция между высокими уровнями D-димера и тромбоцитопенией по сравнению с корреляцией между повышением ЛЕЙК и СРБ. Также выявлена связь между изменениями D-димера/ТРБ и респираторным индексом на 7-е и 10-е сутки заболевания в группе умерших пациентов.

По результатам ROC-анализа определены оптимальные прогностические точки отсечения для летального исхода: для D-димера – $>1,41$ нг/мл, для ТРБ – $<126,0 \times 10^9$ /л на 7-е сутки заболевания.

Заключение. Высокие уровни D-димера и тромбоцитопения на фоне системной воспалительной реакции указывают на наличие тромбовоспаления и коагулопатии у пациентов с критическим течением COVID-19, что является прогностически неблагоприятным фактором. Повышение уровня D-димера $> 1,41$ нг/мл и снижение числа тромбоцитов $<126,0 \times 10^9$ /л на 7-е сутки нахождения в ОРИТ могут служить предикторами летального исхода при критическом течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, критическое течение, D-димер, тромбоцитопения, лейкоциты, C-реактивный белок, прогнозирование летального исхода

^{1,2}Shaposhnikov B.S., ¹Obedin A.N., ¹Golubeva M.V., ^{1,3}Bykov Yu.V., ¹Ishkova N.M., ¹Musaelyan O.A.
**THE CONTENT OF D-DIMER AND PLATELETS AS PREDICTORS OF AN UNFAVORABLE
 OUTCOME IN THE CRITICAL COURSE OF COVID-19: A SINGLE-CENTER
 PROSPECTIVE STUDY**

¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;

²Izobilnenskaya District Hospital, 2 Kolkhoznaya St., Izobilny, Stavropol Territory, Russia, 356146

³Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002

Abstract.

Research Objective. The aim of this study is to comprehensively assess D-dimer and platelet (PLT) levels in patients with severe and critical COVID-19, analyze their correlation with the intensity of the inflammatory response and disease severity, and identify the days of stay in the intensive care unit (ICU) associated with the highest risk of unfavorable outcomes.

Materials and Methods. A total of 70 individuals were examined: the study group included 50 COVID-19 patients (age 45,5 [32–48] years), and the control group consisted of 20 healthy volunteers (age 42,5 [34–47.5] years). The study group was further divided into two subgroups: severe course (Subgroup I, survivors, $n = 30$) and critical course (Subgroup II, deceased, $n = 20$). Venous blood levels of D-dimer, PLT, leukocytes (WBC), and C-reactive protein (CRP) were measured in COVID-19 patients on days 3, 5, 7, 10, and 16 of the disease, while the control group was assessed once. The respiratory index (RI) and its correlation with D-dimer and PLT levels were evaluated in the study group. Additionally, correlations between WBC/CRP and D-dimer/PLT levels were analyzed. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test, ANOVA, Spearman's correlation, and ROC analysis.

Results. Elevated D-dimer levels were observed, with peak values in the deceased subgroup on day 10 ($2,36 \pm 0,11$ ng/mL; $p < 0,001$). At the same time point, Subgroup II exhibited the lowest PLT counts ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9/L$; $p < 0,001$). A significant correlation was found between high D-dimer levels and thrombocytopenia compared to elevated WBC and CRP levels, as well as between D-dimer/PLT and RI on days 7 and 10 in the deceased subgroup. ROC analysis identified optimal prognostic cut-off values for mortality: D-dimer $>1,41$ ng/mL and PLT $<126,0 \times 10^9/L$ on day 7 of the disease.

Conclusion. High D-dimer levels and thrombocytopenia in the setting of systemic inflammation indicate thromboinflammation and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients, serving as unfavorable prognostic markers. A D-dimer level $>1,41$ ng/mL and PLT count $<126,0 \times 10^9/L$ by day 7 of ICU admission may predict fatal outcomes in critical COVID-19 cases.

Keywords: COVID-19, critical course, D-dimer, thrombocytopenia, leukocytes, C-reactive protein, mortality prediction

Введение.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – инфекционное заболевание с широким спектром проявлений (от бессимптомной клинической картины до тяжелой острой дыхательной недостаточности с острым респираторным дистресс-синдромом), часто приводящее к дисфункции органов и систем и летальному исходу [1–3]. На фоне COVID-19 возникает мощная воспалительная реакция, которая является ведущим звеном в патогенезе данного заболевания [3, 4]. Цитокины и хемокины, вырабатываемые в условиях воспалительного процесса («цитокиновый шторм»), активируют сосудистые эндотелиальные клетки, вызывая повреждение эндотелия и протромботическое состояние, которое часто называют «коагулопатией, связанной с COVID-19» [5].

При COVID-19 кровотечение развивается достаточно редко, в отличие от классического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в том числе при сепсисе [4]. Выраженность коагулопатии на фоне COVID-19, скорее всего, связана именно с тяжестью заболевания [4]. Хотя патогенез коагулопатии при данной острой инфекции точно неизвестен, считается, что она возникает в результате «тромботического воспаления» [4]. Вирус SARS-CoV-2 не обладает прямым прокоагулянтным действием; коагулопатия является результатом тяжелой

воспалительной реакции и повреждения эндотелия при COVID-19 [6].

У пациентов с COVID-19 часто выявляется микрососудистый тромбоз легочных сосудов и другой сосудистой сети в результате активации тромбовоспаления, что способствует развитию полиорганной недостаточности и высокой смертности [4, 5]. Нарушение коагуляции при данной инфекции проявляется повышением уровней фибриногена и D-димера, а также тромбоцитопенией [6]. Параллельно выявляется системная воспалительная реакция за счёт повышения уровня лейкоцитов (ЛЕЙК) и С-реактивного белка (СРБ) [3, 7]. Некоторые из воспалительных биомаркеров, а также маркеры коагулопатии в крови связаны с неблагоприятными клиническими исходами и служат надежными прогностическими предикторами при COVID-19 [7, 8].

Сывороточный D-димер является продуктом распада фибрина [5], повышенные концентрации которого сигнализируют о фибринолизе и тромбозе [9]. Тест на D-димер не является специфическим: его уровень повышается у пациентов при пневмонии, сепсисе, злокачественных новообразованиях, в послеоперационном периоде и беременности [4, 9]. Сообщалось о повышении уровня D-димера у 3,75–68,0% пациентов с COVID-19 на фоне коагулопатии [2]. По некоторым данным, высокий уровень D-димера связан с достоверным увеличением летальности и может являться прогностическим маркером неблагоприятного исхода при данном заболевании [6, 10].

Тромбоциты (ТРБ) не только играют важную роль в гомеостазе, но и отвечают за многие противовоспалительные и защитные механизмы [3]. Активация тромбоцитарного роста на фоне системной воспалительной реакции играет решающую роль в патогенезе COVID-19 [4]. Известно, что тромбоцитопения, один из наиболее распространённых клинических признаков COVID-19, наблюдается примерно у 5–40% пациентов (частота варьируется в зависимости от тяжести заболевания) и связана с неудовлетворительным прогнозом [6, 11]. Стимуляция ТРБ и снижение их количества в результате апоптоза могут использоваться для определения тяжести и прогноза COVID-19 [1]. Пациенты, у которых при COVID-19 развилась тромбоцитопения, имели более высокую тяжесть заболевания и риск летального исхода [6, 10].

Цель исследования: комплексная оценка уровней D-димера и тромбоцитов (ТРБ) у пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19, с последующим анализом их корреляции с выраженностью воспалительной реакции и тяжестью заболевания, а также определением суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ассоциированных с наибольшим риском неблагоприятного исхода.

Материал и методы.

В исследуемую группу были включены 50 пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 (26 мужчин и 24 женщины, средний возраст – 45,5 [32–48] лет). В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 42,5 [34–47,5] лет). Пациенты исследуемой группы были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжёлым течением COVID-19. При поступлении осуществлялся подсчёт частоты дыхательных движений (ЧДД), определялись уровень парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2), фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO_2). Далее рассчитывался респираторный индекс (РИ) по формуле PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.) [12]. За референсные значения РИ принимались показатели 350–400 мм рт. ст. Оценка РИ проводилась в первый день госпитализации в ОРИТ (на третьи сутки от начала заболевания), а затем на пятые, седьмые и десятые сутки заболевания.

Всем пациентам при поступлении выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для определения степени поражения лёгких, которую оценивали по «Эмпирической визуальной шкале» (0–4) [13]. В дальнейшем, в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания, пациенты исследуемой группы были подразделены на две подгруппы:

- I подгруппа – выжившие пациенты (тяжёлое течение; $n = 30$);
- II подгруппа – умершие пациенты (критическое течение; $n = 20$).

Летальный исход у всех пациентов II подгруппы был зарегистрирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ.

Все пациенты исследуемой группы с момента госпитализации получали терапию согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 2021 года) [14], включавшую:

- антибиотики (цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки);
- глюкокортикостероиды (дексаметазон 20 мг/сутки);
- противовирусные препараты (арбидол 200 мг 4 раза в сутки);
- муколитики;
- детоксикационную и инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы в объёме на 15–20% меньшем от суточной потребности в жидкости);
- при выявлении коагулопатии назначались антикоагулянты (эноксапарин 0,4 мл 1–2 раза в сутки);
- с седьмых суток заболевания в терапию добавлялся метилпреднизолон (метипред) по 500 мг в сутки через день. У пациентов II подгруппы, у которых летальный исход был зарегистрирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ, перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) осуществлялся за 2–3 дня до смерти.

Критерии включения в исследуемую группу:

1. Положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 по данным иммуноферментного анализа при госпитализации.
2. ЧДД > 30 раз в минуту вне респираторной поддержки, РИ < 350 мм рт. ст., степень поражения лёгочной ткани по данным КТ 3–4, что требует госпитализации в ОРИТ.
3. Отсутствие приёма до госпитализации любых лекарственных препаратов, влияющих на патогенез COVID-19 (глюкокортикостероиды, антибиотики, противовоспалительные средства).
4. Госпитализация на третьи сутки от начала заболевания.
5. Отсутствие назначения антикоагулянтов за время пребывания в ОРИТ.
6. Возраст пациентов от 30 до 50 лет.
7. Согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследуемой группы:

1. Любая сопутствующая острая или хроническая патология, сопровождающаяся воспалительной реакцией и/или коагулопатией.
2. Отказ от участия в исследовании.
3. Возраст менее 30 или более 50 лет.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови по данным иммуноферментного анализа.
2. Отсутствие острой или хронической патологии, сопровождающейся воспалительной реакцией и/или коагулопатией.
3. Возраст от 30 до 50 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Возраст менее 30 или более 50 лет.

Определение концентраций D-димера (нг/мл), тромбоцитов (ТРБ, $10^9/л$), лейкоцитов (ЛЕЙК, $10^9/л$) и С-реактивного белка (СРБ, г/л) у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проводилось в первый день поступления в стационар (на третьи сутки от начала заболевания), а затем на 5-е, 7-е и 10-е сутки болезни. Дополнительно исследовались уровни D-димера, ТРБ, ЛЕЙК и СРБ на 16-е сутки заболевания у выживших пациентов (I подгруппа). У добровольцев контрольной группы забор крови для определения концентраций исследуемых маркеров осуществлялся однократно в плановом порядке.

Определение исследуемых показателей проводили в венозной крови: концентрацию D-димера измеряли на автоматическом коагулометре с оптическим способом регистрации Sysmex CA-560; содержание СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Clima MC-15. Подсчет лейкоцитов и тромбоцитов осуществляли с использованием гематологического анализатора

Sysmex XN-1000.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc (версия 23.1.7). Соответствие распределения показателей нормальному закону проверялось с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением описывались с использованием средних арифметических значений (M) и стандартной ошибки средней (m). В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}).

Сравнение двух групп по количественным показателям при нормальном распределении и равенстве дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. При сравнении трёх групп при нормальном распределении использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными признаками с нормальным распределением оценивались с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Оценка силы корреляции проводилась по шкале Чеддока.

Предиктивная аналитика выполнялась методами ROC-анализа: рассчитывались площадь под ROC-кривой (AUROC) с 95% доверительным интервалом (ДИ), оптимальные точки отсечения (cut-off), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Особый интерес представляла точка cut-off с максимальным индексом Йодена (index J), отражающая наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СтГМУ, протокол № 134 от 17 апреля 2024 года. Со стороны всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение.

Как показал проведённый анализ, у пациентов из исследуемой группы отмечались проявления как коагулопатии, так и воспалительной реакции (табл. 1). Что касается содержания D-димера, его количество в сыворотке крови было выше у пациентов II подгруппы уже в первый день госпитализации (на третьи сутки заболевания) по сравнению с выжившими пациентами: $0,82 \pm 0,04$ нг/мл и $0,45 \pm 0,03$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В дальнейшем отмечался умеренный рост показателей D-димера у пациентов I подгруппы, тогда как в подгруппе умерших рост был более выраженным, с максимальными значениями на десятые сутки заболевания, достигавшими $2,36 \pm 0,11$ нг/мл, что было выше как по сравнению с контролем, так и с показателями у выживших пациентов на той же контрольной точке ($p < 0,001$).

Тромбоцитопения у пациентов из исследуемой группы регистрировалась уже с момента госпитализации (третьи сутки заболевания; табл. 1). Интересно, что уровень тромбоцитов у выживших пациентов в первый день пребывания в ОРИТ ($184,76 \pm 9,68 \times 10^9/\text{л}$) был ниже, чем у умерших пациентов ($220,2 \pm 11,24 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). В дальнейшем у пациентов I подгруппы уровень тромбоцитов оставался относительно стабильным, с тенденцией к увеличению на шестнадцатые сутки заболевания ($220,66 \pm 12,73 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). У умерших пациентов наблюдалась тенденция к прогрессирующему снижению числа тромбоцитов в процессе пребывания в ОРИТ, с минимальными значениями на десятые сутки заболевания ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9/\text{л}$), за несколько дней до летального исхода.

Выраженность воспалительной реакции оценивалась по уровню лейкоцитов. Уже на пятые сутки заболевания уровень лейкоцитов был повышен у выживших пациентов ($8,06 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с умершими пациентами, у которых среднее значение было ниже ($5,55 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,0077$). В дальнейшем уровень лейкоцитов увеличивался в обеих подгруппах, достигая максимальных значений у умерших пациентов на десятые сутки заболевания ($12,82 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). Следует отметить, что у выживших пациентов уровень лейкоцитов продолжал возрастать вплоть до последней контрольной точки, составив на шестнадцатые сутки заболевания $13,77 \pm 0,83 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$).

Повышенное содержание СРБ отмечалось с первого дня пребывания в ОРИТ у пациентов обеих подгрупп: $16,21 \pm 1,12$ г/л у выживших и $16,03 \pm 0,92$ г/л у умерших, что значительно превышало

значения в контрольной группе ($p < 0,001$). В дальнейшем у пациентов I подгруппы наблюдалось постепенное увеличение уровня СРБ с максимальными показателями на седьмые и десятые сутки заболевания, с последующим снижением на шестнадцатые сутки ($14,05 \pm 3,10$ г/л; $p < 0,001$). У умерших пациентов максимальные значения СРБ были выявлены на седьмые ($31,0 \pm 0,3$ г/л; $p < 0,001$) и десятые ($30,28 \pm 0,95$ г/л; $p < 0,001$) сутки заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание D-димера, ТРБ, ЛЕЙК и СРБ между исследуемой группой и контролем и корреляционный анализ по Пирсону между содержанием D-димера, ТРБ и показателями РИ у пациентов исследуемой и контрольной групп

Содержание исследуемых показателей	Исследуемая группа (n = 50) D-димер (пг/мл) ТРБ (10%/л), ЛЕЙК (10%/л) и СРБ (г/л)		Контрольная группа (n = 20)	Исследуемая группа (n = 50) РИ (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. столба)	
	1 подгруппа (выжившие, n = 30)	2 подгруппа (умершие, n = 20)		1 подгруппа (выжившие, n = 30)	2 подгруппа (умершие, n = 20)
<i>D-димер (нг/мл)</i>					
3 сутки	0,45 ± 0,03 ^{А,Б}	0,82 ± 0,04 ^{В,*}	0,24 ± 0,02	325,26 ± 12,31	325,26 ± 12,31
5 сутки	0,43 ± 0,01 ^{А,Б}	1,01 ± 0,04 ^{В,*}		266,81 ± 15,82	263,84 ± 14,01
7 сутки	0,49 ± 0,01 ^{А,Б}	1,43 ± 0,06 ^{В,*;Л,Х}		231,00 ± 15,56	215,95 ± 10,92 ^{С,Х}
10 сутки	0,68 ± 0,03 ^{А,Б}	2,36 ± 0,11 ^{В,*;L,Х}		294,90 ± 13,36	89,47 ± 11,23 ^{Д,Х}
16 сутки	0,55 ± 0,046 ^{А,Б}	–		437,83 ± 2,8	–
<i>ТРБ (10%/л)</i>					
3 сутки	184,76 ± 9,68 ^{Г,Д}	220,2 ± 11,24 ^{Е,**}	305,11 ± 20,88	325,26 ± 12,31	325,26 ± 12,31
5 сутки	189,13 ± 12,01 ^Д	218,1 ± 8,60 ^{Е,**}		266,81 ± 15,82	263,84 ± 14,01
7 сутки	192,76 ± 8,84 ^{Г,Д}	111,0 ± 5,0 ^{Е,**;R,Х}		231,00 ± 15,56	215,95 ± 10,92 ^{Е,Х}
10 сутки	182,43 ± 12,15 ^{Г,Д}	107,05 ± 5,07 ^{Е,**;S,Х}		294,90 ± 13,36	89,47 ± 11,23 ^{Г,Х}
16 сутки	220,66 ± 12,73 ^{Г,Д}	–		437,83 ± 2,8	–
<i>ЛЕЙК (10%/л)</i>					
3 сутки	4,79 ± 0,48	4,07 ± 0,25 ^{Л,***}	6,57 ± 0,25		
5 сутки	8,06 ± 0,68 ^Ж	5,55 ± 0,44 ^{М,***}			
7 сутки	9,89 ± 0,74 ^З	11,9 ± 0,43 ^{Л,***}			
10 сутки	10,49 ± 0,53 ^{И,К}	12,82 ± 0,59 ^{Л,***}			
16 сутки	13,77 ± 0,83 ^К	–			
<i>СРБ (г/л)</i>					
3 сутки	16,21 ± 1,12 ^О	16,03 ± 0,92 ^{П,****}	3,06 ± 0,21		
5 сутки	18,52 ± 1,45 ^О	15,4 ± 1,49 ^{П,****}			
7 сутки	23,67 ± 1,26 ^{И,О}	31,0 ± 0,3 ^{П,****}			
10 сутки	23,5 ± 1,76 ^{И,О}	30,28 ± 0,95 ^{П,****;T,Х}			
16 сутки	14,05 ± 3,10 ^О	–			

А – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по D-димеру ($p < 0,001$);

Б – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по D-димеру ($p < 0,001$);

В – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по D-димеру ($p < 0,001$);

***** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по D-димеру ($p < 0,001$);

Г – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ТРБ ($p < 0,001$);

Д – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по ТРБ ($p < 0,001$);

Е – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ТРБ ($p < 0,001$);

****** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по ТРБ ($p < 0,001$);

Ж – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0077$);

З – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0374$);

И – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0060$);

К – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p < 0,001$);

Л – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p < 0,001$);

- М** – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p = 0,0438$);
******* – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по ЛЕЙК ($p < 0,001$);
Н – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппой по СРБ ($p < 0,001$);
О – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по СРБ ($p < 0,001$);
П – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по СРБ ($p < 0,001$);
******** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по СРБ ($p < 0,001$).
x – достоверно значимая корреляционная связь;
С – отрицательная корреляционная связь между D-димером и РИ на 7 сутки заболевания ($R = -0,4223$; $p < 0,001$);
D – отрицательная корреляционная связь между D-димером и РИ на 10 сутки заболевания ($R = -0,471$; $p < 0,001$);
F – положительная корреляционная связь между ТРБ и РИ на 7 сутки заболевания ($R = 0,394$; $p < 0,001$);
G – положительная корреляционная связь между ТРБ и РИ на 10 сутки заболевания ($R = 0,493$; $p < 0,001$);
J – положительная корреляционная связь между D-димером и ЛЕЙК на 7 сутки заболевания ($R = 0,689$; $p < 0,001$);
L – положительная корреляционная связь между D-димером и СРБ на 10 сутки заболевания ($R = 0,488$; $p < 0,001$);
R – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и СРБ на 7 сутки заболевания ($R = -0,594$; $p < 0,001$);
S – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и ЛЕЙК на 10 сутки заболевания ($R = -0,395$; $p < 0,001$);
T – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и СРБ на 10 сутки заболевания ($R = -0,441$; $p < 0,001$).

Проведённый корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона выявил наличие статистически значимых взаимосвязей между высокими уровнями D-димера, развитием тромбоцитопении и снижением респираторного индекса (РИ) на ряде контрольных точек, причём исключительно в группе умерших пациентов (см. табл. 1).

Так, на 7-е и 10-е сутки заболевания была установлена слабая отрицательная корреляция между повышением концентрации D-димера и снижением значений РИ: $R = -0,422$ ($p < 0,001$) и $R = -0,471$ ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, выявлена слабая положительная корреляция между уменьшением количества тромбоцитов и снижением РИ на 7-е ($R = 0,394$; $p < 0,001$) и 10-е сутки ($R = 0,493$; $p < 0,001$) заболевания.

Последующий корреляционный анализ по Пирсону выявил значимую связь между повышенными показателями D-димера, тромбоцитопенией и выраженностью воспалительной реакции, однако данная связь была статистически значима только в подгруппе пациентов с критическим течением заболевания (табл. 1).

На 7-е сутки заболевания у пациентов II подгруппы была выявлена средняя положительная корреляция между высокими уровнями D-димера и повышенными показателями ЛЕЙК ($R = 0,689$; $p < 0,001$). На 10-е сутки заболевания была обнаружена слабая положительная корреляция между концентрацией D-димера и уровнем ЛЕЙК ($R = 0,488$; $p < 0,001$).

Кроме того, на 7-е и 10-е сутки заболевания был зафиксирован значимый отрицательный корреляционный эффект между низким уровнем ТРБ и высоким уровнем СРБ, с коэффициентами корреляции $R = -0,594$ ($p < 0,001$) и $R = -0,441$ ($p < 0,001$) соответственно.

Дополнительно, на 10-е сутки заболевания выявлена слабая отрицательная корреляция между низкими значениями ТРБ и повышенными уровнями СРБ ($R = -0,395$; $p < 0,001$).

Выполненный ROC-анализ выявил значимость высоких концентраций D-димера во всех контрольных точках (сутки заболевания) в качестве прогностических предикторов неблагоприятного исхода у умерших пациентов с COVID-19. Так, для среднего содержания сывороточного D-димера точка отсечения (cut-off) ROC-кривых во II подгруппе была максимальной по индексу Йодена на 7 сутки заболевания (рис. 1) и составила более 1,41 нг/мл: AUC – 1,0 ($p < 0,001$); Se: 100% (95% CI 83,2–100) и Sp: 100% (95% CI 88,4–100). На 10 сутки заболевания точка отсечения по D-димеру составила более 2,09 нг/мл: AUC – 0,993 ($p < 0,001$); Se: 95% (95% CI 75,1–99,9) и Sp: 99,5% (95% CI 88,5–100); на 5 сутки $> 0,76$ нг/мл: AUC – 0,996 ($p < 0,001$); Se: 99% (95% CI 83,2–99,9) и Sp: 93,3% (95% CI 77,9–99,2). На 3 сутки заболевания точка отсечения по среднему содержанию показала минимальную, хотя

и достоверную прогностическую ценность, которая была равна $> 0,64$ нг/мл: AUC – 0,718 ($p < 0,001$); Se: 90% (95% CI 68,3–98,9) и Sp: 80% (95% CI 61,4–92,2).

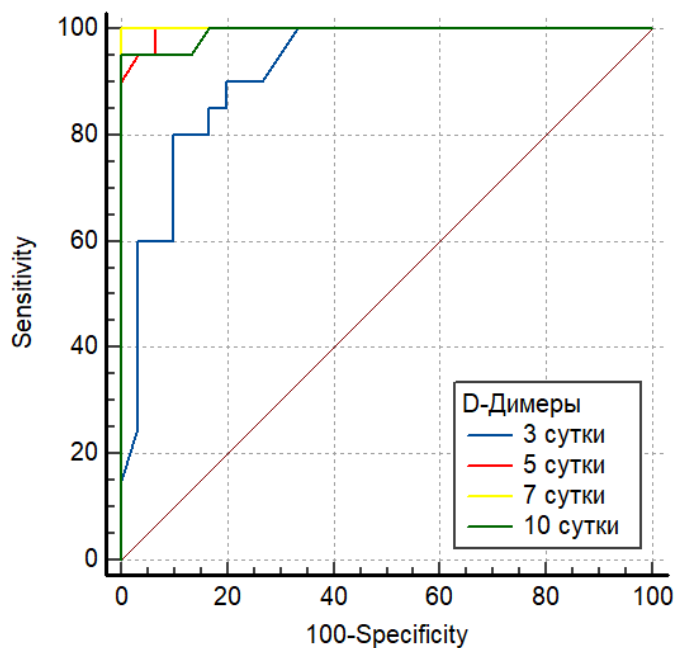


Рисунок 1. ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность D-димеров на 3, 5, 7 и 10 сутки заболевания при прогнозировании летального исхода

Что касается ROC-анализа по выраженности тромбоцитопении и риску летального исхода, то максимальная точка отсечения («cut-off») во II подгруппе по индексу Йодена была зафиксирована на 7 сутки заболевания (рис. 2) и составила $< 126 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,938 ($p < 0,001$); Se = 95% (95% CI 75,1–99,9) и Sp = 93,3% (95% CI 77,9–99,2). На 10 сутки заболевания точка отсечения по ТРБ была равна $< 110 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,872 ($p < 0,001$); Se = 85% (95% CI 62,1–96,8) и Sp = 83,3% (95% CI 65,3–94,4); на 3 сутки $< 204 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,736 ($p < 0,001$); Se = 65% (95% CI 40,8–84,6) и Sp = 80% (95% CI 61,4–92,3). На 5 сутки заболевания точка отсечения по средним значениям ТРБ показывала минимальную, но достоверную прогностическую ценность, которая составила $< 197 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,727 ($p = 0,0018$); Se = 90% (95% CI 68,3–98,8) и Sp = 56,67% (95% CI 37,4–74,5).

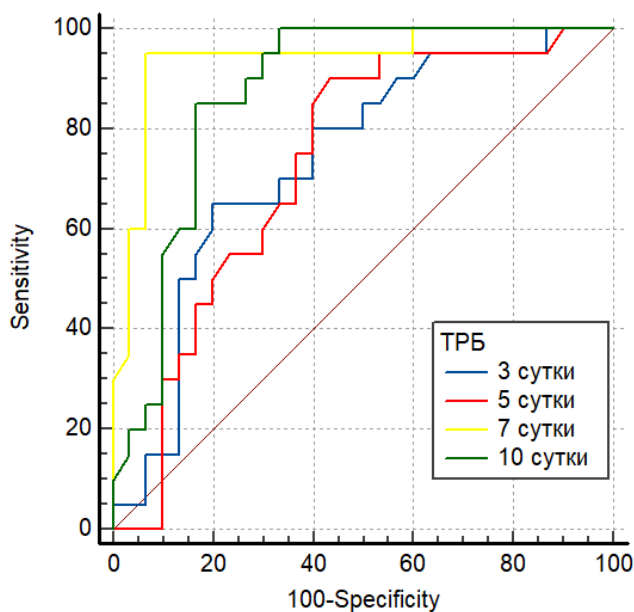


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность ТРБ на 3, 5, 7 и 10 сутки заболевания при прогнозировании летального исхода

Полученные результаты данного исследования в целом подтверждают данные, опубликованные разными авторами, которые конкретно занимались этой проблематикой. Обнаруженные проявления выраженной воспалительной реакции, связанные с повышением ЛЕЙК и СРБ на фоне COVID-19, являются хорошо известным фактом, который был отмечен и другими исследователями [15, 16]. Показано, что выраженность лейкоцитоза и высоких концентраций СРБ выше при тяжелом течении COVID-19 у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, и в целом эти показатели связаны с неблагоприятными исходами [15, 16]. Вполне вероятно, что выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на вирус SARS-CoV-2 вызывает апоптоз в эндотелиальных клетках, что приводит к микрососудистому тромбозу и тромбообразованию в легких, а также способствует развитию коагулопатии [15].

Выявленные в нашем исследовании высокие уровни D-димера и проявления тромбоцитопении у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 в целом согласуются с результатами, полученными в других работах [2, 10, 17–19]. Показано, что повышенные концентрации D-димера являются надежным прогностическим маркером внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ [2, 10]. Y. Yao и соавторы продемонстрировали значительную корреляцию между высокими уровнями D-димера в сыворотке крови и тяжестью течения заболевания, оцененной по площади пораженных легких на КТ грудной клетки и показателям РИ [2].

Тромбоцитопения также распространена у пациентов с COVID-19 и связана с повышенным риском внутрибольничной смертности [17]. Чем ниже уровень ТРБ, тем выше риск летального исхода [17]. Показано, что при низком количестве ТРБ риск развития тяжелого течения процесса увеличивается почти в 5 раз [7]. По данным Q. Yang и соавторов, у пациентов с COVID-19 была выявлена отрицательная корреляция между низким количеством ТРБ и смертностью в ОРИТ [18]. По мнению некоторых авторов, важна именно одновременная оценка как D-димера, так и ТРБ, что может быть более надежными предсказательными маркерами коагулопатии и летального исхода у пациентов с COVID-19, не имеющих сопутствующих заболеваний [19].

Заключение.

Обнаруженные высокие значения показателей D-димера и наличие тромбоцитопении на фоне системной воспалительной реакции указывают на проявления тромбовоспаления и коагулопатии у пациентов с критическим течением COVID-19, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Повышение значений D-димера ($> 1,41$ нг/мл) и снижение количества ТРБ ($< 126 \times 10^9/\text{л}$) на 7-й день пребывания в ОРИТ могут служить предикторами летального исхода при критическом течении COVID-19.

Выводы исследования являются предварительными. Работа имеет определённые ограничения, такие как отсутствие методов рандомизации и ослепления. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с использованием более строгих критериев доказательной медицины.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

14.01.20. – Анестезиология и реаниматология.

Сведения о вкладе авторов.

Шапошников Б.С. – интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%);

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Голубева М.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Быков Ю.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Ишкова Н.М. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Мусаелян О.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Список литературы:

1. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021. 19. 3139–3153. DOI: 10.1111/jth.15534.
2. Yao Y., Cao J., Wang Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020. 8. 49. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z
3. Çelik O., Laloğlu E., Çelik N. The role of platelet large cell ratio in determining mortality in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024. 103 (18). 38033. DOI: 10.1097/MD.00000000000038033.
4. Tahmaz A., Keskin A.S., Kizilates F. A Prognostic Marker in COVID-19 Disease Severity and Mortality: D-Dimer/Platelet Ratio. *Cureus.* 2023. 15 (5). 39580. DOI: 10.7759/cureus.39580.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. 383. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021. 88 (1). 15–27. DOI: 10.1159/000512007.
7. Костинов М.П., Чжан Чэнь, Храпунова И.А. и др. Динамика показателей тромбоцитов и D-димера вакцинированных лиц, заболевших COVID-19, по сравнению с не иммунизированными против этой инфекции. *Российский иммунологический журнал* 2023. 26 (4). 627–632. DOI: 10.46235/1028-7221-13983-TDC.
8. Cekic D., Issever K., Genc A.C. et al. Association of C-reactive Protein/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte Ratio with Mortality in Hospitalised COVID-19 Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022. 32. 1191–1195. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.09.1191
9. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020. 13. 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
10. Elkhalfa A.M. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J.* 2022. 43 (7). 723–729. DOI: 10.15537/smj.2022.43.7.20220213.
11. Shahri M.K., Niazkar H.R., Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol.* 2021. 43. 160–168. DOI: 10.1111/ijlh.13412.
12. Светлицкая О.И., Канус И.И. Респираторная поддержка пациентов с острым повреждением легких. *Новости хирургии.* 2014. 22 (4). 474–480.
13. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких.* 2020. 98 (6). 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
14. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021).
15. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T. et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020. 509. 235–243. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.008.
16. Ji P., Zhu J., Zhong Z. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99 (47). 23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315.
17. Yang X., Yang Q., Wang Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022(a). 18 (6). 1469–1472. DOI: 10.1111/jth.14848.
18. Yang Q., Gao J., Zeng X. et al. Relationship Between Platelet Count and In-hospital Mortality in Adult Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 (b). 9. 802412. DOI: 10.3389/fmed.2022.802412.
19. Eslamifard Z., Behzadifard M., Zare Z. Investigation of homocysteine, D-dimer and platelet count levels as potential predictors of thrombosis risk in COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 2025. 480 (1). 439–444. DOI: 10.1007/s11010-024-04967-5.

References:

1. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021. 19. 3139–3153. DOI: 10.1111/jth.15534.
2. Yao Y., Cao J., Wang Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020. 8. 49. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z
3. Çelik O., Laloğlu E., Çelik N. The role of platelet large cell ratio in determining mortality in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024. 103(18). 38033. DOI: 10.1097/MD.00000000000038033.
4. Tahmaz A., Keskin A.S., Kizilates F. A Prognostic Marker in COVID-19 Disease Severity and Mortality: D-Dimer/Platelet Ratio. *Cureus.* 2023. 15(5). 39580. DOI: 10.7759/cureus.39580.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. 383. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021. 88(1). 15-27. DOI: 10.1159/000512007.
7. Kostinov M.P., Zhang Chen, Khrapunova I.A. and others. The dynamics of platelet counts and D-dimer in vaccinated individuals with COVID-19 compared with those who were not immunized against this infection. *Russian Journal of Immunology* 2023. 26(4). 627-632. DOI: 10.46235/1028-7221-13983-TDC
8. Cekic D., Issever K., Genc A.C. et al. Association of C-reactive Protein/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte Ratio with Mortality in Hospitalised COVID-19 Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022. 32. 1191–1195. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.09.1191
9. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020. 13. 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
10. Elkhalfia A.M. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J.* 2022. 43(7). 723–729. DOI: 10.15537/smj.2022.43.7.20220213
11. Shahri M.K., Niazkar H.R., Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol.* 2021. 43. 160–168. DOI: 10.1111/ijlh.13412
12. Svetlitskaya O.I., Kanus I.I. Respiratory support for patients with acute lung injury. *Surgery news.* 2014. 22(4). 474-480.
13. Morozov S.P., Gombolevisky V.A., Chernina V.Yu. and others. Prediction of deaths in COVID-19 according to computed tomography of the chest organs. *Tuberculosis and lung diseases.* 2020. 98(6). 7-14. 10.21292/2075- DOI: 1230-2020-98-6-7-14.
14. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021).
15. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T. et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020. 509. 235–243. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.008
16. Ji P., Zhu J., Zhong Z. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99(47). 23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315
17. Yang X., Yang Q., Wang Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022(a). 18(6). 1469–1472. DOI: 10.1111/jth.14848
18. Yang Q., Gao J., Zeng X. et al. Relationship Between Platelet Count and In-hospital Mortality in Adult Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 (b). 9. 802412. DOI: 10.3389/fmed.2022.802412
19. Eslamifar Z., Behzadifard M., Zare Z. Investigation of homocysteine, D-dimer and platelet count levels as potential predictors of thrombosis risk in COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 2025. 480(1). 439-444. DOI: 10.1007/s11010-024-04967-5.

Сведения об авторах:

1. **Шапошников Борис Сергеевич**, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, заведующий отделением интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Обедин Александр Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Голубева Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, e-mail: mmvg@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0225-3672>.
4. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, врач анестезиолог-реаниматолог, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
5. **Ишкова Наталия Михайловна**, к.м.н., ассистент кафедры биохимии, лабораторной диагностики и бактериологии с курсом ДПО, e-mail: is-hkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4050-1283>.
6. **Мусаелян Ольга Араратовна**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных, e-mail: olga.stv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-3481>.

Author information:

1. **Shaposhnikov B.S.**, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Head of the Intensive Care Unit, Anesthesiology and Reanimatology, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Obedin A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Advanced Medical Education, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Golubeva M.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: mmvg@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0225-3672>.
4. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Advanced Medical Education anesthesiologist-reanimatologist, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
5. **Ishkova N.M.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Biochemistry, Laboratory Diagnostics and Bacteriology with a course in Advanced Medical Education, e-mail: is-hkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4050-1283>.
6. **Musayelyan O.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: olga.stv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-3481>.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А.,
Молоков А.В., Яковлева И.В., Жуков Д.В.

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52**

Резюме.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость остеопонтина (ОПН) в определении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), коморбидной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и остеопорозом в течение 36 месяцев наблюдения.

Материал и методы. Обследовано 90 женщин в возрасте 50–65 лет с ХСН, СД 2 типа и остеопорозом, разделенных на две группы в зависимости от исходной концентрации ОПН в крови: группа 1 – с уровнем ОПН $\leq 23,5$ нг/мл и группа 2 – с уровнем ОПН $> 23,5$ нг/мл. За комбинированную конечную точку принимали смерть от общих причин, увеличение функционального класса (ФК) ХСН, развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии, мозгового инсульта, случаи госпитализации с декомпенсацией ХСН и остеопоретических переломов костей.

Результаты. У женщин с более высоким уровнем ОПН ($> 23,5$ нг/мл), риск развития кумулятивных осложнений был значительно выше (ОШ = 4,98, $p = 0,001$). Анализ отдельных событий выявил существенное увеличение риска прогрессирования ФК (ОШ = 4,13, $p = 0,001$) и декомпенсации ХСН (ОШ = 2,67, $p = 0,021$), развития ИМ (ОШ = 5,38, $p = 0,019$) и остеопоретических переломов (ОШ = 4,86, $p = 0,003$) при исходной концентрации ОПН $> 23,5$ нг/мл в течение 36 месяцев наблюдения. Уровень ОПН выше 23,5 нг/мл с чувствительностью = 82% и специфичностью = 69% (площадь под кривой = 0,86, $p = 0,001$) прогнозирует наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке, а также с чувствительностью = 75% и специфичностью = 65% (площадь под кривой = 0,74, $p = 0,001$) – развитие остеопоретических переломов в течение трех лет наблюдения.

Заключение. Остеопонтин является фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий и костных переломов у женщин с ХСН, СД 2 типа и остеопорозом.

Ключевые слова: коморбидность, сердечная недостаточность, сахарный диабет, остеопороз, остеопонтин

Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A.,
Molokov A.V., Yakovleva I.V., Zhukov D.V.

**PROGNOSTIC ROLE OF OSTEOPONTIN IN ASSESSING THE RISK OF ADVERSE
CARDIOVASCULAR AND OSTEOPORETIC EVENTS**

Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi Av., Novosibirsk, Russian, 630091

The purpose of the study. To evaluate the prognostic significance of osteopontin (OPN) in determining the risk of adverse cardiovascular and osteoporotic events in women with chronic heart failure (CHF) comorbid with type 2 diabetes mellitus (DM2) and osteoporosis during 36 months of observation.

Material and methods. The study involved 90 women aged 50-65 years with CHF, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis, divided into two groups depending on the initial concentration of OPN in the blood: group 1 – with OPN level $\leq 23,5$ ng/ml and group 2 – with OPN level $> 23,5$ ng/ml. The combined endpoint was death from common causes, an increase in the functional class (FC) of CHF, the development of non-fatal myocardial infarction (MI), pulmonary embolism, stroke, cases of hospitalization with decompensated CHF

and osteoporotic bone fractures.

Results. In women with a higher level of OPN ($>23,5$ ng/ml), the risk of developing cumulative complications was significantly higher (OR = 4,98, $p = 0,001$). Analysis of individual events revealed a significant increase in the risk of progression of FC (OR = 4,13, $p = 0,001$) and decompensation of CHF (OR = 2,67, $p = 0,021$), development of MI (OR = 5,38, $p = 0,019$) and osteoporotic fractures (OR = 4,86, $p = 0,003$) with an initial concentration of OPN $>23,5$ ng/ml during 36 months of observation. The level of OPN above 23,5 ng/ml with sensitivity = 82% and specificity = 69% (area under the curve = 0,86, $p = 0,001$) predicts the occurrence of adverse cardiovascular events for the combined endpoint, and with sensitivity = 75% and specificity = 65% (area under the curve = 0,74, $p = 0,001$) – the development of osteoporotic fractures during three years of observation.

Conclusion. Osteopontin is a risk factor for the development of adverse cardiovascular events and bone fractures in women with CHF, type 2 diabetes and osteoporosis.

Keywords: comorbidity, heart failure, diabetes mellitus, osteoporosis, osteopontin

Актуальность.

Современная кардиология переживает период интенсивного изучения новых механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В центре внимания находятся такие факторы патогенеза, как воспаление, ремоделирование сердца и сосудов, включающее фиброз миокарда, нарушения в системе гемостаза и молекулярно-генетические параметры. Эти аспекты рассматриваются не только как факторы риска развития ССЗ, но и как потенциальные мишени для разработки новых методов профилактики и лечения [1–3]. Многочисленные исследования подтверждают тесную связь между воспалительными процессами в организме и повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых патологий. Более того, эти исследования указывают на возможность целенаправленного воздействия на данные механизмы для предотвращения или замедления прогрессирования заболевания [2].

Один из ключевых белков, привлекающих пристальное внимание исследователей, – это остеопонтин (ОПН), который выполняет множество функций в организме, и его роль в развитии ССЗ может быть значима [3]. С одной стороны, ОПН принимает участие в воспалительных процессах как провоспалительный цитокин, а также играет роль в клеточных иммунных ответах [4]. С другой стороны, проявляя провоспалительные свойства, ОПН также модулирует пролиферативные процессы при воспалении, участвуя в процессах минерализации и регенерации поврежденных структур [3]. Эта многогранность действия ОПН предопределяет исследование роли данного протеина при патологических процессах, в основе которых значимую роль играет воспаление, одновременно трудным и привлекательным. Ранее было обнаружено, что повышенная экспрессия ОПН отмечается при различных состояниях, включая мультифокальный атеросклероз с развитием кальциноза артерий, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность, инсульт, остеопороз и сахарный диабет (СД) [3, 5].

Примечательно, что "лицо" ОПН меняется в зависимости от конкретного заболевания и стадии его развития. Значительное увеличение содержания ОПН может оказывать протективное действие, к примеру, поддерживая регенерацию тканей и стимулируя развитие новых сосудов (неоангиогенез), в частности, при остром ИМ [6]. Тем не менее, длительно сохраняющийся высокий уровень ОПН, напротив, связывают с увеличенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от присутствия классических факторов риска [7], в частности, показана его корреляция с повышенным риском неблагоприятного исхода при миокардиальной дисфункции [8].

Механизмы действия ОПН в контексте ССЗ активно исследуются. Обнаружено, что при диабетической кардиомиопатии усиленная выработка ОПН вызывает апоптоз кардиомиоцитов, а также способствует прогрессированию гипертрофии и фиброза сердечной ткани. Указанные патологические изменения ведут к нарушению сердечной деятельности. Опыты на животных продемонстрировали, что снижение уровня ОПН положительно сказывается на работе сердца и уменьшает фиброзные изменения в миокарде [9]. В противоположность этому, увеличение экспрессии

ОПН оказывает защитный эффект при остром ИМ, поддерживая синтез и накопление коллагена, необходимого для формирования рубцовой ткани [10]. Эти результаты открывают новые возможности для разработки лекарственных препаратов, направленных на модуляцию содержания ОПН с целью лечения ССЗ.

Учитывая разнонаправленное влияние ОПН на сердечно-сосудистую систему в зависимости от патологического процесса, дальнейшие исследования должны уточнить механизмы действия данного маркера при различных заболеваниях сердца и сосудов, определить оптимальные стратегии таргетной терапии и оценить её эффективность и безопасность в клинических условиях. Необходимо также учитывать, что ОПН взаимодействует со многими другими факторами риска инициации и прогрессирования ССЗ. Поэтому представляется перспективным изучение роли ОПН при развитии сердечно-сосудистой патологии, коморбидной с другими состояниями, в патогенезе которых данный протеин также играет значимую роль, в частности, у больных с остеопорозом и СД 2 типа [3].

Цель исследования – изучить прогностическую значимость остеопонтина в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом, в течение 36 месяцев наблюдения.

Материалы и методы.

В исследование включено 90 женщин возрасте от 50 до 65 лет с ХСН I-III функциональных классов (ФК) со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), СД 2 типа и остеопорозом, которые в зависимости от исходного уровня в крови ОПН были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n = 45$) вошли женщины с исходным уровнем ОПН $\leq 23,5$ нг/мл, во 2-ю группу ($n = 39$) включены пациентки с уровнем ОПН $> 23,5$ нг/мл.

Из исследования были исключены больные с 1) инфарктом миокарда, нарушениями мозгового кровообращения и ТЭЛА давностью менее 6 месяцев; 2) резистентной артериальной гипертензией; 3) острыми воспалительными заболеваниями; 4) злокачественными новообразованиями; 5) вторичным остеопорозом; 6) аутоиммунными заболеваниями; 7) хроническим алкоголизмом, психическими расстройствами; 8) пациенты, принимавшие глюкокортикостероиды более трех месяцев в анамнезе.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 211 24 декабря 2020 г.).

Функциональное состояние миокарда оценивалось с помощью эхокардиографии по общепринятому стандартному протоколу с оценкой размеров полостей сердца, толщины стенок, сократительной способности миокарда, наличия клапанной патологии. Контроль уровня сахара в крови у пациенток с СД 2 типа осуществлялся посредством определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Для объективизации ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). У всех обследуемых исходно проводилось определение сывороточного ОПН иммуноферментным методом.

Для оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) использовался метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Результаты оценивались по T-критерию, который сравнивает МПК обследуемой пациентки со средними показателями для здоровых молодых людей того же пола. Значение T-критерия ниже $-2,5$ стандартных отклонений (SD) свидетельствует о диагнозе остеопороза, снижение МПК на более чем -1 SD, но выше $-2,5$ SD, классифицируется как остеопения.

За комбинированную конечную точку принимали смерть от общих причин, увеличение ФК ХСН, нефатальный ИМ, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), мозговой инсульт, случаи госпитализации с декомпенсацией ХСН, остеопоретические переломы костей.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.). Числовые параметры описывались посредством медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Q1 и Q3). Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей 2-х независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием

критерия χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений <5 в одной из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности применяли поправку Йейтса). Производился расчет отношения шансов (ОШ) для оценки влияния уровня ОПН на риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий. Для установления прогностической значимости предикторов неблагоприятных исходов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых. На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты.

У женщин с уровнем ОПН выше 23,5 нг/мл значительно чаще ($p = 0,022$), чем у пациенток с содержанием ОПН в крови $\leq 23,5$ нг/мл, диагностировалась ХСН III ФК (табл. 1). Анализ не выявил существенных различий между группами по ФВ ЛЖ ($p = 0,232$), содержанию HbA1c ($p = 0,792$), по T-критерию по результатам DEXA ($p = 0,852$), по проводимому лечению как ХСН, так и СД 2 типа и остеопороза, а также по наличию в анамнезе таких серьезных состояний, как крупноочаговый ИМ ($p = 0,832$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ($p = 1,0$) и ТЭЛА ($p = 1,0$). Аналогично, частота остеопоретических переломов в анамнезе также не различалась значимо между группами ($p = 0,764$).

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в зависимости от уровней остеопонтина

Критерий	Группа 1 n = 45	Группа 2 n = 45	p-value
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3) ¹	58 (55; 62)	60 (55; 65)	0,414
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1; Q3) ¹	27,9 (25,7; 30,2)	28,6 (26,4; 31,5)	0,561
ФК ХСН, n (%): ²			
1	20 (44,4)	12 (26,7)	0,027
2	21 (46,7)	24 (53,3)	0,617
3	4 (8,9)	9 (20,0)	0,022
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме (Q1; Q3) ¹	46 (42; 48)	44 (40; 47)	0,232
Стенокардия напряжения II-III ФК, n (%) ²	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719
Артериальная гипертензия, n (%) ²	29 (64,4)	27 (60,0)	0,704
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) ¹	125 (115; 130)	120 (115; 130)	0,592
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) ¹	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0,912
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) ²	7 (15,6)	9 (20,0)	0,832
ОНМК в анамнезе, n (%) ³	3 (6,7)	3 (6,7)	1
ТЭЛА в анамнезе, n (%) ³	2 (4,4)	2 (4,4)	1
T-критерий ¹	-2,7 (-2,9; -2,6)	-2,7 (-2,9; -2,6)	0,852
Низкоэнергетические переломы, n (%) ²	6 (13,3)	8 (17,7)	0,764
HbA1c, %, Ме (Q1; Q3) ¹	6,4 (6,2; 6,6)	6,4 (6,2; 6,7)	0,792
Лечение, n (%): ²			
иАПФ	27 (60,0)	25 (55,6)	0,732
Валсартан + сакубитрил	18 (40,0)	20 (44,4)	0,732
β -адреноблокаторы	45 (100)	45 (100)	1
АМКР	45 (100)	45 (100)	1
Статины	45 (100)	45 (100)	1
Нитраты	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719
Антагонисты кальция	21 (46,7)	19 (42,2)	0,758
Диуретики	15 (33,3)	17 (37,8)	0,763
Бигуаниды	45 (100)	45 (100)	1
иНГЛТ-2	45 (100)	45 (100)	1
Бисфосфонаты	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719

Примечание. 1 – сравнение двух групп с использованием критерия Манна–Уитни, 2 – сравнение между двумя группами с использованием теста χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера, 3 – сравнение между двумя группами с использованием поправки Йейтса; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной

недостаточности, АД – артериальное давление, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

Однако наблюдение за участницами в течение 36 месяцев выявило существенные различия в развитии неблагоприятных событий (табл. 2). Стоит подчеркнуть, что у пациенток с концентрацией ОПН выше 23,5 нг/мл существенно возростала вероятность развития как негативных кардиоваскулярных инцидентов, так и переломов, обусловленных остеопорозом. В 2-й группе наблюдения было зарегистрировано 3 случая сердечно-сосудистой смерти (2 случая – острый коронарный синдром, 1 случай – ТЭЛА) в течение трехлетнего наблюдения. В 1-й группе наблюдения летальных случаев в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было.

Таблица 2

Неблагоприятные сердечно-сосудистые и остеопоретические события в исследованных группах (n, %)

Событие	Группа 1	Группа 2	p-value
	n = 45	n = 45	
Количество пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, n (%) ¹	16 (35,6)	33 (73,3)	0,001
Декомпенсация ХСН, n (%) ¹	9 (20,0)	18 (40,0)	0,019
Увеличение ФК ХСН, n (%) ¹	12 (26,7)	27 (60,0)	0,001
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%) ²	1 (2,2)	2 (4,4)	0,293
Острый коронарный синдром, n (%) ²	2 (4,4)	9 (20,0)	0,021
ОНМК n (%) ²	1 (2,2)	4 (8,9)	0,131
Переломы костей скелета, n (%) ¹	5 (11,1)	17 (37,7)	0,001

Примечание. 1 – сравнение между двумя группами с использованием теста χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера, 2 – сравнение между двумя группами с использованием поправки Йейтса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

У женщин с содержанием ОПН выше 23,5 нг/мл зарегистрировано существенное повышение риска развития кардиоваскулярных событий в 4,98 раза по сравнению с женщинами, имевшими исходное содержание ОПН $\leq 23,5$ нг/мл (ОШ = 4,98; 95% ДИ 2,03–12,25; p = 0,001). Дальнейший анализ показал, что повышенный уровень ОПН (выше 23,5 нг/мл) также ассоциируется с увеличением риска отдельных кардиоваскулярных событий. В частности, наблюдалось значимое повышение риска прогрессирования ХСН по данным ТШХ (ОШ = 4,13; 95% ДИ 1,69–10,05; p = 0,001), развития декомпенсации ХСН (ОШ = 2,67; 95% ДИ 1,04–6,85; p = 0,021), нефатального ИМ (ОШ = 5,38; 95% ДИ 1,09–26,49; p = 0,019) и остеопоретических переломов (ОШ = 4,86; 95% ДИ 1,60–14,71; p = 0,003). Однако влияние повышенного уровня ОПН на риск развития мозгового инсульта (ОШ = 4,29; 95% ДИ 0,6–40,01; p = 0,1) и ТЭЛА (ОШ = 2,05; 95% ДИ 0,18–23,41; p = 0,28) оказалось несущественным.

По данным ROC-анализа, уровень ОПН выше 23,5 нг/мл с чувствительностью = 82% и специфичностью = 69% (площадь под кривой = 0,86, p = 0,001) прогнозирует наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке (рис. 1), а также с чувствительностью = 75% и специфичностью = 65% (площадь под кривой = 0,74, p = 0,001) – развитие остеопоретических переломов (рис. 2) у исследованной когорты больных в течение трех лет наблюдения.

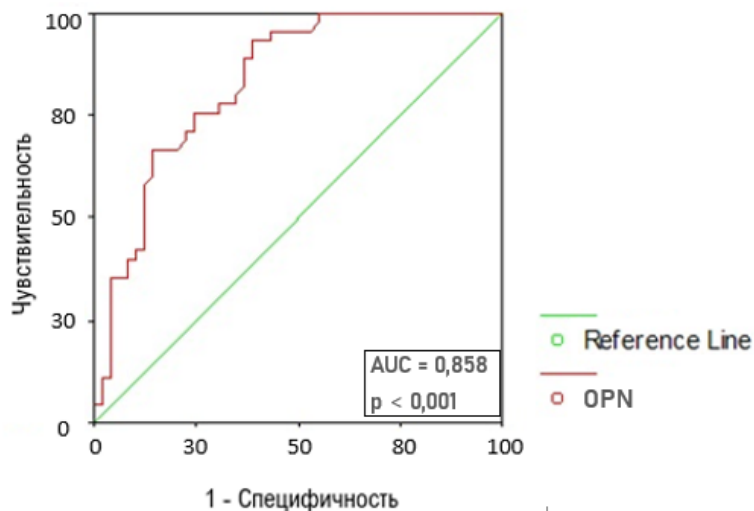


Рисунок 1. ROC-анализ значимости уровня остеопонтина в крови в прогнозе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев наблюдения

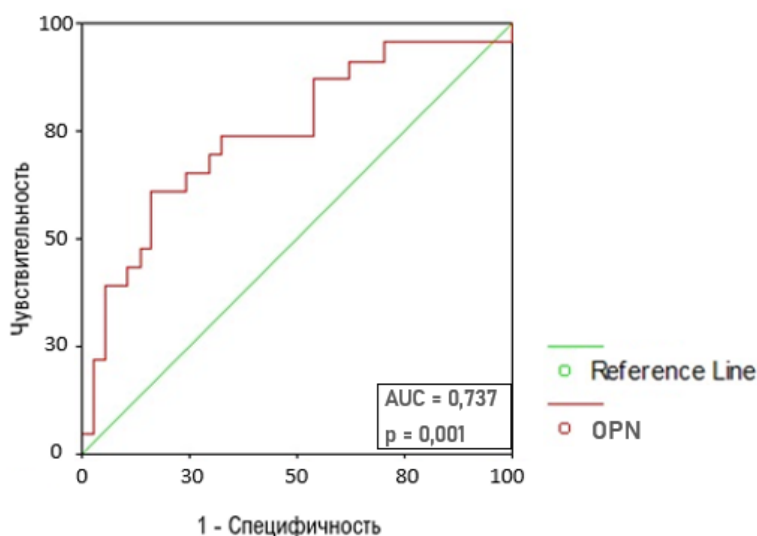


Рисунок 2. ROC-анализ значимости уровня остеопонтина в крови в прогнозе риска развития остеопоретических переломов в течение 36 месяцев наблюдения

Обсуждение.

Результаты нашей работы продемонстрировали, что уровень ОПН в сыворотке крови, превышающий 23,5 нг/мл, ассоциируется с ростом риска неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (прогрессирование ХСН, проявляющееся увеличением ФК, повышение риска госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, развитие нефатального ИМ) в течение трехлетнего периода наблюдения у коморбидных пациентов с ХСН I-III ФК, СД 2 типа и остеопорозом. Помимо этого, у данной группы пациентов отмечается повышенная частота переломов, обусловленных остеопорозом, на протяжении указанного периода времени. Таким образом, определение содержания ОПН в крови может являться самостоятельным индикатором для прогнозирования риска развития нежелательных кардиоваскулярных и остеопоретических осложнений при наличии вышеупомянутой коморбидной патологии.

Развитие ХСН – сложный процесс, в котором важную роль играют многочисленные факторы, стимулирующие продукцию ОПН. Среди этих факторов можно выделить провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, ангиотензин II, повышенный уровень глюкозы в крови и кислородное голодание тканей. Эти стимулы запускают каскад биохимических реакций, приводящих

к увеличению выработки и высвобождения ОПН в кровотоки [10, 11]. Накопленные научные данные убедительно свидетельствуют о том, что ОПН не просто пассивный маркер ССЗ, но и активный участник патологических процессов, влияющий на их течение и прогноз. Предыдущие исследования показали тесную связь между уровнем ОПН в плазме крови и сердечно-сосудистыми событиями. Например, после успешного восстановления кровотока в коронарных артериях в рамках острого ИМ передней стенки уровень ОПН в крови пациентов значительно повышался. Эта динамика регистрировалась на второй день после реперфузии, достигала пика на третий день, а далее уровень протеина сохранялся на высоком уровне до двух недель [12]. Подобное повышение уровня ОПН наблюдалось и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [13]. Повышение ОПН при остром ИМ целесообразно рассматривать как механизм, направленный на формирование рубца за счет поддерживая регенерации тканей и стимуляции ангиогенеза [6]. Напротив, у больных с развившейся ХСН уровень ОПН в крови обратно коррелировал с ФВ ЛЖ, что указывает на негативное влияние биомаркера на функцию сердца [14].

Центральную роль в ремоделировании сердечной ткани после ИМ и при прогрессировании ХСН играют сердечные фибробласты – клетки, синтезирующие внеклеточный матрикс (ВКМ). В процессе заживления после повреждения миокарда фибробласты подвергаются трансформации в миофибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и остеопонтин [15]. Миофибробласты синтезируют новые компоненты ВКМ, приводя к изменению структуры и функции миокарда. Это ремоделирование может быть как адаптивным (способствующим восстановлению функции), так и дезадаптивным (приводящим к ухудшению функции) [12, 14].

В ремоделировании миокарда важнейшую роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в различных патологических процессах сердца, таких как развитие гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, ИМ и ХСН [16]. Активация ММП приводит к деградации коллагена – основного белка ВКМ, что снижает прочность сердечной мышцы и способствует развитию систолической и диастолической дисфункции сердца [17]. Остеопонтин не только участвует в процессах ремоделирования, но и может их регулировать. Научные данные свидетельствуют о том, что ОПН способствует увеличению синтеза тканевых ингибиторов ММП и коллагена, параллельно уменьшая выработку ММП-1 в фибробластах сердца. Следовательно, ОПН проявляет сдерживающее влияние на функционирование ММП, предотвращая избыточное разрушение ВКМ. Кроме того, ОПН ослабляет экспрессию ММП-2 и ММП-9, вызванную интерлейкином- 1β , что приводит к замедлению процесса деградации ВКМ и, потенциально, ограничивает развитие сердечной дисфункции у пациентов после перенесенного ИМ [18], способствуя формированию адаптивного фенотипа ремоделирования миокарда.

Напротив, у пациентов с ХСН концентрация ОПН в крови повышалась, ассоциируясь с ухудшением состояния больных [8]. У пациентов с артериальной гипертензией и СН наблюдалась повышенная экспрессия ОПН в миокарде по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом увеличение данного белка происходило обратно пропорционально ФВ ЛЖ [14]. Кроме того, обнаружена взаимосвязь между увеличенной концентрацией ОПН в крови и повышенным риском смерти у больных с дисфункцией миокарда в течение 48 месяцев наблюдения [19].

Связь остеопонтин с фиброзом обусловлена его способностью стимулировать дифференцировку миофибробластов, подавлять активность ММП с образованием устойчивого к деградации коллагена 1-го типа [18]. У пациентов с сердечной недостаточностью наблюдается повышенная экспрессия ОПН как фибробластами, так и миоцитами [20]. Данные механизмы способствуют формированию дезадаптивного фенотипа ремоделирования миокарда у пациентов с имеющейся ХСН. Это указывает на многосторонний механизм действия ОПН в регуляции ремоделирования ВКМ в сердечной ткани.

Следовательно, с одной стороны, ОПН при ИМ играет протективную роль, способствуя постишемическому восстановлению миокарда. С другой стороны, при ХСН остеопонтин способствует развитию фиброза миокарда, что сопровождается прогрессированием систолической и диастолической дисфункции миокарда. Однако, баланс между стимулирующим и ингибирующим действием ОПН на ремоделирование является сложным и требует дальнейшего изучения.

Мы можем предположить следующие механизмы, через которые ОПН влияет на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий у больных с ХСН, коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом. С одной стороны, ОПН – белок, регулирующий миграцию и адгезию остеокластов в кости, повышает их активность [3], что и приводит к прогрессированию резорбции кости. С другой стороны, ОПН, проявляющий свойства провоспалительного цитокина [3], способствует прогрессированию ХСН с развитием неблагоприятных ССЗ за счет стимуляции воспалительного процесса в миокарде с преобладанием пролиферативной стадии и развитием фиброза миокарда [14]. Активация экспрессии ОПН может быть обусловлена уже имеющимся воспалением при ХСН, которое играет важную роль в патогенезе данного процесса [2], на фоне циркуляторной гипоксии, развивающейся в результате снижения насосной функции сердца. А гипоксия, сама по себе, также является фактором, повышающим экспрессию ОПН [10]. Таким образом, ОПН, скорее всего, не играет ключевую роль в инициации развития ХСН, но при прогрессировании сердечной дисфункции с развитием гипоксии в организме данный белок способствует прогрессированию сердечно-сосудистой и костной патологии за счет его провоспалительной активности.

Более глубокое изучение взаимного влияния ХСН, СД 2 типа и остеопороза на молекулярном уровне позволит разработать целенаправленные терапевтические стратегии, которые не только улучшат лечение каждого заболевания в отдельности, но и превентивно снизят риск развития других заболеваний в рамках данной коморбидной триады. В этом контексте ОПН выступает не просто биомаркером, а важным звеном в цепи патогенетических процессов, позволяющим более точно оценить индивидуальный риск и разработать персонализированную стратегию профилактики и лечения. Это приведет к снижению частоты госпитализаций, улучшению качества жизни пациентов и уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Заключение.

Кардиоваскулярная патология, СД 2 типа и остеопороз образуют сложный патогенетический континуум, где факторы риска одного заболевания могут способствовать развитию других. Уточнение механизмов, лежащих в основе этого взаимодействия, позволит перейти к персонализированной медицине, учитывающей индивидуальные особенности каждого пациента.

Настоящее исследование выявило важную роль ОПН в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и переломов, связанных с остеопорозом, у пациентов с коморбидной патологией, включающей ХСН, СД 2 типа и остеопороз. Это особенно важно в контексте стратегии ведения пациентов с ХСН и остеопорозом, где значительную часть составляют женщины. У данной группы пациенток ХСН часто ассоциируется с СД 2 типа, усугубляя прогноз и требуя особого подхода к лечению. Таким образом, идентификация ОПН открывает новые возможности для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых и остеопоретических осложнений у больных с ХСН, коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом.

Ограничениями нашего исследования являются: 1) относительно небольшое количество пациентов в исследованных группах в зависимости от уровня ОПН, что могло привести к отсутствию существенных различий между группами при оценке риска развития ТЭЛА и ОНМК; 2) более тяжелое исходное течение ХСН в группе уровнем ОПН > 23,5 нг/мл, проявившееся большим количеством женщин с III ФК ХСН, что могло повлиять на результаты ROC-анализа значимости уровня ОПН в крови в прогнозе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий; 3) отсутствие групп сравнения, включающих больных только с ХСН и СД 2 типа, а также с СД 2 типа и остеопорозом, для оценки прогностической значимости ОПН у пациентов без предшествующих ССЗ или остеопороза. Дальнейшие исследования должны быть направлены на расшифровку точных механизмов действия ОПН в развитии ХСН, СД 2 типа и остеопороза, а также на оценку его клинической значимости в различных популяционных группах, с учетом пола, возраста и других факторов.

Сведения о вкладе авторов.

Шилов С.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных,

написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

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

Попова А.А. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Молоков А.В. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Яковлева И.В. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Жуков Д.В. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки).

3.1.20 – Кардиология.

3.1.18 – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N, et al. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? Eur J Intern Med. 2024 Feb. 120. 17–24. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.013.
2. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N., et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. Inflamm Res. 2024 May. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
3. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. Clin Biochem. 2018 Sep. 59. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
4. Zoroddu S., Lorenzo B.D., Paliogiannis P. et al. Osteopontin in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. Clin Chim Acta. 2025 Mar 15. 570. 120209. doi: 10.1016/j.cca.2025.120209.
5. Kadoglou N.P.E., Khatlab E., Velidakis N., et al. The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) – A Narrative Review. Biomedicines. 2023 Nov 29. 11 (12). 3178. doi: 10.3390/biomedicines11123178.
6. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Apr. 39 (4). 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
7. Carbone F., Meessen J., Magnoni M. et al. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. Cells. 2022 Feb 15. 11 (4). 669. doi: 10.3390/cells11040669.
8. Yousefi K., Irion C.I., Takeuchi L.M., et al. Osteopontin Promotes Left Ventricular Diastolic Dysfunction Through a Mitochondrial Pathway. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 4. 73 (21). 2705–2718. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.074.
9. Cicekli I., Saglam D., Takar N. A New Perspective on Metabolic Syndrome with Osteopontin: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2023 Jul 22. 13 (7). 1608. doi: 10.3390/life13071608.
10. Shirakawa K., Endo J., Kataoka M. et al. MerTK Expression and ERK Activation Are Essential for the Functional Maturation of Osteopontin-Producing Reparative Macrophages After Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15. 9 (18). e017071. doi: 10.1161/JAHA.120.017071.
11. Kusuyama T., Yoshiyama M., Omura T. et al. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. J Pharmacol Sci. 2005 Jul. 98 (3). 283-9. doi: 10.1254/jphs.fp0050056.
12. Elbaz M., Grazide M.H., Bataille V. et al. Temporal trajectory and left ventricular ejection fraction association of eight circulating biomarkers in first acute myocardial infarction patients: a 12-month prospective cohort study. Eur Heart J Open. 2024 Oct 15. 4 (5). oeae090. doi: 10.1093/ehjopen/oeae090.

13. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E. et al. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020. 18 (5). 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246.
14. Kuprytė M., Lesauskaitė V., Siratavičiūtė V. et al. Expression of Osteopontin and Gremlin 1 Proteins in Cardiomyocytes in Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 28. 25 (15). 8240. doi: 10.3390/ijms25158240.
15. Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Circ Res.* 2024 Jun 7. 134 (12). 1718–1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.
16. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 11. 23 (8). 4195. doi: 10.3390/ijms23084195.
17. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2023 May 9. 118 (1). 18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
18. Mamazhakypov A., Sartmyrzaeva M., Sarybaev A.S., et al. Clinical and Molecular Implications of Osteopontin in Heart Failure. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Aug 11. 44 (8). 3573-3597. doi: 10.3390/cimb44080245.
19. Robinson J.A., Toribio M., Quinaglia T. et al. Plasma osteopontin relates to myocardial fibrosis and steatosis and to immune activation among women with HIV. *AIDS.* 2023 Feb 1. 37 (2). 305–310. doi: 10.1097/QAD.0000000000003417.
20. Tang Z., Xia Z., Wang X., et al. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023 Dec. 74. 86-99. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.007.

References:

1. Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N, et al. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *Eur J Intern Med.* 2024 Feb. 120. 17–24. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.013.
2. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N., et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024 May. 73 (5). 709-723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
3. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018 Sep. 59. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
4. Zoroddu S., Lorenzo B.D., Paliogiannis P. et al. Osteopontin in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2025 Mar 15. 570. 120209. doi: 10.1016/j.cca.2025.120209.
5. Kadoglou N.P.E., Khatlab E., Velidakis N., et al. The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) – A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023 Nov 29. 11 (12). 3178. doi: 10.3390/biomedicines11123178.
6. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Apr. 39 (4). 613-622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
7. Carbone F., Meessen J., Magnoni M. et al. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. *Cells.* 2022 Feb 15. 11(4). 669. doi: 10.3390/cells11040669.
8. Yousefi K., Irion C.I., Takeuchi L.M., et al. Osteopontin Promotes Left Ventricular Diastolic Dysfunction Through a Mitochondrial Pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 4. 73 (21). 2705-2718. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.074.
9. Cicekli I., Saglam D., Takar N. A New Perspective on Metabolic Syndrome with Osteopontin: A Comprehensive Review. *Life (Basel).* 2023 Jul 22. 13 (7). 1608. doi: 10.3390/life13071608.
10. Shirakawa K., Endo J., Kataoka M. et al. MerTK Expression and ERK Activation Are Essential for the Functional Maturation of Osteopontin-Producing Reparative Macrophages After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep 15. 9 (18). e017071. doi: 10.1161/JAHA.120.017071.
11. Kusuyama T., Yoshiyama M., Omura T. et al. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. *J Pharmacol Sci.* 2005 Jul. 98 (3). 283-9. doi:

- 10.1254/jphs.fp0050056.
12. Elbaz M., Grazide M.H., Bataille V. et al. Temporal trajectory and left ventricular ejection fraction association of eight circulating biomarkers in first acute myocardial infarction patients: a 12-month prospective cohort study. *Eur Heart J Open*. 2024 Oct 15. 4 (5). oea090. doi: 10.1093/ehjopen/oeae090.
 13. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E. et al. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020. 18 (5). 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246.
 14. Kuprytė M., Lesauskaitė V., Siratavičiūtė V. et al. Expression of Osteopontin and Gremlin 1 Proteins in Cardiomyocytes in Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 28. 25 (15). 8240. doi: 10.3390/ijms25158240.
 15. Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Circ Res*. 2024 Jun 7. 134 (12). 1718-1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.
 16. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 11. 23 (8). 4195. doi: 10.3390/ijms23084195.
 17. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023 May 9. 118 (1). 18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
 18. Mamazhakypov A., Sartmyrzaeva M., Sarybaev A.S., et al. Clinical and Molecular Implications of Osteopontin in Heart Failure. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Aug 11. 44 (8). 3573–3597. doi: 10.3390/cimb44080245.
 19. Robinson J.A., Toribio M., Quinaglia T. et al. Plasma osteopontin relates to myocardial fibrosis and steatosis and to immune activation among women with HIV. *AIDS*. 2023 Feb 1. 37 (2). 305–310. doi: 10.1097/QAD.0000000000003417.
 20. Tang Z., Xia Z., Wang X., et al. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023 Dec. 74. 86–99. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.007.

Информация об авторах:

1. **Шилов Сергей Николаевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID РИНЦ: 646890; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Березикова Екатерина Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID РИНЦ: 512551; Author ID Scopus: 26641075000.
3. **Попова Анна Александровна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
4. **Молоков Алексей Валентинович**, ассистент кафедры травматологии и ортопедии; e-mail: alex-molokov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8718-2801.
5. **Яковлева Инна Владимировна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: adrenalin21@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4712-2315.
6. **Жуков Дмитрий Викторович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии; e-mail: zhukdvzhukov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4334-217X.

Author information:

1. **Shilov S.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Berezikova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID Scopus: 26641075000.

3. **Порова А.А.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
4. **Molokov A.V.**, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics; e-mail: alex-molokov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8718-2801.
5. **Yakovleva I.V.**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: adrenalin21@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4712-2315.
6. **Zhukov D.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics; e-mail: zhukdvzhukov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4334-217X.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2025_2_84

УДК: 616.379-008.64-053.2

^{1,2}Быков Ю.В.**ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЛКАЛОЗ: РЕДКОЕ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНОЕ СОСТОЯНИЕ В ПРАКТИКЕ НЕОТЛОЖНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ**¹*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*²*ГБУЗ Ставропольского края «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 3***Резюме.**

Диабетический кетоалкалоз (ДКАЛК) – потенциально редкое, но тяжёлое осложнение сахарного диабета, требующее оказания неотложной помощи. К ведущим провоцирующим факторам ДКАЛК относят инфекционные заболевания, оперативные вмешательства и травму. В патогенезе ДКАЛК лежат процессы, связанные со снижением объёма циркулирующей крови, на фоне неукротимой рвоты, что приводит к потере ионов водорода и повышению уровня бикарбоната в крови, что провоцирует развитие состояния алкаемии. Клинические проявления ДКАЛК схожи с симптомами диабетического кетоацидоза (ДКА) за исключением наличия неукротимой рвоты – симптом, который характерен именно для пациентов с ДКАЛК. Диагноз ДКАЛК в первую очередь подтверждается лабораторно за счёт выявления метаболического алкалоза (pH > 7,3 или бикарбонат крови > 18,0 ммоль/л), а также вычисления коэффициента дельты, чьё значение должно превышать 2,0. При дифференциальной диагностике данного патологического синдрома важно исключать состояния классического ДКА, эуликемического ДКА и гипергликемического гиперосмолярного состояния. Принципы интенсивной терапии при ДКАЛК схожи с лечением ДКА и включают в себя проведение инфузионной терапии изотоническими кристаллоидными растворами с целью купирования эксикоза, коррекции электролитных нарушений (в первую очередь гипокалиемии) и парентеральное назначение инсулинов короткого действия. Несмотря на возможную клиническую тяжесть, при грамотной и своевременной диагностике, ДКАЛК успешно купируется без развития серьёзных осложнений и летального исхода.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический алкалоз, диабетический кетоалкалоз, интенсивная терапия, инсулинотерапия

^{1,2}Bykov Yu.V.**DIABETIC KETOALKALOSIS: A RARE POTENTIALLY DANGEROUS CONDITION IN EMERGENCY ENDOCRINOLOGY PRACTICE**¹*Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;*²*Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002***Abstract.**

Diabetic ketoalkalosis (DK) is a rare but potentially severe complication of diabetes mellitus, requiring emergency medical intervention. The main triggering factors for DK include infectious diseases, surgical procedures and trauma. The pathogenesis of DK involves processes related to reduced circulating blood volume due to persistent vomiting, leading to hydrogen ion loss and elevated blood bicarbonate levels, ultimately resulting in alkalemia. The clinical manifestations of DK resemble those of diabetic ketoacidosis (DKA), except for the presence of intractable vomiting, a symptom specific to DK patients. The diagnosis of DK is primarily confirmed through laboratory findings, including metabolic alkalosis (pH > 7,3 or blood

bicarbonate > 18,0 mmol/L) and a delta ratio exceeding 2,0. Differential diagnosis should exclude classic DKA, euglycemic DKA, and hyperglycemic hyperosmolar state. The principles of intensive care for DK are similar to those for DKA and include: fluid resuscitation with isotonic crystalloid solutions to correct dehydration, electrolyte imbalance correction (primarily hypokalemia), intravenous short-acting insulin therapy. Despite its potential severity, DK can be successfully managed without serious complications or fatal outcomes if diagnosed and treated promptly and correctly.

Keywords: *diabetes mellitus, metabolic alkalosis, diabetic ketoalkalosis, intensive care, insulin therapy*

Введение.

Сахарный диабет (СД) – хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся гипергликемией из-за недостатка выработки инсулина или резистентности к нему [1, 2]. В течение многих лет отмечается рост распространенности заболевания во всём мире, например, с 422 миллионов в 2014 году до 463 миллионов в 2019 году и 536,6 миллионов человек в 2021 году, и как ожидается, это увеличение достигнет 643 миллионов к 2030 году [2, 3]. Наиболее распространёнными формами СД являются 1 и 2 тип; оба из которых имеют чёткие клинико-диагностические критерии [3, 4]. СД 1 и 2 типа характеризуются большим количеством острых и хронических диабетических осложнений, которые вызывают рост инвалидизации и резкое снижение продолжительности жизни пациентов [5, 6].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее распространённым и потенциально опасным для жизни острым осложнением СД 1 типа, особенно среди детей и подростков [7–12]. Однако у пациентов с СД 2 типа также может наблюдаться ДКА, обычно с более высоким уровнем глюкозы в крови, но менее тяжёлым кетоацидозом [13–15]. ДКА часто возникает на фоне дебюта или декомпенсации СД 1 типа в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина, связанного с избытком контррегуляторных гормонов, в результате чего возникают выраженные нарушения метаболизма глюкозы, белков и липидов [8, 15]. На этом фоне происходит усиленное образование кетоновых тел (β -гидроксибутирата, ацетоацетата и ацетона) с замедленным выведением их организма почками и лёгкими, что приводит к развитию метаболического ацидоза [1, 10, 11]. Диагноз ДКА подтверждается следующими лабораторными критериями: гипергликемия (глюкоза в крови $>13,9$ ммоль/л), метаболический ацидоз (рН крови $<7,3$ и/или содержание бикарбоната – HCO_3^- в сыворотке крови $<18,0$ ммоль/л), кетонемия (β -гидроксибутират в сыворотке крови $\geq 3,0$ ммоль/л), а также умеренная или выраженная кетонурия (наличие кетоновых тел в моче $\geq ++$) [1, 7, 8, 12].

При ДКА по мере повышения уровня кетонов и лактата в сыворотке крови увеличивается анионный градиент (АГ) $>20,0$ ммоль/л (то есть развивается метаболический ацидоз с высоким АГ) [1, 16–18]. АГ, который представляет собой разницу между положительно заряженными катионами и отрицательно заряженными анионами, служит важным диагностическим инструментом для выявления скрытых нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и может помочь врачам в постановке правильного диагноза при замаскированных метаболических заболеваниях [7, 19]. Помимо метаболического ацидоза с высоким АГ, у пациентов с ДКА часто встречается первичный метаболический алкалоз, связанный с уменьшением объёма циркулирующей крови (ОЦК); первичный респираторный алкалоз, обусловленный одышкой (в том числе дыханием Куссмауля) или респираторный ацидоз, который может быть связан с брадипноэ на фоне мышечной гипотонии [7, 20].

В практике неотложной эндокринологии могут встречаться ситуации, когда у пациентов наблюдаются клинические признаки ДКА (на фоне наличия в анамнезе СД), выраженная кетонемия и кетонурия, но вместо метаболического ацидоза присутствует алакалоз с рН $>7,3$ или увеличением содержания $\text{HCO}_3^- > 18,0$ ммоль/л – состояние, которое получило название «диабетический кетоалкалоз (ДКАЛК)» [7, 12, 21]. ДКАЛК, будучи одним из возможных экстренных состояний в ургентной эндокринологии, часто остаётся не диагностируемым [21–23], в связи с чем освещение вопросов по этиопатогенезу, клиническим проявлениям и аспектам интенсивной терапии этого патологического состояния является достаточно актуальной проблемой.

Определение

ДКАЛК – тяжёлое и потенциально опасное для жизни осложнение СД 1 типа (чаще) или СД 2 типа (реже), характеризующееся гипергликемией, кетозом и метаболическим алкалозом, требующее оказания экстренной помощи в условиях отделений анестезиологии-реанимации [1, 7, 9, 24]. Термин «ДКАЛК» (также известный как «замаскированный ДКА» или «щелочной кетоацидоз») впервые был введён в литературу около 60 лет назад (первые упоминания датированы 1967 годом) [21, 23, 25]. Считается, что это достаточно редкое клиническое ургентное состояние, однако точной статистики по ДКАЛК не приводится [7, 23, 24]. По мнению P. Ashinze с соавт., ДКАЛК часто диагностируется неправильно и, вероятно, в рамках неотложных эндокринологических состояний встречается гораздо чаще, чем это принято считать [21].

Основные триггеры и предрасполагающие факторы

Инфекция (особенно пневмония и инфекция мочевыводящих путей) является наиболее частой причиной возникновения ДКАЛК, составляя около 30–50% случаев [21]. Было показано, что несколько фоновых заболеваний или триггеров вызывают данное патологическое состояние, например, оперативные вмешательства, травматические повреждения, острый стресс, инфаркт миокарда, панкреатит, а также нарушение режима инсулинотерапии на фоне СД [21, 23]. Согласно данным A. Messersmith с соавт., гастропарез является одним из ведущих причин при возникновении ДКАЛК [25]. Развитие данного патологического состояния также может быть связано с приёмом мочегонных средств и, в некоторых случаях, с назначением кортикостероидов [23, 26]. ДКАЛК может быть спровоцирован избыточным приёмом щелочных растворов, в том числе и при лечении/самолечении классического ДКА [1, 27].

Патофизиология диабетического кетоалкалоза

Кетоалкалоз – патологическое состояние, при котором происходит усиленное образование кетоновых тел, но в условиях алкалоза [7, 21]. В некоторых случаях при ДКА, на фоне гипергликемии и кетоза, метаболический ацидоз подавляется и на первое место выходит метаболический алкалоз (по сути, возникает смешанное нарушение КОС, но с превалированием алкалемии) [9]. Например, классический ДКА с изначальным метаболическим ацидозом по ходу клинического течения может проявляться обильной рвотой, которая приводит к метаболическому алкалозу из-за потери ионов водорода из ЖКТ на фоне снижения ОЦК [7, 21]. Параллельно потеря соляной кислоты на фоне рвоты увеличивает уровень HCO_3^- в организме [25]. Сжижение ОЦК активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым стимулируя почечные каналы к повышенной реабсорбции натрия и HCO_3^- , что провоцирует высвобождение ионов водорода и алкалему [7, 25]. Гиперальдостеронизм на фоне ДКАЛК также вызывает гипокалиемию, при которой увеличивается скорость реабсорбции HCO_3^- в почках, усиливая метаболический алкалоз [9, 21]. Всё это приводит к алкалемии вместо классической ацидемии, наблюдаемой при ДКА на фоне образования кетоновых тел [9, 21]. В результате этого пациенты с ДКААЛК имеют нормальный или повышенный уровень HCO_3^- в крови и щелочной pH ($>7,3$) [25].

Клиническая картина

Наиболее важными клиническими проявлениями ДКААЛК являются обильная и/или неукротимая (!) рвота, признаки гиповолемии и тахикардия [21, 24, 28]. Другие клинические симптомы соответствуют проявлениям классического ДКА, которые включают тахипноэ (часто по типу дыхания КуССмауля), запах ацетона в выдыхаемом воздухе, полиурию, артериальную гипотонию, сухость кожных покровов и слизистых, снижение тургора кожи, в тяжёлых случаях – угнетение уровня сознания (оглушение–сопор–кома) [21]. Крайне редко ДКААЛК может иметь проявления отёка головного мозга с соответствующей неврологической симптоматикой [21].

Диагностика

Своевременная и точная диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения ДКАЛК и профилактики его осложнений [21, 23]. Диагностический арсенал при ДКАЛК требует внимательного сбора анамнеза (в первую очередь – выявление наличия постоянной тошноты и неукротимой рвоты, присутствие СД), а также лабораторные тесты: определение pH и HCO_3^- и расчёт

дельта-коэффициента (ДК) или «дельта-дельта» ($\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$) [21]. Правильная диагностика ДКАЛК в практике неотложной эндокринологии имеет решающее значение, и при неверно установленном диагнозе (ДКА вместо ДКАЛК) это может привести к крайне негативным последствиям, вплоть до развития летального исхода, поскольку потенциально опасно лечить пациентов с гипергликемией щелочными растворами, если их состояние представляет собой кетоалкалоз вместо кетоацидоза [21, 22].

Лабораторные тесты

1. Уровень глюкозы в крови: гипергликемия ($>13,9$ ммоль/л) является ведущим лабораторным критерием ДКАЛК [29].

2. Кетоны сыворотки и мочи: повышение β -гидроксибутирата ($\geq 3,0$ ммоль/л) в сыворотке крови и/или кетоновых тел в моче подтверждает кетоз [21].

3. Анализ КОС выявляет метаболический алкалоз, характеризующийся повышением pH ($>7,3$) и уровня HCO_3^- ($> 18,0$ ммоль/л), а также повышение АГ (>20 ммоль/л) [7, 9, 21, 30].

4. Расчёт ДК ($\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$) для подтверждения диагноза ДКАЛК, который может выявить возможное несоответствие между изменениями АГ и HCO_3^- в сочетании с классическими симптомами кетоза [12]. При ДКАЛК значение ДК повышено и составляет $>2,0$ [25, 31]. Высокий КД или содержание HCO_3^- в сыворотке крови $>18,0$ ммоль/л указывает на комбинированный метаболический алкалоз и подозрение на ДКАЛК [23].

5. Уровни электролитов: оценка электролитов сыворотки крови, включая калий, натрий и хлор, необходима для выявления электролитного дисбаланса при ДКАЛК [21].

6. Тесты на функцию почек: оценка функции почек с помощью определения концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови помогает обнаружить острое повреждение почек, которое может осложнить лечение ДКАЛК возможной перегрузкой жидкостью при проведении инфузионной терапии [21].

Методы визуализации

1. Рентгенография грудной клетки может быть показана для исключения потенциальных факторов, провоцирующих ДКАЛК (например, пневмонии).

2. УЗИ брюшной полости помогает в выявлении сопутствующих заболеваний, таких как панкреатит или желчнокаменная болезнь, которые могут иметь схожие с ДКАЛК симптомы или способствовать его развитию.

3. Компьютерная томография: в тяжёлых случаях ДКАЛК может потребоваться для оценки отека мозга – редкого, но опасного для жизни осложнения, характеризующегося угнетением уровня сознания и очаговыми неврологическими нарушениями [21].

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто ДКАЛК в практике интенсивной терапии приходится дифференцировать с классическим ДКА и эугликемическим ДКА (ЭДКА), при котором уровень глюкозы в крови будет составлять $<10,0$ ммоль/л (табл. 1) [1, 7, 12]. ЭДКА представляет собой значительную диагностическую проблему, так как нормальные уровни глюкозы в крови могут вводить врачей анестезиологов-реаниматологов в заблуждение, маскируя наличие нарушения КОС и тем самым усложняя своевременную диагностику [1, 21].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика между ДКАЛК, ДКА и ЭДКА

Клинико-лабораторные признаки	ДКАЛК	ДКА	ЭДКА
Клинические проявления: сухость кожи и слизистых, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, тахикардия, одышка	+++	+++	+++
Постоянная тошнота и неукротимая рвота	+++	+	+
Гипергликемия ($>11,0$ ммоль/л)	+++	+++	-
Кетонемия (β -гидроксибутират в сыворотке крови $\geq 3,0$ ммоль/л)	+++	+++	+++

Кетонурия (кетоновые тела в моче > 40 мг/дл)	+++	+++	+++
pH	>7,3	<7,3	<7,3
HCO ₃ ⁻	>18,0 ммоль/л	<18,0 ммоль/л	<18,0 ммоль/л
КД (ΔAG/ΔHCO ₃ ⁻)	>2,0 (метаболический алкалоз)	0,8–2,0 (метаболический ацидоз с высоким AG)	0,8–2,0 (метаболический ацидоз с высо- ким AG)

Нельзя забывать о дифференциальной диагностике между ДКАЛК и гипергликемическим гиперосмолярным состоянием (ГГС). ГГС часто проявляется менее чем за 24 часа, в то время как симптоматика ДКАЛК нарастает более медленно [21]. ДКАЛК чаще выявляется у пациентов с СД 1 типа молодого возраста, ГГС чаще диагностируется у пациентов с СД 2 типа более старшего возраста и с сопутствующим ожирением [21]. Угнетение уровня сознания более распространено при ГГС, чем при ДКАЛК [21]. На фоне ГГС высокая осмоляльность сыворотки (>340 мОсм/кг) чаще коррелирует с нарушением сознания, чем с высокими показателями глюкозы крови [21].

Интенсивная терапия

Интенсивная терапия ДКАЛК схожа с классическим лечением ДКА [21, 22]. Существует несколько основных терапевтических подходов к ДКАЛК: инфузионная терапия и поддержание ОЦК, коррекция гипергликемии (инсулинотерапия) и электролитного дисбаланса (в первую очередь гипокалиемии), а также устранение основной причины, вызвавшей данное патологическое состояние [27, 32, 33]. Во время интенсивной терапии ДКАЛК важно сохранять бдительность в отношении любого сопутствующего заболевания: инфаркта миокарда, сепсиса или тромбоза глубоких вен, так как диагностика и последующее устранение возможных причин имеет решающее значение для лечения пациентов с ДКАЛК [21, 27]. В большинстве случаев пациентам с ДКАЛК требуется периферический венозный доступ, при наличии угнетения сознания – проводится катетеризация мочевого пузыря и постановка назогастрального зонда [33]. Анализ венозной плазмы на глюкозу следует проводить во время лечения каждые 1–2 часа, электролиты (калий – K⁺, натрий), β-гидроксипутират и кетоны мочи определяют каждые 6 часов; pH крови и HCO₃⁻ – каждые 12 часов, вплоть до полного разрешения ДКАЛК [33].

Инфузионная терапия

Пациенты с ДКАЛК (особенно дети и подростки) имеют выраженный эксикоз (дефицит свободной воды составляет около 100 мл/кг веса тела) [34]. Поэтому наиболее важным начальным терапевтическим этапом при ДКАЛК является соответствующее восполнение жидкости [21, 32]. Инфузионная терапия при ДКАЛК восстанавливает ОЦК, увеличивает перфузию тканей/органов (что снижает образование лактата), улучшает почечную перфузию (что способствует почечной экскреции глюкозы и кетоновых тел), корректирует дефицит электролитов и снижает осмолярность плазмы [33–35]. Кроме того, коррекция дефицита жидкости улучшает чувствительность к инсулину за счёт снижения концентрации контррегуляторных гормонов [33, 34]. У пациентов с артериальной гипотонией интенсивная инфузионная терапия с использованием изотонического физиологического раствора (0,9% NaCl) должна проводиться до тех пор, пока показатели артериального давления не стабилизируются [17]. Введение вазопрессорных препаратов для поддержания гемодинамики у пациентов с ДКАЛК осуществляется крайне редко, как правило, артериальное давление стабилизируется на фоне инфузии 0,9% NaCl [17]. Введение инсулина без восполнения ОЦК у пациентов с ДКАЛК в первый час интенсивной терапии не рекомендуется, так как инсулин может ещё больше усугубить артериальную гипотонию [17, 38]. Гидратация сама по себе снижает уровень контррегуляторных гормонов, осмолярность сыворотки и уровень гипергликемии [17, 38].

Изотонические кристаллоидные растворы уже более 50 лет считаются препаратами выбора для инфузионной терапии при ДКА и ДКАЛК [36, 37]. В качестве стартового внутривенного раствора рекомендуется использовать 0,9% NaCl из-за его широкой доступности, низкой стоимости и эффективности в восстановлении ОЦК [21, 33, 34]. Начальная скорость 0,9% NaCl составляет 15–20 мл/кг (около 1–1,5 л) в течение первого часа инфузионной терапии [21, 34, 36–38].

По истечению первого часа инфузионной терапии скорость и вид последующего инфузионного раствора определяются оценкой клинического состояния пациента, а также данных лабораторных исследований [34]. Пациентам с гиповолемическим шоком продолжают вводить 0,9% NaCl со скоростью 1–2 л/ч до тех пор, пока их состояние не стабилизируется, в то время как пациентам с лёгкой или умеренной гиповолемией 0,9% NaCl вводят со скоростью 500 мл/ч в течение 4-х часов, а затем 250–500 мл/ч в зависимости от клинического состояния [34].

Общий объём инфузионной терапии для поддерживающего лечения при ДКАЛК зависит от степени гидратации, уровня электролитов сыворотки и скорости диуреза [33, 38]. В течение 12–24 часов целесообразно восполнить 50% общего дефицита жидкости и скорректировать весь предполагаемый дефицит в течение первых 24–48 часов [17, 33, 38]. Однако следует проявлять осторожность при быстрой скорости проведения инфузионной терапии у пациентов с высоким риском перегрузки жидкостью, включая пожилых людей, беременных женщин и пациентов с заболеваниями сердца или почек, или другими серьёзными сопутствующими заболеваниями [33].

Приводились данные, что инфузия 0,9% NaCl может способствовать гиперхлоремии и гиперхлоремическому метаболическому ацидозу, однако, это обычно происходит при использовании больших объёмов данного вида раствора [36, 39]. Некоторые результаты подтверждают эффективность применения сбалансированных кристаллоидов (например, Рингера лактата), для стартовой инфузии у пациентов с ДКАЛК, поскольку они могут снизить риск осложнений, связанных с гиперхлоремией и улучшить клинические результаты [39].

У пациентов с гипернатриемией или эунатриемией целесообразно вводить 0,45% NaCl со скоростью 4–14 мл/кг/час, а у пациентов с гипонатриемией предпочтительнее 0,9% NaCl с аналогичной скоростью [17]. Как только концентрация глюкозы в сыворотке крови снизится <13,9 ммоль/л, инфузионную терапию следует скорректировать так, чтобы она содержала растворы 5–10% глюкозы в дополнение к 0,9% NaCl для предотвращения гипогликемии и обеспечения возможности непрерывного введения инсулина до тех пор, пока присутствует кетонемия [33]. Терапия на основе бикарбоната натрия при лечении ДКАЛК строго противопоказана [21].

Коррекция гипокалиемии

ДКАЛК связан со значительным дефицитом электролитов в сыворотке крови, особенно K⁺ [21, 34, 37]. У пациентов с ДКАЛК, особенно на фоне сильной рвоты или приёма диуретиков, может наблюдаться выраженная гипокалиемия [17]. Добавление парентеральных форм K⁺ к 0,9% NaCl помогает быстро купировать алкалоз [21].

В течение 48 часов на фоне лечения ДКАЛК уровень K⁺ обычно снижается на 1–2 ммоль/л [33]. Показано, что низкий уровень K⁺ (<3,5 ммоль/л) выявляется при поступлении у 5–10% пациентов с ДКА [33]; однако точных данных по ДКАЛК нет. Пациентам с уровнем K⁺ в сыворотке крови менее 3,3 ммоль/л необходимо добавление 4% раствора калия хлорида, при этом начало инсулинотерапии следует отложить до тех пор, пока уровень K⁺ не превысит 3,3 ммоль/л, чтобы избежать таких осложнений гипокалиемии, как сердечные аритмии, гипотония дыхательной мускулатуры и асистолия [17, 33, 34, 36, 38].

Для большинства пациентов с ДКА достаточно 20–30 ммоль K⁺ на 1 литр инфузионных растворов для поддержания концентрации этого электролита в сыворотке крови в пределах референсных значений (4–5 ммоль/л) [17, 33, 34, 36], по-видимому, такой же тактики следует придерживаться и при гипокалиемии на фоне ДКАЛК. Восполнение дефицита K⁺ следует начинать со скоростью 10 ммоль/ч [33].

Введение K⁺ не требуется, если его концентрация в сыворотке крови составляет >5,2 ммоль/л, но его уровни следует постоянно контролировать, поскольку поступление K⁺ в клетки будет активировано за счёт увеличения ОЦК, разрешения алкалоза и инсулинотерапии, что, в свою очередь, приведёт к снижению концентрации K⁺ в сыворотке крови [34]. Для предотвращения гипокалиемии введение калия хлорида начинается после того, как уровень K⁺ в сыворотке снижается менее 5,3 ммоль/л у пациентов с адекватным выделением мочи (50 мл/ч), чтобы достичь цели поддержания его на уровне 4–5 ммоль/л [17, 34].

Коррекция гипергликемии

Инсулинотерапия является важнейшим компонентом лечения ДКАЛК, поскольку она снижает печёночный глюконеогенез и подавляет кетогенез [21, 36]. Инсулины короткого, ультракороткого и сверхбыстрого действия необходимо вводить посредством непрерывной внутривенной инфузии (как правило, через инфузомат) из-за его короткого периода полураспада [38]. Регулярная внутривенная инфузия инсулина имеет быстрое (15 мин.) начало действия и позволяет титровать введение препарата в соответствии с изменяющимися уровнями глюкозы [21]. Инсулин следует вводить только после того, как значение K^+ в сыворотке крови составит $>3,3$ ммоль/л [17].

Режимы введения инсулина при ДКАЛК совпадают с терапией ДКА. Инсулин обычно вводят внутривенно, начиная с болюса обычного инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг массы тела, а затем следует непрерывная инфузия обычного инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг/ч [17, 33, 34, 36, 38]. Рандомизированное клиническое исследование показало, что болюс не нужен, если пациентам вводят почасовую инфузию инсулина со скоростью 0,14 ЕД/кг/ч [36]. Скорость введения инсулина следует снизить до 0,05 ЕД/кг/ч, когда уровень глюкозы в плазме крови достигнет 11–14 ммоль/мл [17, 33, 36, 38].

Критерии разрешения ДКАЛК включают: уровень глюкозы в крови $<11,0$ ммоль/л и два из следующих критериев: уровень HCO_3^- в сыворотке крови $<18,0$ ммоль/л, венозный pH 7,37—7,44 или $AG \leq 12,0$ ммоль/л [36].

Заключение.

ДКАЛК – редкое ургентное состояние в практике неотложной эндокринологии, при котором на фоне кетоза развивается метаболический алкалоз. Отличительной чертой ДКАЛК является неукротимая рвота. Данное патологическое состояние легко диагностировать с помощью проведения тестов на электролиты, pH, HCO_3^- , глюкозу и кетоны. Для анестезиологов-реаниматологов, занимающихся лечением данного неотложного состояния, важно уметь рассчитывать AG и КД, а также иметь представление о полной клинической картине заболевания. Интенсивная терапия включает восстановление эугликемии и электролитного баланса, проведение инфузионной терапии и устранение провоцирующих факторов.

Сведения о вкладе автора.

Быков Ю.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (100%).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

- Jaramillo J., Joseph M., Aldubayan M. et al. New Test, Old Disease: A Case Series of Diabetic Ketoalkalosis. J Emerg Med. 2020. 58 (1). 9–16. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.10.002.
- Yigazu D.M., Lema M., Bekele F. et al. Diabetic ketoacidosis treatment outcomes and its associated factors among adult patients with diabetes mellitus admitted to public hospitals in Nekemte Town, Ethiopia: a cross-sectional study. Front Clin Diabetes Healthc. 2025. 5. 1446543. DOI: 10.3389/fcdhc.2024.1446543.
- Hossain J., Al-Mamun M., Islam R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. Health Sci Rep. 2024. 7 (3). 2004. DOI: 10.1002/hsr2.2004.
- Yang L., Xie D., Liu F. et al. Global and Regional Burden of Type 2 Diabetes Mellitus Attributable to Low Physical Activity From 1990 to 2021. J Diabetes. 2025. 17 (1). 70043. DOI: 10.1111/1753-0407.70043.
- Tomic D., Shaw J.E., Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus.

- Nat Rev Endocrinol. 2022. 18 (9). 525-539. DOI: 10.1038/s41574-022-00690-7.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077-2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
 7. Cao S., Cao S. Diabetic Ketoalkalosis: A Common Yet Easily Overlooked Alkalemic Variant of Diabetic Ketoacidosis Associated with Mixed Acid-Base Disorders. *J Emerg Med*. 2023. 64. 282–288. DOI: 10.1016/j.jemermed.2022.12.023.
 8. Randazzese S.F., La Rocca M., Bombaci B. et al. Severe Diabetic Ketoacidosis in Children with Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges in Care. *Children (Basel)*. 2025. 12 (1). 110. DOI: 10.3390/children12010110.
 9. Nanavati S., Kumar V., Melki G. et al. Diabetic ketoalkalosis: misnomer or undiagnosed variant of diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep*. 2018. 2018. bcr2018226092. DOI: 10.1136/bcr-2018-226092.
 10. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. (2). 85–95.
 11. Быков Ю.В., Обедин А.Н., Зинченко О.В. и др. Диабетический кетоацидоз в педиатрической практике: учеб. пособие. Ставрополь: Изд-во СтГМУ. 2023. 60.
 12. Dashora U., Patel D.C., Gregory R. et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations on the use of sodium–glucose cotransporter inhibitors with insulin for treatment of type 1 diabetes (Updated October 2020). *Diabet Med*. 2021. 38. 14458.
 13. Mehta A.E., Zimmerman R. Classic diabetic ketoacidosis and the euglycemic variant: Something old, something new. *Cleve Clin J Med*. 2025. 92 (1). 33–39. DOI: 10.3949/ccjm.92a.24075.
 14. Mookpaksacharoen O., Choksakunwong S., Lertwattanarak R. Comparison of clinical characteristics and treatment outcomes between initially diagnosed type 1 and type 2 diabetes mellitus patients presenting with diabetic ketoacidosis. *BMC Endocr Disord*. 2024. 24 (1). 114. DOI: 10.1186/s12902-024-01649-7.
 15. Быков Ю.В., Обедин А.Н., Фишер В.В. и др. Отёк головного мозга при диабетическом кетоацидозе у детей и подростков: патофизиологические механизмы и клинические проявления. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2024. 12 (4). 664–672. DOI: 10.23888/HMJ2024124664-672.
 16. Pandey D.G., Sharma S. Biochemistry, Anion Gap. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Bookshelf ID: NBK539757.
 17. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabch A.E. et al. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2021. Bookshelf ID: NBK279052.
 18. Yıldırımçakar D., Öcal M., Altıncık S.A. et al. Hyperchloremia and Prolonged Acidosis During Treatment for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2024. 40(12). 856-860. DOI: 10.1097/PEC.0000000000003280.
 19. Morikawa M.J., Ganesh P.R. Acid-Base Interpretation: A Practical Approach. *Am Fam Physician*. 2025. 111 (2). 148-155.
 20. Jung S.W., Park E.J., Kim J.S. et al. Renal tubular acidosis in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Electrolyte Blood Press*. 2017. 15. 17–22. DOI: 10.5049/EBP.2017.15.1.17.
 21. Ashinze P., Mafua N., Banerjee S. et al. Diabetic ketoalkalosis: the dark, torrid horse of diabetic emergencies. *Explor Med*. 2024. 5. 544–552 DOI: <https://doi.org/10.37349/emed.2024.00238>.
 22. Brill A., Chheda N., Strama D. et al. Diabetic Ketoalkalosis: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2024. 8 (2). 111–114. DOI: 10.5811/cpcem.1389.
 23. Hirooka N., Koga A., Fujii H. et al. Developing diabetic ketoalkalosis in a patient with Cushing disease. *Diabetes Manag*. 2017. 7 (4). 322–326.
 24. Wuttiputhanun T., Townamchai N., Eiam-Ong S. et al. Metabolic alkalosis masked presentation of diabetic ketoacidosis: A case report. *Clin Case Rep*. 2023. 11 (12). 8250. DOI: 10.1002/ccr3.8250.
 25. Messersmith A.L., Bayrakdar K., Killeen D. Case Of Diabetic Ketoacidosis Obscured By Metabolic Alkalosis In An Individual With End-stage Renal Disease. *Journal of the Endocrine Society*. 2024. 8 (1).

- 163.637. DOI: 1210/jendso/bvae163.637.
26. Novotny W.E., Fiordalisi I., Keel C.P. et al. The potential effect of metabolic alkalosis on insulin sensitivity in an adolescent with new-onset type 1 diabetes. *Clin Case Rep.* 2021. 9 (5). 03915. DOI: 10.1002/ccr3.3915.
 27. Kumar V., Nanavati S.M., Komal F. et al. Ketoalkalosis: Masked presentation of diabetic ketoacidosis with literature review. *J Endocrinol Metab.* 2018. 7. 194–196.
 28. Hillock M.F., Jarmon C., Metropulos A.E. et al. Diabetic ketoacidosis masked by both Euglycemia and a primary metabolic alkalosis. *Oxf Med Case Reports.* 2024. 2024 (7). 071. DOI: 10.1093/omcr/omae071.
 29. Pasquel F.J., Tsegka K., Wang H. et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020. 43. 349–357. DOI: 10.2337/dc19-1168.
 30. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022. 80(4). 536–551. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.12.016.
 31. Lu D, Song H, Liu IL et al. The Δ Anion Gap/ Δ Bicarbonate Ratio in Lactic Acidosis: Time for a New Baseline? *Kidney360.* 2024. 5 (9). 1251–1261. DOI: 10.34067/KID.0000000000000513.
 32. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M.J. et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021. 44 (9). 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113.
 33. Umpierrez G.E., Davis G.M., ElSayed N.A. et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia.* 2024. 67 (8). 1455-1479. DOI: 10.1007/s00125-024-06183-8.
 34. Eledrisi M.S., Elzouki A.N. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2020. 8 (3). 165–173. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_478_19.
 35. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19 (27). 155–77. DOI: 10.1111/pedi.12701.
 36. Lizzo J.M., Goyal A., Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2025. Bookshelf ID: NBK560723.
 37. Goguen J., Gilbert J. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes.* 2018. 42 (1). 109–114. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.013.
 38. Elendu C., David J.A., Udoyen A.O. et al. Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Ann Med Surg (Lond).* 2023. 85(6). 2802–2807. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000894.
 39. Messina N., Anderson Z., Saravis L. et al. Revisiting Diabetic Ketoacidosis (DKA) Fluid Management: Should Normal Saline Be Used? *Cureus.* 2025. 17 (1). 77739. DOI: 10.7759/cureus.77739.

References:

1. Jaramillo J., Joseph M., Aldubayan M. et al. New Test, Old Disease: A Case Series of Diabetic Ketoalkalosis. *J Emerg Med.* 2020. 58(1). 9-16. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.10.002.
2. Yigazu D.M., Lema M., Bekele F. et al. Diabetic ketoacidosis treatment outcomes and its associated factors among adult patients with diabetes mellitus admitted to public hospitals in Nekemte Town, Ethiopia: a cross-sectional study. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2025. 5. 1446543. DOI: 10.3389/fcdhc.2024.1446543.
3. Hossain J., Al-Mamun M., Islam R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep.* 2024. 7(3). 2004. DOI: 10.1002/hsr2.2004.
4. Yang L., Xie D., Liu F. et al. Global and Regional Burden of Type 2 Diabetes Mellitus Attributable to Low Physical Activity From 1990 to 2021. *J Diabetes.* 2025. 17(1). 70043. DOI: 10.1111/1753-0407.70043.
5. Tomic D., Shaw J.E., Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. 18(9). 525-539. DOI: 10.1038/s41574-022-00690-7.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million

- participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077-2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
7. Cao S., Cao S. Diabetic Ketoalkalosis: A Common Yet Easily Overlooked Alkalemic Variant of Diabetic Ketoacidosis Associated with Mixed Acid-Base Disorders. *J Emerg Med*. 2023. 64. 282–288. DOI: 10.1016/j.jemermed.2022.12.023
 8. Randazzese S.F., La Rocca M., Bombaci B. et al. Severe Diabetic Ketoacidosis in Children with Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges in Care. *Children (Basel)*. 2025. 12(1). 110. DOI: 10.3390/children12010110.
 9. Nanavati S., Kumar V., Melki G. et al. Diabetic ketoalkalosis: misnomer or undiagnosed variant of diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep*. 2018. 2018. bcr2018226092. DOI: 10.1136/bcr-2018-226092
 10. Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2021. (2). 85-95.
 11. Bykov Yu.V., Obidin A.N., Zinchenko O.V. et al. Diabetic ketoacidosis in pediatric practice: studies. stipend. Stavropol: Publishing house of SGMU. 2023. 60.
 12. Dashora U., Patel D.C., Gregory R. et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations on the use of sodium–glucose cotransporter inhibitors with insulin for treatment of type 1 diabetes (Updated October 2020). *Diabet Med*. 2021. 38. 14458.
 13. Mehta A.E., Zimmerman R. Classic diabetic ketoacidosis and the euglycemic variant: Something old, something new. *Cleve Clin J Med*. 2025. 92(1). 33-39. DOI: 10.3949/ccjm.92a.24075.
 14. Mookpaksacharoen O., Choksakunwong S., Lertwattanarak R. Comparison of clinical characteristics and treatment outcomes between initially diagnosed type 1 and type 2 diabetes mellitus patients presenting with diabetic ketoacidosis. *BMC Endocr Disord*. 2024. 24(1). 114. DOI: 10.1186/s12902-024-01649-7.
 15. Bykov Yu.V., Obidin A.N., Fischer V.V. et al. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children and adolescents: pathophysiological mechanisms and clinical manifestations. *The science of youth*. 2024. 12(4). 664-672.
 16. Pandey D.G., Sharma S. Biochemistry, Anion Gap. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Bookshelf ID: NBK539757
 17. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabch A.E. et al. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2021. Bookshelf ID: NBK279052
 18. Yıldırımçakar D., Öcal M., Altıncık S.A. et al. Hyperchloremia and Prolonged Acidosis During Treatment for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2024. 40(12). 856-860. DOI: 10.1097/PEC.0000000000003280.
 19. Morikawa M.J., Ganesh P.R. Acid-Base Interpretation: A Practical Approach. *Am Fam Physician*. 2025. 111(2). 148-155.
 20. Jung S.W., Park E.J., Kim J.S. et al. Renal tubular acidosis in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Electrolyte Blood Press*. 2017. 15. 17-22. DOI: 10.5049/EBP.2017.15.1.17
 21. Ashinze P., Mafua N., Banerjee S. et al. Diabetic ketoalkalosis: the dark, torrid horse of diabetic emergencies. *Explor Med*. 2024. 5. 544–552 DOI: <https://doi.org/10.37349/emed.2024.00238>
 22. Brill A., Chheda N., Strama D. et al. Diabetic Ketoalkalosis: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2024. 8(2). 111-114. DOI: 10.5811/cpcem.1389.
 23. Hirooka N., Koga A., Fujii H. et al. Developing diabetic ketoalkalosis in a patient with Cushing disease. *Diabetes Manag*. 2017. 7(4). 322–326.
 24. Wuttiputhanun T., Townamchai N., Eiam-Ong S. et al. Metabolic alkalosis masked presentation of diabetic ketoacidosis: A case report. *Clin Case Rep*. 2023. 11(12). 8250. DOI: 10.1002/ccr3.8250.
 25. Messersmith A.L., Bayrakdar K., Killeen D. Case Of Diabetic Ketoacidosis Obscured By Metabolic Alkalosis In An Individual With End-stage Renal Disease. *Journal of the Endocrine Society*. 2024. 8(1). 163.637. DOI: 1210/jendso/bvae163.637
 26. Novotny W.E., Fiordalisi I., Keel C.P. et al. The potential effect of metabolic alkalosis on insulin sensitivity in an adolescent with new-onset type 1 diabetes. *Clin Case Rep*. 2021. 9(5). 03915. DOI:

10.1002/ccr3.3915

27. Kumar V., Nanavati S.M., Komal F. et al. Ketoalkalosis: Masked presentation of diabetic ketoacidosis with literature review. *J Endocrinol Metab.* 2018. 7. 194–196.
28. Hillock M.F., Jarmon C., Metropulos A.E. et al. Diabetic ketoacidosis masked by both Euglycemia and a primary metabolic alkalosis. *Oxf Med Case Reports.* 2024. 2024(7). 071. DOI: 10.1093/omcr/omae071.
29. Pasquel F.J., Tsegka K., Wang H. et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020. 43. 349–357. DOI: 10.2337/dc19-1168
30. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022. 80(4). 536–551. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.12.016.
31. Lu D, Song H, Liu IL et al. The Δ Anion Gap/ Δ Bicarbonate Ratio in Lactic Acidosis: Time for a New Baseline? *Kidney360.* 2024. 5(9). 1251–1261. DOI: 10.34067/KID.0000000000000513
32. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M.J. et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021. 44(9). 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113
33. Umpierrez G.E., Davis G.M., ElSayed N.A. et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia.* 2024. 67(8). 1455-1479. DOI: 10.1007/s00125-024-06183-8.
34. Eledrisi M.S., Elzouki A.N. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2020. 8(3). 165–173. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_478_19
35. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19(27). 155–77. DOI: 10.1111/pedi.12701
36. Lizzo J.M., Goyal A., Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Bookshelf ID: NBK560723
37. Goguen J., Gilbert J. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes.* 2018. 42 (1). 109–114. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.013
38. Elendu C., David J.A., Udoyen A.O. et al. Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Ann Med Surg (Lond).* 2023. 85(6). 2802–2807. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000894
39. Messina N., Anderson Z., Saravis L. et al. Revisiting Diabetic Ketoacidosis (DKA) Fluid Management: Should Normal Saline Be Used? *Cureus.* 2025. 17(1). 77739. DOI: 10.7759/cureus.77739.

Информация об авторе:

1. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Author information:

1. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of Additional Professional Education, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

²Зайцев Д.Н., ¹Слободская И.В., ¹Василенко П.В.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

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

²ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения РФ, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме: представлен обзор литературы о распространенности и генетических причинах нарушений липидного обмена, проанализированы результаты основных исследований и регистров, посвященных изучению эпидемиологических особенностей дислипидемий.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, гиперхолестеринемия, полиморфизм генов.

²Zaitsev D.N., ¹Slobodskaya I.V., ¹Vasilenko P.V.

PREVALENCE AND GENETIC PREDICTORS OF LIPID METABOLISM DISORDERS

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

²Irkutsk State Medical University, 1 Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, Russia, 664003

Abstract: a review of the literature on the prevalence and genetic causes of lipid metabolism disorders is presented, the results of major studies and registries devoted to the study of the epidemiological features of dyslipidemia are analyzed.

Keywords: lipid metabolism disorders, hypercholesterolemia, gene polymorphism.

Сохраняющийся из года в год высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заставляет медицинскую общественность уделять пристальное внимание оценке распространенности факторов риска.

Дислипидемии занимают значительное место среди факторов риска и считаются важным аспектом патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения липидного обмена ассоциированы с развитием атеросклероза, что увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [1, 4]. Согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения занимала и продолжает занимать лидирующие позиции среди всех причин смертности населения в Российской Федерации. В 2022 году она составила 566,8 случаев на 100 тыс. населения, в 2023 году – 545,66 случаев на 100 тыс. населения [2].

Многочисленные исследования подтверждают, что высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови является одной из ключевых причин возникновения и усугубления прогрессирования атеросклероза [3, 6, 7, 8]. Проведенное в 52 странах крупное исследование INTERHEART показало, что решающее значение среди факторов риска первого в жизни инфаркта миокарда, принадлежит гиперхолестеринемии (ГХС) [9]. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, до 60% населения в Российской популяции имеют гиперхолестеринемию, при этом уровень общего холестерина (ОХС) составляет 5 ммоль/л и более или ХС ЛПНП более 3 ммоль/л [5, 27, 10]. Согласно результатам исследования EUROASPIRE III, в России у 65% больных ИБС была выявлена ГХС [11]. Кроме того, данные Института профилактической медицины РФ говорят о том, что уже 22% девушек и 24% юношей в возрасте 15–19 лет имеют повышенный уровень ОХС.

В исследовании Айсберг, включающем 18 849 пациентов, ГХС была выявлена в 84% случаев, частота тяжелой ГХС (>8 ммоль/л) составила 5,6% [12]. В исследовании АРГО, включающем 18 273 пациента, ГХС выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [13]. ГХС (ОХС > 6,2 ммоль/л) среди 1 642 пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА, выявлена в 44% случаях [14].

Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови также ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным ряда исследований [15, 16, 17, 18, 19], у пациентов сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленный высоким уровнем ТГ и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови, даже при достижении показателей целевого уровня ХС ЛПНП. Рост случаев гипертриглицеридемии (ГТГ) тесно связан с увеличением распространенности таких заболеваний как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа (СД). Исследование PROMETHEUS, включающее 357 072 индивидуумов за период с 2011 г. по 2013 г., показало, что у 29,2% представителей российской популяции имеется ГТГ, а доля смешанной дислипидемии (сочетание уровней ТГ >1,7 ммоль/л, ОХС >5,2 ммоль/л и ХС ЛПНП >3,4 ммоль/л) встречается в 19% случаев [20]. Также было отмечено, что распространенность ГТГ закономерно возрастает с возрастом: у женщин она достигает пика (34%) в возрастной категории 60–69 лет, а у мужчин – в 40–49 лет (43%). В исследовании в рамках популяционного скрининга проекта НАPIEE, включающем 9 360 человек с СД в сибирской популяции в возрасте 45–69 лет, была показана высокая распространенность ГТГ – 60,8% случаев [21].

Эти данные свидетельствуют, с одной стороны, о высокой распространенности ГХС среди населения, с другой – о низкой выявляемости и неудовлетворительном качестве лечения такой категории пациентов.

У большей части пациентов ГХС является результатом сочетанного действия генетических факторов и модифицируемых ФР. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это заболевание, характеризующееся значительным увеличением уровня ХС ЛПНП в крови, вследствие чего происходит ускоренное развитие и прогрессирование атеросклероза. СГХС является наиболее распространенным генетическим заболеванием в мире [22]. Различают гетерозиготную (геСГХС) и гомозиготную (гоСГХС) СГХС. Развитие данного заболевания обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов (ЛП). До 90% случаев СГХС связаны с мутациями в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR). На втором месте по частоте встречаемости (5–10% случаев СГХС) находятся мутации в гене аполипопротеина В (APOB). Третьим геном, мутации в котором могут вызывать СГХС, является ген пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Мутации в данном гене вызывают менее 5% случаев заболевания. Мутации в гене белка-адаптера рецепторов ЛПНП (LDRAP1), которые приводят к развитию аутосомно-рецессивной (гомозиготной) формы СГХС, встречаются очень редко [23, 24, 25, 26]. Согласно мета-анализу 2017 г., распространенность геСГХС в мире составляет 1 на 250 человек [26]. В исследовании ЭССЭ-РФ было установлено, что распространенность гетерозиготной СГХС равна 1 случаю на 108 человек [28]. Распространенность гомозиготной СГХС значительно ниже — от 1 случая на 300 тысяч до 1 миллиона человек [27]. Предполагается, что в Российской Федерации количество людей с гетерозиготной формой СГХС может достигать 1 миллиона, и около 140–150 человек имеют гомозиготную форму СГХС. Большинство из них на данный момент не диагностировано [29, 30]. В последние десятилетия в зарубежных странах достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении СГХС, в большинстве случаев благодаря ведению и анализу регистров пациентов с СГХС. Одним из ключевых результатов работы таких регистров стало создание диагностических критериев для постановки диагноза: критерии DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) в Нидерландах, в Англии критериев Саймона Брума, MEDPED в США. В 2013 г. российское Национальное общество атеросклероза (НОА) инициировало проведение исследования «Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: Российский регистр по семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС)» [30]. Всего в программу в период с декабря 2013 г. по декабрь 2016 г. включено 1 027 больных. Все пациенты имели первичную ГХС, у 38% имелся отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ИБС была верифицирована у 27% лиц. Диагноз геСГХС был выставлен у 220 (21%) пациентов, гоСГХС – у 6 (0,6%) [31]. В 2017 г. РоСГХС был преобразован в регистр РЕНЕССАНС – Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью

проводимой гиполипидемической терапии. Данный регистр был создан с целью не только максимального охвата больных с СГХС, но и пациентов, имеющих атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, и у которых оптимальная гиполипидемическая терапия не позволяет достичь целевых показателей ХС ЛПНП. На 2023 год в регистр РЕНЕССАНС внесены 2 288 пациентов с гетерозиготной СГХС, 17 пациентов с гомозиготной СГХС и свыше 500 пациентов, находящихся в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска [29, 32].

В настоящее время имеется достаточно информации о большом числе генов, участвующих в метаболизме липидов. Установлены гены-кандидаты ключевых ферментов метаболизма липидов: ген аполипопротеина Е (АроЕ), ген аполипопротеина С3 (АРОС3), ген АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (АВСА1), ген параоксоназы 1 (РОN1), ген скавенджер рецептора класса В 1-го типа (SCARB1), ген липопротеиновой липазы (LPL), ген белка предшественника сортилина (SORT1), ген эндотелиальной липазы (LIPG), ген рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом альфа (PPARA), ген триблбл-подобного протеина (TRIB1). К наиболее исследованным генам и их полиморфизмам относятся следующие: полиморфизм Ser447Ter (rs328) в гене LPL, полиморфизм C3238G (rs5128) в гене АРОС3, полиморфизм Leu28Pro (rs429358) в гене АРОЕ, полиморфизм Gln192Arg (rs662) в гене РОN1, полиморфизм G250A (rs1800588) в гене LIPC [33, 34, 35].

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) - ключевой фермент метаболизма липидов, который регулирует уровень ТГ, ЛПВП. На сегодняшний день выполнено множество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена LPL на уровень липидов в крови, и большинство достоверно показали их влияние на развитие дислипидемии. Снижение активности ЛПЛ приводит к увеличению уровня ТГ и снижению уровня ХС ЛПВП, что, как говорилось ранее, является остаточным фактором риска ССЗ. В гене LPL имеется полиморфный локус rs328, приводящий к замене нуклеотида цитозина на гуанин (Ser447Ter(C > G)). Носительство аллеля S447X ассоциировано со снижением уровня ТГ, ОХС и с повышением уровня ХС ЛПВП. По данным исследований [36, 37], вариант S447X связан с протективными свойствами относительно атерогенеза, ассоциируясь с низким сердечно-сосудистым риском. Однако в бразильском исследовании [38] с участием 343 пациентов выявлена ассоциация носительства S447X S с высокими уровнем ТГ. Исследования, проведенные в Иране [39] и Индии [40], также показали значимые ассоциации полиморфизмов гена LPL rs328 и rs285 с повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП. В нескольких исследованиях было изучено влияние полиморфизма гена LPL rs285 (PvuII) на развитие ИБС. В ходе работы не было установлено значимой ассоциации носительства данного полиморфизма с развитием ИБС, однако установлено, что носительство rs285 (PvuII) связано с изменением уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. В. Duman и соавт. [43], представили данные, что носительство rs285 (PvuII) сочетается с более высокими уровнями ОХС и ХС ЛПНП, а М. Bahrami и соавт. [42], показали влияние носительства полиморфизма только на уровень ТГ. В исследовании Framingham Offspring Study (FOS) оценивали эффект мутаций D9N и N291S в гене LPL. В ходе исследования было установлено, что полиморфизмы rs1801177 (D9N, Asp9Asn) и rs268 (N291S, Asn291Ser) связаны с более низким уровнем ХС ЛПВП и повышенным уровнем ТГ [44].

Необходимо отметить, что полиморфизмы генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛП и различных ферментов, участвующих в транспорте гиполипидемических препаратов, могут быть функционально вовлечены в патогенез ССЗ. Поэтому не вызывает сомнения необходимость изучения полиморфизма генов-кандидатов липидного обмена для улучшения сердечно-сосудистых исходов при лечении статинами. Среди наиболее многообещающих генов-кандидатов для фармакогеномного анализа терапии статинами выделяют ген HMGCR, кодирующий ГМГ-КоА редуктазу. ГМГ-КоА редуктаза (HMGCR) — это фермент, который участвует в биосинтезе холестерина и является основной мишенью для статинов. Вариантные аллели нуклеотида 12 (rs17244841) и нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR уменьшают активность этого фермента. Это, в свою очередь, влияет на способность статинов снижать уровень холестерина у некоторых пациентов. Исследования PRINCE [45] показало, что у людей, получающих терапию правастатином, с вариантом гена rs17244841 (Т-аллель на 12 нуклеотиде) снижение ОХС было на 22% меньше, а ХС ЛПНП на 19% меньше, по сравнению с людьми, имеющими обычный вариант гена (АА генотип). Аналогичные данные

получены для другого генетического варианта: носители вариантного G-аллеля на 29 нуклеотиде (rs17238540) показали на 22,3% меньшее снижение уровня ОХС и на 19% меньшее снижение уровня ХС ЛПНП, по сравнению с людьми с генотипом ТТ. Связь между носительством вариантного G-аллеля нуклеотида 29 (rs17238540) и вариантного T-аллеля нуклеотида 12 (rs17244841) гена HMGCR и их влиянием на гиполипидемический эффект статинов была изучена еще в нескольких исследованиях [47, 46]. Результаты показали, что носители этих вариантных аллелей имели меньшее снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП. Тем не менее, следует отметить, что в исследовании PROSPER у пациентов, получавших терапию правастатином, связь между полиморфизмом нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR и снижением уровня ХС ЛПНП не была выявлена [48].

На развитие атеросклероза также влияют этническая принадлежность, особенности питания и образ жизни. В исследовании, проведенном Д.П. Цыганковой и ее коллегами [49], были проанализированы различия в показателях липидного спектра между коренными и пришлыми жителями Горной Шории в два периода: с 1998 г. по 2002 г. и с 2012 г. по 2015 г. Результаты показали, что у некоренных жителей, особенно пожилых, на протяжении всего периода наблюдения показатели липидного профиля значительно отличались от показателей липидного профиля коренного населения. У них наблюдались более высокие уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, а также более низкий уровень ХС ЛПВП. В течение 15-летнего периода исследования у людей молодого и среднего возраста, как среди коренных жителей (шорцев), так и среди некоренного населения, зафиксированы наименее благоприятные изменения: увеличение средних значений ОХС и ХС ЛПНП, а также снижение уровня ХС ЛПВП. В исследовании липидного обмена, проведенном в г. Магадан [50], участвовали 110 юношей-студентов Северо-Восточного государственного университета в возрасте от 17 до 21 года. Участников разделили на четыре группы: первая группа состояла из мигрантов-европеоидов, прибывших из центральных районов страны и проживающих на Севере от 5 до 10 лет; вторая группа включала уроженцев Магаданской области первого поколения среди европеоидов; третья группа состояла из уроженцев второго поколения; четвертая группа состояла из студентов, представляющих аборигенное население региона (эвены, коряки). В ходе исследования было установлено, что уровень ОХС был статистически выше у мигрантов, в то время как у аборигенов он оказался наименьшим. У участников первого и второго поколения показатели ОХС находились на промежуточном уровне. У участников первой и третьей групп уровень ТГ в крови был значительно выше, чем у представителей второй и четвертой групп. При этом различий в концентрации ХС ЛПВП среди юношей всех четырех групп не обнаружено. Наименьшие уровни ХС ЛПНП были зафиксированы у аборигенных жителей, в то время как более высокие значения наблюдались у мигрантов. В исследовании Т.И. Рябовой и соавт. [51] сравнивались показатели липидного профиля у коренных народов Приамурья (нанайцев, ульчей и эвенов) с аналогичными показателями пришлого населения. Были изучены показатели липидного спектра у 297 эвенов, 792 ульчи и 1 274 нанайца. Результаты показали, что у всех групп коренных народов уровни липидного спектра более благоприятны, чем у пришлого населения.

Таким образом, анализ многочисленных исследований показал высокую распространенность ГХС в российской популяции. Необходимо отметить существенные различия ГХС в зависимости от региона проживания, основных социально-демографических показателей, а также половозрастную зависимость нарушений липидного профиля. Необходимы дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов нарушений липидного обмена и их влияние на развитие ССЗ. Также возникает потребность во всестороннем изучении полиморфизмов различных генов, связанных с развитием ГХС. Рекомендуется изучить распространенность и связь полиморфизмов генов с липидным обменом в различных этнических группах. Генотипирование по маркерам, предсказывающим фармакодинамическую эффективность статинов, может стать основой для персонализированной медицины. Это поможет установить причинно-следственные связи в развитии заболеваний, улучшить эффективность лечения и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения о вкладе авторов.

Слободская И.В. – 40% (идея и выстраивание концепции обзора, подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Зайцев ДН. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Василенко П.В. – 30% (подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.18. – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Кожокарь К.Г., Урванцева И.А. Совершенствование медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена (на примере работы липидного центра «Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут). Российский кардиологический журнал. 2017. 5. 97–103.
2. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. Москва. 2023. 179.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и соавт. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020. 2. 6–29.
4. Садыкова Д.И., Зиятдинов А.И., Сенек А.И. и соавт. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской Республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии. 2021. 1(42). 52–58.
5. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и соавт. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016. 19 (1). 15–23.
6. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023. 5.
7. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and highdensity lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. European Heart Journal. 2011. 32. 1345–1361.
8. Кардиоваскулярная профилактика 2017: российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018. 6. 7–122. DOI 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004. 364. P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и соавт. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. 22(8S):3791. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3791.
11. Kotseva K, Wood D., De Wood G. et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010. 17 (5). 530–540. DOI:10.1097 / HJR.0b013e32 83383f30.
12. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. и соавт. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ. диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 4. 5-18.

13. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и соавт. Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11 (3).
14. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и соавт. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. 14 (1). 53–62.
15. Muntner P., Lee F., Astor B.C. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011. 341(3). 173-80. DOI 10.1097/MAJ.0b013e3181f97e4a.
16. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C. et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements*. 2015. 19. 1–12. DOI 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
17. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *American Journal of Cardiology*. 1992. 70 (19). 3–9. DOI 10.1016/0002-9149(92)91083-G.
18. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357. 1301–1310. DOI 10.1056/NEJMoa064278.
19. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N. et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *American Journal of Cardiology*. 2010. 106 (6). 757–763. DOI 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
20. Карпов Ю.А. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS. *Кардиология*. 2016. 5 (7). 63–71.
21. Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Щербакова Л.В. Распространенность дислипидемий при сахарном диабете в возрасте 45–69 лет в г. Новосибирске. *Атеросклероз*. 2014. 10 (4). 26–31.
22. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011. 5 (3). 9–17. DOI 10.1016/j.jacl.2011.03.45.
23. Sharifi M., Futema M., Nair D., Humphries S.E. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports*. 2017. 19 (5). 24.
24. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Current Cardiology Reports*. 2008. 19. 362–368.
25. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. 7 (9). DOI 10.1136/bmjopen-2017-016461.
26. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и соавт. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019. 15 (1). 58–98.
27. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и соавт. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. 20 (5). 3007.
28. Meshkov A.N., Ershova A.I., Kiseleva A.V. et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal Personalized Medicine*. 2021. 11 (6). 464. DOI 10.3390/jpm11060464.
29. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. и соавт. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной

- эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019. 5.
30. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и соавт. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (PoСГХС). Атеросклероз и дислипидемии. 2014. 3.
 31. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и соавт. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 2.
 32. Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и соавт. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023. 1 (50). 5–18.
 33. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. BMC Medical Genetics. 2020. 21 (1). 146. DOI 10.1186/s12881-020-01082-2
 34. Zhang Z., Ou J., Cai P. et al. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018. 97 (26). DOI 10.1097.
 35. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., et al. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences. 2015. 36. 675-687. DOI 10.1016/j.tips.2015.07.001.
 36. Agirbasli M., Sumerkan M.C., Eren F., et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is inversely associated with severity of coronary artery disease. Heart Vessels. 2011. 26 (4). 457–63.
 37. DOI 10.1007/s00380-010-0077-1.
 38. He K., Zhu Z., Chen Y. Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms Are Associated with Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2021. 25 (6). 434–444. DOI 10.1089/gtmb.2021.0042.
 39. Gigeck Cde O., Chen E.S., Cendoroglo M.S. et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with myocardial infarction and lipid levels. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2007. 45 (5). 599–604. DOI 10.1515/CCLM.2007.
 40. Ahmadi Z., Senemar S., Radmanesh S.J. The association of lipoprotein lipase genes, HindIII and S447X polymorphisms with coronary artery disease in shiraz city. Cardiovascular and Thoracic Research. 2015. 7 (2). 63–67
 41. Аyyappa K.A., Shatwan I., Bodhini D. et al. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. Nutrition & Metabolism. 2017.14 (8).
 42. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1999. 15 (33/4). 1013–1020.
 43. Bahrami M, B. Hamzeh M., Mohammad M.J. et al. Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2015. 6 (4). 327–332
 44. Duman B.S., Turkoğlu C., Akpınar B. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in coronary artery disease. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2004. 128 (8). 869–874.
 45. Kastelein J.J., Ordovas J.M., Wittekoek M.E. et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women. Clinical Genetics. 1999. 56 (4). 297–305. DOI 10.1034/j.1399-0004.1999.560407.
 46. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., et al. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. Journal of the American Medical Association. 2001. 286 (1). 64–70. DOI 10.1001/jama.286.1.64.
 47. Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. Circulation. – 2008. 117. 1537–1544. DOI 10.1161/

CIRCULATIONAHA.107.708388.

48. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008. 18. 1021–1026. DOI 10.1097/FPC.0b013e3283106071.
49. Polisecki E., Muallem H., Maeda N. et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008. 200. 109–114. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004.
50. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю и соавт. Показатели липидного обмена у жителей Горной Шории: этнические особенности и влияние условий проживания. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. 1.
51. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Состояние липидного и углеводного обмена у студентов-аборигенов и европеоидов с различными сроками проживания на территории Магаданской области. *Экология человека*. 2015. 9. 44–49.
52. Рябова Т.И., Попова Т.В., Сиротин Б.З. Особенности липидного спектра сыворотки крови у коренного и пришлого населения Приамурья. *Клиническая лабораторная диагностика*. Москва. 2012. 2. 25–27.

References:

1. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A. Improving medical care for patients with lipid metabolism disorders (based on the work of the lipid center of the District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut). *Russian Journal of Cardiology*. 2017. 5. 97-103.
2. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Digest. Rosstat. Moscow. 2023. 179.
3. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC)/National Society for the Study of Atherosclerosis (NSSA) for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020. 2. 6-29.
4. Sadykova D.I., Ziatdinov A.I., Senek A.I. et al. Experience in organizing medical care for children with lipid metabolism disorders using the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021. 1(42). 52–58.
5. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive Medicine*. 2016. 19(1). 15-23.
6. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. *Russian journal of cardiology*. 2023. 5.
7. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and highdensity lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*. 2011. 32. 1345-1361.
8. Cardiovascular prevention 2017: Russian national recommendations. *Russian journal of cardiology*. 2018. 6. 7-122. DOI 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004. 364. P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A. et al. Dyslipidemias in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023. 22(8S):3791. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3791.
11. Kotseva K, Wood D., De Wood G. et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. 17 (5). 530-540. DOI:10.1097 / HJR.0b013e32 83383f30.

12. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A. et al. Prevalence of hypercholesterolemia and statin use in outpatient practice in the Russian Federation. The ICEBERG study - early diagnosis of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice to improve cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017. 4. 5-18.
13. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in outpatient practice (according to the ARGO study): part 1. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015. 11(3).
14. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Outpatient and polyclinic registry REKVAZA: data of prospective observation, risk assessment and outcomes in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015. 14(1). 53-62.
15. Muntner P., Lee F., Astor B.C. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011. 341(3). 173-80. DOI 10.1097/MAJ.0b013e3181f97e4a.
16. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C. et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements*. 2015. 19. 1-12. DOI 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
17. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *American Journal of Cardiology*. 1992. 70(19). 3-9. DOI 10.1016/0002-9149(92)91083-G.
18. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357. 1301-1310. DOI 10.1056/NEJMoa064278.
19. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N. et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *American Journal of Cardiology*. 2010. 106(6). 757-763. DOI 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
20. Karpov Yu.A. Prevalence of hypertriglyceridemia: new all-Russian data. PROMETHEUS study. *Cardiology*. 2016. 5(7). 63-71.
21. Mustafina S.V., Nikitin Yu.P., Simonova G.I., Shcherbakova L.V. Prevalence of dyslipidemia in diabetes mellitus at the age of 45–69 years in Novosibirsk. *Atherosclerosis*. 2014. 10(4). 26-31.
22. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011. 5(3). 9-17. DOI 10.1016/j.jacl.2011.03.45.
23. Sharifi M., Futema M., Nair D., et al. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports*. 2017. 19 (5). 24.
24. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Current Cardiology Reports*. 2008. 19. 362-368.
25. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. 7(9). DOI 10.1136/bmjopen-2017-016461.
26. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019. 15(1). 58-98.
27. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Study ESSE-RF (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021. 20(5). 3007.
28. Meshkov A.N., Ershova A.I., Kiseleva A.V. et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal Personalized Medicine*. 2021. 11(6). 464. DOI 10.3390/jpm11060464.
29. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. et al. Registry of patients with familial hypercholesterolemia

- and patients with very high cardiovascular risk with insufficient effectiveness of lipid-lowering therapy (RENAISSANCE). *Russian Journal of Cardiology*. 2019. 5.
30. Safarova M.S., Sergienko I.V., Ezhov M.V. et al. Russian research program for timely diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: rationale and design of the Russian registry of familial hypercholesterolemia (RoFH). *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2014. 3.
 31. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program for diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017. 2.
 32. Chubykina U.V., Ezhov M.V., Rozhkova T.A. et al. Five-year follow-up of patients with homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia in the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023. 1(50). 5–18
 33. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE — a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. *BMC Medical Genetics*. 2020. 21(1). 146. DOI 10.1186/s12881-020-01082-2
 34. Zhang Z., Ou J., Cai P. et al. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(26). DOI 10.1097.
 35. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., et al. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. 36. 675-687. DOI 10.1016/j.tips.2015.07.001.
 36. Agirbasli M., Sumerkan M.C., Eren F., et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is inversely associated with severity of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2011. 26(4). 457-63.
 37. DOI 10.1007/s00380-010-0077-1.
 38. He K., Zhu Z., Chen Y. Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms Are Associated with Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2021. 25(6). 434-444. DOI 10.1089/gtmb.2021.0042.
 39. Gigeck Cde O., Chen E.S., Cendoroglo M.S. et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with myocardial infarction and lipid levels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007. 45(5). 599-604. DOI 10.1515/CCLM.2007.
 40. Ahmadi Z., Senemar S., Radmanesh S.J. The association of lipoprotein lipase genes, HindIII and S447X polymorphisms with coronary artery disease in shiraz city. *Cardiovascular and Thoracic Research*. 2015. 7(2). 63-67
 41. Ayyappa K.A., Shatwan I., Bodhini D. et al. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutrition & Metabolism*. 2017.14(8).
 42. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999. 15(33/4). 1013-1020.
 43. Bahrami M, B. Hamzeh M., Mohammad M.J. et al. Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2015. 6(4). 327-332
 44. Duman B.S., Turkoğlu C., Akpınar B. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in coronary artery disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2004. 128(8). 869-874.
 45. Kastelein J.J., Ordovas J.M., Wittekoek M.E. et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women. *Clinical Genetics*. 1999. 56(4). 297-305. DOI 10.1034/j.1399-0004.1999.560407.
 46. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., et al. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Journal of the American Medical Association*. 2001. 286(1). 64-70. DOI 10.1001/jama.286.1.64.
 47. Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*. – 2008. 117. 1537-1544. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708388.
 48. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is

- associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. Pharmacogenet Genomics. 2008. 18. 1021-1026. DOI 10.1097/FPC.0b013e3283106071.
49. Polisecki E., Muallem H., Maeda N. et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. Atherosclerosis. 2008. 200. 109-114. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004.
50. Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. et al. Lipid metabolism indices in residents of Gornaya Shoria: ethnic characteristics and influence of living conditions. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017. 1.
51. Averianova I.V., Maksimov A.L. State of lipid and carbohydrate metabolism in aboriginal and Caucasian students with different periods of residence in the Magadan Region. Human ecology. 2015. 9. 44-49.
52. Ryabova T.I., Popova T.V., Sirotin B.Z. Features of the lipid spectrum of blood serum in the indigenous and immigrant population of the Amur region. Clinical laboratory diagnostics. 2012. 2. 25-27.

Информация об авторах:

1. **Зайцев Дмитрий Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий базовой кафедрой, e-mail: zaycevdn@mail.ru, SPIN-код: 9691-1926, AuthorID: 324250, ORCID ID: 0000-0002-2741-3783.
2. **Слободская Ирина Владимировна**, аспирант кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог. e-mail: iv_s93@mail.ru, SPIN-код: 5146-5219, AuthorID: 1177233, ORCID ID: 0000-0003-2515-9619.
3. **Василенко Павел Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, SPIN-код: 7605-7376, AuthorID: 1013777, ORCID ID: 0000-0002-7968-6417.

Author information:

1. **Zaitsev D.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Basic Department, e-mail: zaycevdn@mail.ru, SPIN-код: 9691-1926, AuthorID: 324250, ORCID ID: 0000-0002-2741-3783.
2. **Slobodskaya I.V.**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, cardiologist, e-mail: iv_s93@mail.ru, SPIN-код: 5146-5219, AuthorID: 1177233, ORCID ID: 0000-0003-2515-9619.
3. **Vasilenko P.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, SPIN-код: 7605-7376, AuthorID: 1013777, ORCID ID: 0000-0002-7968-6417.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

Логвиненко Д.П., Шатохин Ю.В., Нагорная Г.Ю., Дегтерева Е.В.

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ
РИТУКСИМАБОМ**

**ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29**

Аннотация.

Ритуксимаб – синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело, которое заняло свою нишу применения не только в отношении лимфопролиферативных заболеваний (неходжскинских лимфом и хронического лимфолейкоза), но и в отношении ряда других заболеваний. Однако при применении данного препарата возникает ряд осложнений, в том числе иммунных. Выявлена определенная закономерность развития иммунных осложнений в зависимости от этапа терапии. На протяжении терапии ритуксимабом часто регистрируются случаи транзиторного снижения В-лимфоцитов или уровня иммуноглобулинов, которые нивелируются через 6–12 месяцев после окончания лечения данным препаратом. Также описывается развитие длительной и стойкой нейтропении, развивающейся отсрочено по отношению к окончанию терапии. Выделяют факторы риска, ассоциирующиеся с иммунологическими осложнениями: мужской пол, европеоидная раса, возраст старше 50 лет, иммунокомпрометированные состояния (иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты). К наиболее эффективным методам профилактики относят: выявление тяжелых инфекционных осложнений в последние 6 месяцев наблюдения за пациентами, выявление критического снижения уровня иммуноглобулинов класса G (менее 4 г/л) и его коррекция методом иммунозаместительной терапии, определение содержания в периферической крови зрелых В-лимфоцитов и проведение профилактической санации очагов хронической инфекции.

Ключевые слова: ритуксимаб, иммунные осложнения, гипогаммаглобулинемия, неходжскинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, аутоиммунные заболевания, инфекционные осложнения

Logvinenko D.P., Shatokhin Yu.V., Nagornaya G.Yu., Degtereva E.V.

**PATTERNS OF DEVELOPMENT OF IMMUNE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH
LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES RECEIVING RITUXIMAB THERAPY**

Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan Sky., Rostov-on-Don, Russia, 344022

Rituximab is a synthetic (genetically engineered) chimeric monoclonal antibody that has occupied its niche of application not only in relation to lymphoproliferative diseases (non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia), but also in relation to a number of other diseases. However, when using this drug, a number of complications occur, including immune ones. A certain pattern of development of immune complications has been revealed depending on the stage of therapy. During rituximab therapy, cases of transient decrease in B-lymphocytes or immunoglobulin levels are often reported, which are leveled 6-12 months after the end of treatment with this drug. It also describes the development of prolonged and persistent neutropenia, which develops delayed in relation to the end of therapy. There are risk factors associated with immunological complications: male gender, Caucasian race, age over 50 years, immunocompromised conditions (immunosuppressive therapy, primary and secondary immunodeficiency). The most effective methods of prevention include: detection of severe infectious complications in the last 6 months of patient follow-up, detection of a critical decrease in the level of class G immunoglobulins (less than 4 g /l) and its correction by immunosuppression therapy; determination of the content of mature B lymphocytes in peripheral blood and preventive sanitation of foci of chronic infection.

Keywords: rituximab, immune complications, hypogammaglobulinemia, non-Hodgkin's lymphomas,

chronic lymphocytic leukemia, autoimmune diseases, infectious complications

Введение.

На сегодняшний день в первой линии циторедуктивной терапии при лечении зрелоклеточных В-форм лимфопролиферативных заболеваний используются моноклональные антитела к поверхностному антигену лимфоцитов – CD20. К ним относятся ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб. Указанная биологическая терапия позволила значительно повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными лимфомами [1].

Ритуксимаб – синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело к антигену CD20, который экспрессируется на клеточной мембране пре-В- и зрелых В-лимфоцитов, макрофагов и NK-киллеров, но отсутствует на стволовых клетках, менее зрелых предшественниках и плазматических клетках (Рис. 1), и применяется при лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза). В настоящее время спектр применения этого лекарственного препарата расширяется [1]. Ритуксимаб назначают в индивидуальном режиме в зависимости от разновидности заболевания, его стадии, опухолевой массы, развившихся осложнений. Длительность этой терапии может составлять от 1 года до трех лет. Осложнения от применения ритуксимаба можно разделить на ранние после первого введения, ранние на протяжении всей терапии, отдаленные после окончания лечения. Ранние включают в себя летальные исходы после первого введения препарата. Во время терапии могут развиваться осложнения со стороны иммунной системы и печени: существует вероятность реактивации вируса гепатита В.

Также встречаются иммунные осложнения лечения ритуксимабом, основное проявление которых – частые рецидивирующие инфекционные заболевания, как бактериальные, так и вирусные, грибковые [2].

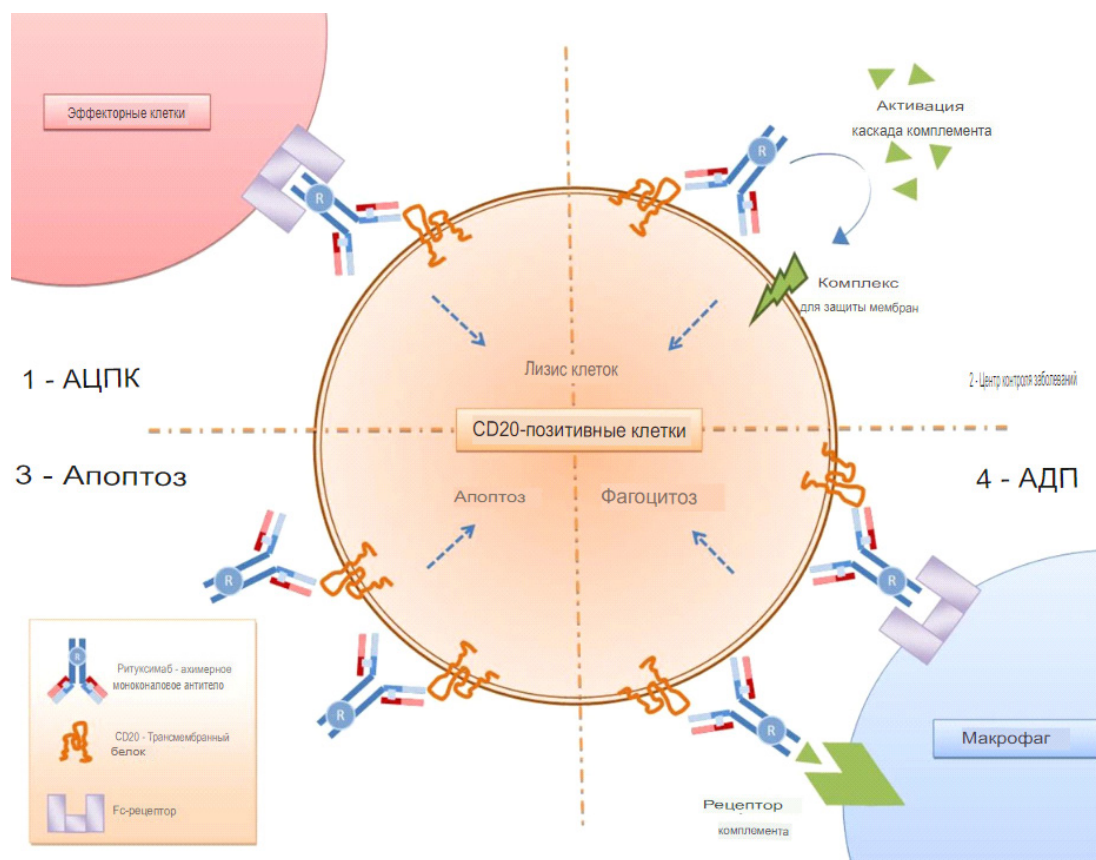


Рисунок 1. Механизм действия ритуксимаба [1]

Актуальность.

По разным источникам, частота встречаемости нейтропении при использовании ритуксимаба

колеблется от 3 до 27% [3]. Американские исследователи оценили ассоциацию между терапией ритуксимабом и риском развития гипогаммаглобулинемии. В когортное исследование вошли 8 633 пациента, получавшие ритуксимаб с 1997 г. по 2017 г. в одном из территориальных медицинских центров США (данные Partners HealthCare System). Анализ показал, что терапия ритуксимабом была ассоциирована с развитием гипогаммаглобулинемии. Отмечено повышение частоты серьезных инфекций на фоне лечения (с 17,2% до 21,7%; $P < 0,001$).

При этом в данных исследованиях у большей части пациентов не учитывался изначальный уровень иммуноглобулинов в крови до назначения препарата. Однако даже при регистрации начального уровня гамма-глобулинов отмечалось их снижение после введений препарата и закономерное повышение риска развития инфекционных осложнений ($P < 0,001$) [4].

По статистике, в первый год терапии этим моноклональным антителом развитие инфекционных осложнений было: 17,3 на 100 человеко-лет и 11,3 на 100 человеко-лет во второй год приема ритуксимаба, из них в 45% регистрировались тяжелые пневмонии и в 21% развивался сепсис [2].

Иммуноглобулины представляют собой гликопротеины, имеющие в своем составе центры специфического нековалентного связывания антигена, основанного на принципе комплементарности. Существуют растворимые формы иммуноглобулинов, которые называют антителами, и мембранные формы иммуноглобулинов, составляющие основу В-клеточных рецепторов на поверхности В-лимфоцитов. Иммуноглобулины содержатся в крови и в некоторых секреторных жидкостях и вырабатываются как ответ на контакт с антигенами, например, бактериями или вирусами [5, 6].

Иммуноглобулин класса G (IgG) играет ключевую роль в гуморальном иммунном ответе. Это основной иммуноглобулин, содержащийся в крови, а также в лимфатической, спинномозговой и брюшной жидкостях. Способность оставаться в организме в течение длительного времени делает его наиболее полезным антителом для пассивной иммунизации [6].

Главные функции IgG: усиление фагоцитоза в макрофагах и нейтрофилах; нейтрализация токсинов; инактивация вирусов; уничтожение бактерий [6].

Ряд исследователей, предполагает, что при использовании ритуксимаба может не только снижаться содержание иммуноглобулинов в крови, но и меняться их пространственная конфигурация и структура, что влечет за собой нарушения и со стороны клеточного звена иммунитета, прежде всего за счет нарушения процессов межклеточной кооперации. Исследование структуры и пространственной конфигурации иммуноглобулинов в каждом конкретном клиническом случае мало достижимо. Тем не менее, частота и тяжесть инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными лимфомами не всегда коррелирует с уровнем иммуноглобулинов в крови. Вероятно, это позволило выделить и другие клинические факторы риска развития инфекций (возраст, пол, стадия заболевания и т. д.) наряду с качественными дефектами иммуноглобулинов, которые практически невозможно выявлять в реальной клинической практике [2, 7].

Стоит упомянуть и об исследованиях, оценивающих системное влияние ритуксимаба на иммунную систему, проведенных в период пандемии вирусной инфекции, обусловленной вирусом COVID-19.

Специальные исследования, посвященные вопросу ассоциации COVID-19 и онкогематологических заболеваний, представлены малочисленными, преимущественно одноцентровыми сериями наблюдений [8–9]. В целом, результаты всех исследований согласуются между собой в отношении крайне неблагоприятного прогноза выживаемости у больных COVID-19 с сопутствующими лимфопролиферативными заболеваниями. Исследования, посвященные пациентам с лимфомами, представлены в работах I. Regalado-Artamendi и соавт. [10], S. Lamure и соавт. [11]. В исследование I. Regalado-Artamendi и соавт. были включены 177 пациентов с различными лимфомами: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ($n = 39$), фолликулярной лимфомой (ФЛ) ($n = 62$), другими агрессивными лимфомами ($n = 27$), другими индолентными лимфомами ($n = 30$) и лимфомой Ходжкина ($n = 19$) [10]. Половина больных (49,7%) были инфицированы SARS-CoV-2 в период проведения специфической терапии моноклональными антителами. Подавляющему числу пациентов (78,3%) назначалась циторедуктивная терапия с включением ритуксимаба. Летальность в общей когорте составила 34,5%. У 23,9% больных, переживших 6 недель от начала COVID-19, результаты

полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 оставались положительными. Исследователями было показано, что помимо известных факторов, ассоциированных с высоким риском смертности от COVID-19, таких как возраст и неблагоприятная коморбидность, низкий процент выживаемости пациентов был связан с активным статусом опухолевого заболевания: прогрессией или частичной ремиссией лимфомы. Активный лимфопролиферативный процесс как фактор неблагоприятного прогноза был отмечен также другими авторами, в частности F. Passamonti и соавт. и S. Lamure и соавт. [11,12]. Смертность больных от вирусной инфекции с прогрессирующим течением основного заболевания составила 59% [12]. Подобный результат закономерен, поскольку известно, что опухоли, в частности системы крови, сопровождаются системной иммуносупрессией, осложняющей течение любых сопутствующих инфекций.

Существуют достоверные теоретические и практические свидетельства неблагоприятного влияния моноклональных антител на исход COVID-19. Интервал между последним введением ритуксимаба и инфицированием SARS-CoV-2, вероятно, также оказывает влияние на исход COVID-19. J. Avouac и соавт. было показано, что у пациентов с более тяжелым течением инфекции этот период был значимо короче, чем у больных с благополучным разрешением COVID-19 [13].

Эти данные подтверждаются единичными наблюдениями других исследователей [14] и схожими сообщениями о пациентах с иными нозологиями [15].

Уже сегодня есть возможность обсудить предварительные результаты нескольких специальных исследований, посвященных неблагоприятному влиянию моноклональных антител на течение коронавирусной инфекции.

В исследовании S. Lamure и соавт. на довольно объемной когорте пациентов терапия ритуксимабом была определена как независимый фактор неблагоприятного прогноза наряду с такими известными предикторами тяжелого течения COVID-19, как возраст и сопутствующие соматические заболевания [11]. В работе С.А. Lopez и соавт. показано, что у пациентов с лимфомами, которым проводилось лечение моноклональными антителами, наблюдался самый высокий уровень летальности от COVID-19 (46%), превышающий все значения, ранее полученные другими исследователями [9]. Пациенты, в терапии которых были использованы моноклональные антитела, имеют высокий риск хронизации инфекционного процесса, что было доказано высоким процентом сохранения вирусной репликации у больных после 4–6 недель от начала заболевания COVID-19 [9, 10, 11]. Развитие новой коронавирусной инфекции у больных, перенесших лечение ритуксимабом, также имеет свои особенности. В работе M.S. Hoffmann и соавт. на примере 2 пациентов показано отсроченное появление клинической симптоматики COVID-19, в том числе рентгенологической, от момента его диагностики путем подтверждения положительным результатом теста ПЦР. Интервал латентного течения инфекции составил 21 и 37 дней [16].

Механизм действия вакцин основан на презентации антигена возбудителя заболевания иммунной системе организма хозяина и последующей активации специфического иммунитета. В каскаде иммунных реакций участвуют как В-лимфоциты, так и Т-лимфоциты.

Однако, в связи с большей доступностью лабораторных методов определения иммуноглобулинов, эффективность вакцинации в клинической практике на сегодняшний день оценивается преимущественно по появлению или увеличению количества специфических антител. Ранее было установлено, что введение вакцин против гриппа пациентам, которым проводилась терапия ритуксимабом, не сопровождается выработкой антител в защитном титре по причине В-клеточной деплеции, индуцированной моноклональными антителами [17, 18]. Недостаточная эффективность вакцинации сохраняется, по данным разных источников, в интервале от 6 мес. [17] до 10–12 мес. [18, 19] от момента введения последней дозы ритуксимаба, что указывает на угнетение гуморального иммунитета на протяжении этого времени.

В ряде работ исследовалась динамика содержания В-лимфоцитов у пациентов, получающих терапию ритуксимабом [20–21]. Восстановление количества В-клеток до уровня, предшествующего лечению, происходило в период от полугода до года [22–23], но у некоторых пациентов нормализация В-лимфопоэза может не произойти даже на протяжении нескольких лет после завершения лечения

[20]. Отдельные субпопуляции Влимфоцитов особенно чувствительны к воздействию моноклональных антител [18, 22], что зависит от интенсивности экспрессии CD 20 антигена. В-клетки памяти могут реализовывать ответ против известного антигена, в то время как первичная иммунизация не приводит к формированию специфического иммунитета после терапии моноклональными антителами [22].

На сегодняшний день доступны результаты исследований по вопросу вакцинации больных онкогематологического и ревматологического профиля, которым проводилась терапия моноклональными антителами. В целом, эффективность профилактики вакцинами сохраняется низкой на протяжении года после введения ритуксимаба [23–24], и вероятность сероконверсии не превышает 14 % [25]. Целесообразность вакцинации в этот период крайне сомнительна.

Однако, с учетом вероятности раннего восстановления функциональной активности В-лимфоцитов у отдельных больных, ряд авторов находят возможным проведение специфической профилактики COVID-19 через 6 мес. после завершения лечения моноклональными антителами [26]. Более ранняя вакцинация, через 3 мес. после последнего введения ритуксимаба, может рассматриваться при появлении в периферической крови достаточного количества CD19+клеток, доказанного результатами проточной цитометрии [27]. Терапия ритуксимабом может быть возобновлена через 4–6 нед. после завершения вакцинации [26].

Цель.

На основе изучения данных литературы представить теоретическое обоснование возможных механизмов и факторов риска развития инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию ритуксимабом, а также разработать алгоритм индивидуализации выявления рисков развития инфекционных осложнений и профилактического лечения для вышеуказанных больных.

Материалы и методы.

Был проведен поиск в российских и зарубежных базах данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка с поисковыми запросами «ритуксимаб и иммунологические осложнения», «ритуксимаб и гипогаммаглобулинемия», «ритуксимаб и показания к применению», «ритуксимаб и осложнения при применении», «ритуксимаб и клинические испытания». Предпочтение отдавалось статьям последних 5–7 лет высокой степени доказательности.

Результаты.

Основным проявлением иммунологических осложнений являются частые инфекционные заболевания или тяжелые инфекционные патологии, появление которых нельзя объяснить другими причинами, кроме приема ритуксимаба.

Особо уязвимыми являются группы больных с предшествующей иммуносупрессией. Так, для пациентов с неходжкинской лимфомой, особенно с химиотерапией или после трансплантации костного мозга, характерна гипогаммаглобулинемия в более 50% случаев в процессе лечения, а также после проведения курса терапии ритуксимабом [5]. Среднее время развития гипогаммаглобулинемии составило 18 месяцев, а среднее время до наступления гипогаммаглобулинемии максимальной тяжести составило 35 месяцев от начала лечения. Из всех пациентов (всего 8 012 человек), входящих в исследование, у 40% развивались тяжелые инфекционные осложнения в последующие 5 лет с момента начала терапии [5].

Варианты проявления иммунологических нарушений в зависимости от времени их возникновения относительно начала терапии ритуксимабом представлены на рисунке 2.

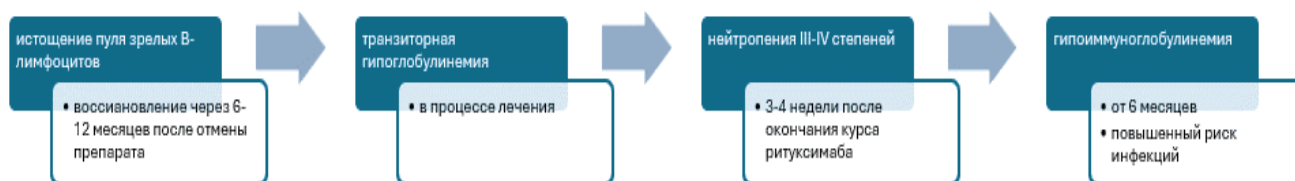


Рисунок 2. Закономерности развития иммунологических осложнений при приеме ритуксимаба

Как можно заметить из рисунка 2, во время лечения, особенно при наличии неблагоприятных предикторов, может развиваться дефицит иммуноглобулинов и зрелых В-лимфоцитов (вследствие недостаточного восполнения незрелыми формами). Дефицит иммуноглобулинов в литературе описан в нескольких вариантах: смешанный и изолированный, а именно IgG, IgM или IgA [29, 30]. Также эти варианты могут наблюдаться в отдаленном периоде от окончания курса терапии [28]. В среднесрочном периоде чаще встречается снижение уровня нейтрофилов [31, 32].

Обсуждение.

Выделяют ряд факторов, являющихся факторами риска и/или профилактики развития иммунологических осложнений при приеме ритуксимаба.

Неблагоприятные факторы.

Независимыми факторами снижения уровня иммуноглобулинов (уровень IgG < 7,51 г/л, уровень IgM < 0,46 г/л и / или уровень IgA < 0,82 г/л) в крови являются ряд обстоятельств.

К ним относится прием глюкокортикоидов, циклофосфида, меркаптопурина, пересадка костного мозга, трансплантация аутологичных стволовых клеток, возраст старше 50 лет или введение первой дозировки в более молодом возрасте, мужской пол, европеоидная раса, наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), тяжелые инфекционные осложнения за 6 месяцев до назначения терапии [33, 34]. Последнее связано с тем, что при тяжелом заболевании происходит истощение зрелых В-лимфоцитов, которые при назначении ритуксимаба не могут восстановиться до нормальных значений из-за патогенеза действия препарата и ингибирования пролиферации незрелых формы В-клеток [34]. Независимым параметром выявлена абсолютная лимфопения ($< 1,0 \times 10^9 / л$) и длительное применение ритуксимаба [35].

Профилактирующие факторы.

Персонализированный подход при подготовке пациента к терапии ритуксимабом включает выполнение нескольких условий [6].

Во-первых, выявление хронических заболеваний, так как их наличие повышает риск недостаточности иммунитета и развития инфекционных осложнений. Очаги хронической инфекции при снижении гуморального и клеточного иммунитета могут реактивироваться в более тяжелой форме [36].

Во-вторых, выявление гипогаммаглобулинемии в скрининговом иммунологическом анализе крови. По данным исследований, наличие сниженного уровня иммуноглобулинов до начала терапии ритуксимабом значительно повышает риски снижения до критических значений при приеме препаратов [5, 6].

Определенную роль играет предварительная вакцинация против основных групп возбудителей для выработки антител и менее зрелых предшественников В-клеток, в отношении которых ритуксимаб неэффективен из-за отсутствия на поверхности мембраны CD20 [37]. Данная мера позволит выработать иммунитет, необходимый для предотвращения развития инфекционных осложнений в период восстановления пула зрелых клеток после курса препарата.

При предварительном выявлении сниженных иммуноглобулинов, или при выявлении гипогаммаглобулинемии во время лечения, рекомендована заместительная терапия плазмы крови, обогащенной иммуноглобулинами [38].

При наличии очагов хронической инфекции – предварительная санация очагов и антибиотикотерапия для исключения эндогенной причины развития бактериальных заболеваний.

При ведении пациентов, принимающих ритуксимаб, рекомендуется регулярная оценка уровня В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови на протяжении терапии и 1–2 года после ее окончания для оценки рисков среднеотдаленных осложнений и их своевременной профилактики антибиотикотерапией или введением иммуноглобулинов [39].

К сожалению, на сегодняшний день полностью не уточнены механизмы влияния ритуксимаба на уровень иммуноглобулинов и нейтрофилов в периферической крови. Состояние иммунной системы пациентов и закономерности развития иммунологических осложнений и вторичных инфекций на фоне терапии ритуксимабом недостаточно изучены. Необходимо дальнейшее изучение

патогенетических механизмов данного препарата с целью предотвращения осложнений и более таргетного подбора групп, восприимчивых к действию препарата.

Заключение.

На основе литературных данных о механизмах и закономерностях развития иммунологических нарушений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию ритуксимабом, представляется возможным разработать схему выявления риска развития инфекционных осложнений и проведения профилактических мероприятий для данной категории больных. Соответствующий алгоритм представлен на схеме 1.



Факторы риска в баллах:

Факторы низкого риска	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Возраст старше 50 лет (1 балл)	Наличие хронических заболеваний (4 балла)	Иммуносупрессивная терапия (16 баллов)
Мужской пол (1 балл)	Наличие очагов хронической инфекции (4 балла)	Первичные и вторичные ИД (16 баллов)
Европеоидная раса (1 балл)	Аллогенная трансплантация костного мозга (4 балла)	Исходный уровень IgG менее 7 г/л - (16 баллов) Исходный уровень CD19+ и CD20+ лимфоцитов менее 90 клеток (7%) - (16 баллов)



Группа риска	Группа низкого риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска
Баллы	0-3	4-15	16 и выше

Группа низкого риска

Группа среднего риска

Группа высокого риска



Схема 1. Алгоритм профилактики развития инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, которым планируется проведение терапии ритуксимабом.

Первый этап – сбор анамнеза. В ходе опроса больного необходимо выявить наличие факторов и обстоятельств, которые могут способствовать развитию инфекционных осложнений (прием глюкокортикоидов, циклофосфамида, меркаптопурина и других цитостатиков, аллогенная трансплантация костного мозга, возраст старше 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты, тяжелые инфекционные осложнения за 6 месяцев до начала терапии). Кроме этого, необходимо выявить наличие хронических заболеваний, а также очагов хронической инфекции.

Также на данном этапе проводится скрининговое иммунологическое исследование крови с целью выявления гипогаммаглобулинемии, а также определения содержания в периферической крови зрелых В-лимфоцитов (CD19+, CD20+). Наличие сниженного уровня иммуноглобулинов (менее 7 г/л) до начала терапии ритуксимабом является фактором риска снижения уровня IgG до критических значений (менее 4 г/л).

На втором этапе проводится стратификация пациентов на группы риска, исходя из полученных данных анамнеза и результатов лабораторных исследований, проведенных на первом этапе. Пациентов разделяют на группу низкого риска, группу среднего риска и группу высокого риска развития инфекционных осложнений.

Далее, в зависимости от группы риска, в которую включен пациент, определяется дальнейшая схема работы с пациентом. Если пациент включен в группу среднего и высокого риска развития инфекционных осложнений, необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий:

1. При наличии очагов хронической инфекции – санация очагов и проведение антибиотикотерапии с целью профилактики развития эндогенных инфекций.
2. При наличии гипогаммаглобулинемии (уровень IgG менее 7 г/л) до начала терапии ритуксимабом, предварительно проводится заместительная терапия препаратами IgG.
3. Предварительная вакцинация против основных групп возбудителей с целью выработки иммунитета, необходимого для предотвращения развития инфекционных осложнений на период восстановления пула зрелых клеток после курса ритуксимаба.
4. Повторное регулярное иммунологическое исследование крови (проводится не ранее, чем через 3–4 недели после последней инфузии IgG).

Приведенные нами данные литературы, а также предложенный алгоритм профилактики инфекционных осложнений, свидетельствуют о достаточной многокомпонентности и сложности обследования больных. В связи с указанным, актуальным является поиск скринингового диагностического критерия, позволяющего выявлять значимые нарушения гуморального и клеточного иммунитета с целью объективизации выделения группы больных с крайне высоким риском инфекционных осложнений. Это поможет оптимизировать выбор базисной и сопроводительной терапии у данной категории больных и значимо повысить показатели общей выживаемости.

Сведения о вкладе авторов.

Логвиненко Д.П. – 60% (поиск научной литературы, систематизация и обработка информации, написание текста статьи).

Шатохин Ю.В. – 20% (исправление и доработка текста статьи, окончательное утверждение для публикации).

Нагорная Г.Ю. – 10% (поиск научной литературы).

Дегтерева Е.В. – 10% (доработка текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика;

3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Список литературы:

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. Русский медицинский журнал. 2007. 26.1958.
2. Sarah Stabler, Jonathan Giovannelli, David Launay, et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab. a retrospective cohort study. Clinical Infectious Diseases. 2020. ciaa127.
3. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. SeminHematol. 2010.47.180–86.

4. Marco H., Smith R.M., Jones R.B. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC*. 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-178>
5. Irie E., Shiota Y., Suzuki C., et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol*. 2010. 501-508. 10.1007/s12185.010.0528.6. PubMed PMID. 20217285.
6. Athni TS., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Jun.130 (6).699.712. Epub 2023 Jan 24. PMID. 36706910. PMCID. PMC10247428.
7. Barmettler S., Ong MS., Farmer JR., et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2.1(7).e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID. 30646343. PMCID. PMC6324375.
8. MartínMoro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol* 2020.190(1).e16.20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
9. Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti CD20 therapy in the setting of COVID 19 infection. *Blood* 2020.136.8.9. DOI: 10.1182/blood-2020143124.
10. Regalado Artamendi I., Jiménez Ubieto A., Hernández Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021.5(3). e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
11. Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID-19 among patients with lymphoma treated with Bcell depleting immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021.27(6).S09.2. DOI: 10.1158/15573265.COVID1921S0902.
12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020.7(10).e737.45. DOI: 10.1016/S23523026(20)302519.
13. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*2021.3(6).e419.26. DOI: 10.1016/S26659913(21)00059X.
14. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID19 in ANCAassociated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2021.60(7).3476.7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
15. Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д. Течение и исходы COVID19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генноинженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научнопрактическая ревматология* 2021.59 (1). 37. 46. DOI: 10.47360/1995448420213746.
16. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximabbased chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021. 21 (6). e548.50. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.009.
17. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007.66(10).1402.3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in nonHodgkin's lymphoma patients treated with rituximabcontaining regimens. *J. Immunol* 2011.186(10).6044.55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
19. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010.62(1).75.81. DOI: 10.1002/art.25033.
20. Devauchelle Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in

- patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011.29(1).6.12.
21. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. Bcell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005.106(3).795.802. DOI: 10.1182/blood2004083198.
 22. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009.11(4).R131. DOI: 10.1186/ar2798.
 23. Re D., Barrière J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA antiSARSCoV2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021.62(13).3308.10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
 24. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021.5(2).rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
 25. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021.62(12).2820.2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
 26. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID19 vaccine in the setting of antiCD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int. Rep.* 2021.6(5).1197.9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
 27. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARSCoV2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021.80(10).1355.6. DOI: 10.1136/annrheumdis2021220408.
 28. Tieu J., Smith RM., Gopaluni S., et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2021 May 12.12.671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503. PMID: 34054846; PMCID: PMC8149951.
 29. Москалец О.В. Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом. *Доктор.Пу.* 2022.21(6). 63.66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66
 30. Pecoraro A., Crescenzi L., Galdiero M.R. et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *ClinMol Allergy* 17. 9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0113-3>
 31. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Промежуточные результаты Российского регистра применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (препарат ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Русский медицинский журнал.* 2008.24.1596.
 32. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *SeminHematol.*2010.Apr.47(2)180-6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.009. PMID: 20350665. PMCID: PMC7304500.
 33. Grant C., Wilson WH., Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *CurrOpinHematol.*2011.Jan.18(1).49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf. PMID: 21102324.
 34. Wolach O., Bairey O., Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine(Baltimore).*2010.Sep.89(5).308.318.doi:10.1097/MD.0b013e328181f2caef. PMID: 20827108.
 35. Mears V., Jakubecz C., Seeco C., Woodson S., Serra A., Abboud H. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J.Neuroimmunol.*2023Apr.15.377.578066. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578066. Epub. 2023. Mar. 8. PMID: 36917920.
 36. Kridin K., Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *AutoimmunRev.* 2020 Mar.19(3).102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466. Epub. 2020. Jan 7. PMID: 31917267.
 37. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M., et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Children's Oncology Group. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med.* 2020. Jun 4.382(23).2207.2219. doi: 10.1056/NEJMoa1915315. PMID: 32492302. PMCID: PMC7720281.
 38. Andreescu M. Risk of Severe Infections Secondary to the Use of Targeted Therapies in Hematological Malignancies. *Cureus.* 2024. Jan 10.16(1).e52050. doi: 10.7759/cureus.52050. PMID:38344573. PMCID: PMC10857843.

39. Labrosse R., Barmettler S., Derfalvi B., et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. *J. Allergy Clin Immunol.* 2021. Aug. 148(2). 523-532.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.041. Epub. 2021. Apr 20. PMID: 33862010.

References:

1. Nasonov E.L. Prospects of using rituximab in human autoimmune diseases. *Russian Medical Journal.* 2007. 26.1958
2. Sarah Stabler, Jonathan Giovannelli, David Launay, et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab. a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases.* 2020. ciaa127.
3. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol.* 2010. 47.180–86
4. Marco H., Smith R.M., Jones R.B. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC.* 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-178>
5. Irie E., Shiota Y., Suzuki C., et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol.* 2010. 501-508. 10.1007/s12185-010-0528-6. PubMed PMID. 20217285
6. Athni TS., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jun. 130(6). 699-712. Epub 2023 Jan 24. PMID. 36706910. PMCID. PMC10247428.
7. Barmettler S., Ong MS., Farmer JR., et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2. 1(7). e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID. 30646343. PMCID. PMC6324375.
8. Martín Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol* 2020. 190(1). e16-20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
9. Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti CD20 therapy in the setting of COVID 19 infection. *Blood* 2020. 136.8.9. DOI: 10.1182/blood-2020143124.
10. Regalado Artamendi I., Jiménez Ubieta A., Hernández Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021. 5(3). e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
11. Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID19 among patients with lymphoma treated with Bcell depleting immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021. 27(6). S09.2. DOI: 10.1158/15573265.COVID1921S0902.
12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020. 7(10). e737-45. DOI: 10.1016/S23523026(20)302519.
13. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021. 3(6). e419-26. DOI: 10.1016/S26659913(21)00059X.
14. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2021. 60(7). 3476-7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
15. Beketova T.V., Babak V.V., Suprun M.D. Course and outcomes of COVID19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis treated with genetically engineered biological drugs (rituximab, mepolizumab): the results of the first 8 months of the pandemic. *Scientific and practical rheumatology* 2021. 59(1). 37-46. DOI: 10.47360/1995448420213746.
16. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximab-based chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021. 21(6). e548-50. DOI:

- 10.1016/j.clml.2021.02.009.
17. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007.66(10).1402.3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
 18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in nonHodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J. Immunol* 2011.186(10).6044.55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
 19. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010.62(1).75.81. DOI: 10.1002/art.25033.
 20. Devauchelle-Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011.29(1).6.12.
 21. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. Bcell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005.106(3).795.802. DOI: 10.1182/blood2004083198.
 22. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009.11(4).R131. DOI: 10.1186/ar2798.
 23. Re D., Barrière J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA antiSARSCoV2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021.62(13).3308.10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
 24. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021.5(2).rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
 25. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021.62(12).2820.2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
 26. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID19 vaccine in the setting of antiCD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int. Rep.* 2021.6(5).1197.9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
 27. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARSCoV2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021.80(10).1355.6. DOI: 10.1136/annrheumdis2021220408.
 28. Tieu J., Smith R.M., Gopaluni S., et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2021 May 12.12.671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503. PMID: 34054846; PMCID: PMC8149951.
 29. Moskalets O.V. Selective immunoglobulin A deficiency in the long-term period after rituximab therapy. 2022.21(6). 63.66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66
 30. Pecoraro A., Crescenzi L., Galdiero M.R. et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *ClinMol Allergy* 17. 9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0113-3>
 31. Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Nasonov E.L. Interim results of the Russian registry of monoclonal antibodies to B lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis. *Russian Medical Journal.* 2008.24.1596.
 32. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *SeminHematol.*2010.Apr.47(2)180-6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.009. PMID: 20350665. PMCID: PMC7304500.
 33. Grant C., Wilson WH., Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *CurrOpinHematol.*2011.Jan.18(1).49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf. PMID: 21102324
 34. Wolach O., Bairey O., Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).*2010.Sep.89(5).308.318. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f2caef. PMID: 20827108
 35. Mears V., Jakubecz C., Seeco C., et al. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J.Neuroimmunol.*2023Apr.15.377.578066. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578066. Epub. 2023. Mar. 8. PMID: 36917920.
 36. Kridin K., Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia.

AutoimmunRev. 2020 Mar.19(3).102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466. Epub. 2020. Jan 7. PMID: 31917267.

37. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M., et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Children's Oncology Group. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med. 2020. Jun 4.382(23).2207.2219. doi: 10.1056/NEJMoa1915315. PMID: 32492302. PMCID: PMC7720281
38. Andreescu M. Risk of Severe Infections Secondary to the Use of Targeted Therapies in Hematological Malignancies. Cureus. 2024. Jan 10.16(1).e52050. doi: 10.7759/cureus.52050. PMID:38344573. PMCID: PMC10857843.
39. Labrosse R., Barmettler S., Derfalvi B., et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. J. Allergy ClinImmunol.2021.Aug.148(2).523.532.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.041. Epub. 2021. Apr 20. PMID: 33862010.

Сведения об авторах:

1. **Логвиненко Дмитрий Петрович**, врач клинической лабораторной диагностики, аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, e-mail: d795149318@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0003-0856-6690.
2. **Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики. Заведующий отделением гематологии, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-2246-2858, SPIN-код: 1437-6354.
3. **Нагорная Галина Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики. Заведующая КДЛ, e-mail: g.nagornaya@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-2074-777X, SPIN-код: 6161-2858.
4. **Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, e-mail: degtereva_ev@rostgmu.ru, ORCID ID 0000-0002-3286-3930, SPIN-код: 8111-4170.

Author information:

1. **Logvinenko D.P.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics. Postgraduate student of the Department of Hematology and Transfusiology with a course in Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, e-mail: d795149318@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0003-0856-6690.
2. **Shatokhin Yu.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Head of the Hematology Department, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-2246-2858, SPIN-код: 1437-6354.
3. **Nagornaya G.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, e-mail: g.nagornaya@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-2074-777X, SPIN-код: 6161-2858.
4. **Degtereva E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, e-mail: degtereva_ev@rostgmu.ru, ORCID ID 0000-0002-3286-3930, SPIN-код: 8111-4170.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

^{1,2}Макогонов И.В., ^{1,3}Тарасов А.Н.**ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ У ДЕТЕЙ:
ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ**¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства
Здравоохранения РФ, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;²ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», РФ, 414011, Россия,
г. Астрахань, ул. Медиков, 6;³ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 3», РФ, 414018, Россия, г. Астрахань,
ул. Адмирала Нахимова, 135

Резюме. Консервативное лечение переломов костей предплечья у детей считается золотым стандартом. В статье проанализированы возможности ремоделирования переломов, сросшихся со смещением, определены возрастные рамки восстановления приемлемой анатомической формы костей предплечья. Отмечено, что наиболее неблагоприятными при консервативном лечении являются переломы дистального отдела лучевой кости. В обзоре рассмотрены возможные осложнения консервативного лечения переломов данной локализации и классифицированы факторы, приводящие к вторичному смещению костных отломков. Определение данных прогностических факторов позволяет выявить пациентов с наибольшим риском повторного смещения и скорректировать тактику лечения.

Ключевые слова: переломы костей предплечья, дети, подростки, консервативное лечение, гипсовая повязка

^{1,2}Makogonov I.V., ^{1,3}Tarasov A.N.**FOREARM BONE FRACTURES IN CHILDREN: UPDATED INFORMATION ON
CONSERVATIVE TREATMENT**¹Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, Russia, 414000;²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva,
6 Medikov St., Astrakhan, Russia, 414011;³City Polyclinic № 3, 135 Adm. Nakhimova St., Astrakhan, Russia, 414018

Abstract. Conservative treatment of forearm bone fractures in children is considered the gold standard. The article analyses the possibilities of remodeling fractures that have healed with displacement and determines the age limits for restoring an acceptable anatomical shape of the forearm bones. It is noted that fractures of the distal radius are the most unfavorable for conservative treatment. In the review possible complications of conservative treatment of fractures of this localization are considered and factors leading to secondary displacement of bone fragments are classified. Determination of these prognostic factors allows to identify patients with the highest risk of re-displacement and to adjust treatment tactics.

Keywords: forearm bone fractures, children, adolescents, conservative treatment, plaster cast

Консервативное лечение переломов костей предплечья у детей известно с глубокой древности и заключается при необходимости в закрытой репозиции и обязательной фиксации в гипсовой повязке, что считается золотым стандартом в лечении переломов предплечья у детей [1, 2, 3]. Данный метод у детей первых пяти лет жизни является как наиболее безопасным, так и достаточно успешным способом лечения. Это обусловлено большим регенераторным потенциалом и самопроизвольным ремоделированием костей в данном возрасте [4, 5, 6, 7]. С оперативным вмешательством чаще ассоциируется отсутствие приемлемого взаимоотношения костных фрагментов с помощью закрытой репозиции и фиксации в гипсовой повязке.

Цель исследования – анализ современных представлений о консервативном лечении переломов костей предплечья у детей и подростков.

Материал и методы.

Аналізу подлежала информация полных текстов публикаций клинических исследований и обзоров, представленная в открытом доступе за 10 лет. Критерии включения: публикации в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus); PubMed, проведен анализ оригинальных статей в научных журналах, входящих в РИНЦ согласно ключевым словам (переломы костей предплечья, дети, подростки, консервативное лечение, гипсовая повязка). Критерии исключения: публикации из разделов «клинический случай» с единичными наблюдениями.

Результаты.

Обычно переломы, пролеченные с помощью закрытой репозиции и гипсования, заживают без осложнений, с восстановлением нормальной функции конечности [7, 8, 9, 10]. Заживление переломов происходит достаточно быстро, причем в период роста у ребенка присутствует выраженная способность к спонтанной коррекции остаточных осевых деформаций. Тем не менее, полная реконструкция происходит не всегда, особенно это касается детей старше 8–10 летнего возраста.

Существуют разногласия относительно того, какая величина углового сгибания, смещения и вращения составляет приемлемую репозицию. Чем младше ребенок, тем выше его шансы на восстановление анатомической формы кости даже при выраженных деформациях. Пределы допустимых угловых деформаций в настоящее время основываются на немногочисленных ретроспективных исследованиях, отчетах о клинических случаях и экспертных мнениях [11, 12].

Способность к ремоделированию диафизарных переломов у детей хуже и менее предсказуема, чем при метафизарных переломах и повреждениях ростковой зоны. Исследования по ремоделированию переломов имеют большое значение для выбора тактики и метода лечения. Основываясь на данных, представленных в литературе как клинические исследования и секционные заключения, личном опыте и анализе собственных наблюдений, С.Т. Price (2010) представляет целесообразным консервативное лечение у пациентов в возрасте до 8 лет и угловым смещением костных отломков до 15°, если перелом находится в средней или дистальной трети, и до 10°, если перелом находится в проксимальной трети диафиза костей предплечья [13]. S.N. Crawford с соавт. (2012) продемонстрировали, что даже переломы дистального метадиафиза лучевой кости со смещением по длине и ширине у детей до 10 лет включительно имеют потенциал ремоделирования в течение одного года без репозиции [14].

Со временем деформации могут ремоделироваться и приводить к восстановлению правильной анатомической формы и нормальному функциональному результату без переживания психологического стресса от перенесенного хирургического вмешательства, не говоря уже о возможных анестезиологических и операционных рисках, которые не следует недооценивать. В частности, К.Т. Jeroense с соавт. (2015) определили, что скорость ремоделирования тем выше, чем больше угол смещения отломков [11].

В. Barvelink с соавт. (2019) провели перспективное одноцентровое когортное исследование, которое показало, что нерепонированные переломы костей предплечья с угловым смещением у детей имеют потенциал для ремоделирования со временем и показывают хороший рентгенологический и функциональный результат в отношении силы захвата и диапазона движений в течение года после травмы. Что касается функционального результата, дольше всего восстанавливаются пронация и сила захвата, которая находится в тесной корреляции со степенью «выравнивания» перелома [15]. Активная ротация предплечья восстанавливается также в течение первого года после перелома, после чего, независимо от ремоделирования, не стоит ожидать каких-либо значительных изменений. Минимальной суммарной ротацией предплечья для выполнения повседневных действий у детей и подростков считается 110° (50° супинация, 65° пронация), в отличие от взрослых (50–60° супинация и 40–50° пронация) [16].

Консервативное лечение переломов малотравматично, так как сохраняет условия для хорошей

вазуляризации в зоне перелома, обеспечивая нормальное течение репаративного процесса, в то время как повреждение целостности кожных покровов приводит к расстройству регионарного лимфо- и кровообращения. Однако техника закрытой ручной репозиции при повреждении обеих костей предплечья является сложной и поэтому не всегда удается достигнуть желаемой репозиции отломков костей, distraction при закрытой ручной репозиции не позволяет точно дозировать усилия, необходимые для устранения смещения.

Результат консервативного лечения переломов костей предплечья зависит от многих факторов. Это как обстоятельства травмы, так и состояние здоровья пострадавшего ребенка, как характер перелома, так и опыт врача-специалиста. По данным исследования B.S. Alrashedan с соавт. (2018), успешная закрытая репозиция была достигнута в 90,9% случаев переломов средней трети обеих костей предплечья, 78,3% случаев переломов дистальной трети обеих костей, 60% случаев переломов средней трети лучевой кости и 33,3% случаев переломов дистальной трети диафизарных переломов лучевой кости со статистически значимой разницей ($P = 0,02$) [17]. Данное наблюдение свидетельствует, что именно переломы дистального отдела лучевой кости являются неблагоприятными при исключительно консервативной тактике лечения и заслуживают пристального внимания.

В целом, ортопедические осложнения после закрытой репозиции представлены вторичным смещением костных отломков, ротационной контрактурой, замедленным срастанием переломов или их несрастанием. Кроме того, возможными осложнениями консервативного лечения могут быть остеопороз или потеря костной массы, гипотрофия мышц, ограничения функции за счет тугоподвижности в смежных суставах, которые в большей степени выражены у подростков [17, 18].

Также среди осложнений встречается образование пролежней в связи с неудовлетворительным качеством гипса и нарушением техники наложения гипсовой повязки [19]. Имеются сообщения, что сдавление мягких тканей в гипсовой повязке может составлять до 23% случаев, а жалобы на «туго наложенный гипс» являются наиболее распространенной причиной претензий, связанных с гипсованием, достигая 40% [20]. Тщательное и ответственное наложение гипсовой повязки и внимательное наблюдение за пациентами после гипсования являются обязательными для предотвращения таких катастрофических осложнений, как синдром сдавления и контрактура Фолькмана. Плохая техника наложения гипса является решающим фактором и для повторного смещения костных фрагментов, образованных после перелома.

Повторное смещение костных отломков является наиболее часто регистрируемым осложнением, которое может привести к неправильному сращению перелома, вызывая нарушение вращения предплечья. После репозиции перелома потеря коррекции чаще возникает после повреждения диафиза костей предплечья, по сравнению с другими локализациями переломов костей у детей, с частотой от 6 до 29%, что требует повторной репозиции [17, 21, 22, 23, 24].

L. Kong с соавт. (2020) предположили, что критерии консервативного лечения различаются в каждом исследовании, и, таким образом, популяции этих исследований неоднородны. Включение различных пациентов с различными факторами риска может привести к разнице в показателях повторного смещения [25]. Считается, что наиболее важным благоприятным прогностическим фактором при консервативном лечении переломов костей предплечья является идеальная анатомическая репозиция [26].

Потеря репозиции безусловно может быть связана с характером перелома. Так R. Wang с соавт. (2022) считают, что при переломах дистального отдела лучевой кости эта проблема часто возникает из-за ограниченной контактной поверхности перелома [27]. Однако для простых типов переломов основными факторами риска повторного смещения, по-видимому, являются модифицируемые факторы, а именно – неадекватная репозиция, плохое наложение гипса или качество используемого материала.

Факторы, приводящие к вторичному смещению костных отломков, можно условно классифицировать на три группы:

1. Факторы, связанные с переломом: степень исходного смещения отломков, величина угловой

деформации, локализация и характер перелома (поперечный, косой или винтообразный), расстояние от эпифиза, изолированный перелом одной кости или сопутствующий перелом обеих костей предплечья [28].

2. Факторы, связанные с хирургом-травматологом: адекватность первоначальной закрытой ручной репозиции, техника наложения гипсовой повязки, качество гипса [28, 29].

3. Факторы, связанные с пациентом: возраст, комплаентность, физическое состояние – гипотрофия мышц, неконтролируемое разрешение отека мягких тканей во время ношения гипса.

Первоначальное смещение является определяющим фактором, который может привести к повторному смещению. Переломы у детей старшего возраста имеют тенденцию к повторному смещению в большей степени, чем у детей младшего возраста, а у пациентов с повторным смещением больше, чем у тех, у кого были стабильные переломы. Факторы риска повторного смещения являются предметом споров и их трудно спрогнозировать и определить у каждого конкретного пациента [8], что возможно из-за многофакторности, и при анализе должны быть приняты во внимание все возможные компоненты.

Кроме того, неанатомическая репозиция при первой манипуляции, чрезмерное ладонное сгибание кисти, сопутствующий перелом локтевой кости на том же уровне, что и перелом лучевой кости, недостаточный опыт травматолога, качество гипса и характер анестезии считаются распространенными факторами риска потери репозиции при консервативном лечении. Среди основных обнаруженных детерминант – остаточное смещение после первоначальной репозиции и первоначальное полное смещение отломков лучевой кости. Сопутствующий перелом лучевой и локтевой костей многие специалисты считают одним из факторов риска [28]. Однако данный вопрос о том, связан ли сопутствующий перелом дистальной части локтевой кости с более высоким риском повторного смещения перелома дистального отдела лучевой кости, является спорным.

Определение прогностических факторов повторного смещения может помочь хирургам выявить пациентов с наибольшим риском повторного смещения и скорректировать свое наблюдение и последующую тактику. Причина повторного смещения после репозиции, вероятно, является многофакторной. Пациенты с сопутствующим переломом локтевой кости, начальным смещением $\geq 50\%$ и 3-точечным индексом $\geq 0,40$ имеют более высокий риск развития данного осложнения [25].

В общем, факторов, которые могут способствовать потере репозиции переломов костей предплечья у детей, много, и различные исследования, предпринятые для определения их роли, не смогли дать убедительных результатов [22, 30, 31].

Проведение рентгенологического контроля через неделю после травмы является общепринятым, что связано с утилизацией гематомы, разрешением травматического отека мягких тканей и возможным вторичным смещением костных отломков с потерей коррекции после закрытой репозиции перелома. Однако в половине случаев повторное смещение было выявлено позднее 1 недели от первоначального обследования, что может указывать на несоблюдение указаний лечащего врача. В то же время есть сообщения, что повторное смещение костных отломков обычно происходит в течение первых 14 дней [32]. Так, L. Kong с соавт. (2020) наблюдали повторное смещение после закрытой репозиции и иммобилизации гипсом в 25,2% случаев, причем 22 повторных смещения у 31 пациента произошли в течение 1 недели после лечения, 8 развились между 1 и 2 неделями, и только одно отмечено через 2 недели [25].

В современной литературе имеются многочисленные доказательства того, что консервативное лечение большинства переломов костей предплечья дает удовлетворительные долгосрочные косметические и функциональные результаты [2]. К примеру, В. Varvelink с соавт. (2020) продемонстрировали хорошие рентгенологические и функциональные результаты у детей с переломами костей предплечья, пролеченных в гипсовой повязке в среднем в течение 28 дней, при последующем наблюдении в течение одного года [15].

Гипсовая повязка выше локтя исторически используется для иммобилизации локтевого сустава, чтобы нейтрализовать действующие силы мышц, которые берут начало выше локтя, и предотвратить повторное смещение костных фрагментов [33]. При этом гипсовая повязка формируется с помощью

переднего и заднего давления, приложенного в проекции межкостной мембраны. Медиальное и латеральное формование над мышечками плечевой кости предотвращает соскальзывание гипсовой повязки. G.R. Webb с соавт. (2006) сообщили, что не было никакой разницы в результатах между короткими и длинными гипсовыми повязками после 8 месяцев наблюдения при переломах дистального отдела костей предплечья. Поскольку при наложении гипсовой повязки выше локтя у детей нарушается ряд повседневных действий, врачи должны стремиться иммобилизовать переломы дистального конца предплечья, когда это возможно, в гипсе без блокирования локтевого сустава [34], что подтверждает и ряд других публикаций [35, 36]. В свою очередь, хорошо сформированная короткая гипсовая повязка на руку может уменьшить супинацию и пронационное движение запястья, тем самым уменьшая возможность повторного смещения костных отломков при переломах дистального отдела костей предплечья [37].

Скованность в локтевом или кистевом суставах часто возникает после снятия гипса. Обычно это проходит само по себе через несколько недель, и лишь в редких случаях для восстановления подвижности требуется квалифицированная реабилитация. Поскольку кости остаются хрупкими после снятия гипса, пациенту необходимо рекомендовать ограничение нагрузок, избегать занятий спортом и физкультурой в течение 4–6 недель, чтобы предотвратить повторный перелом кости. В литературе не предлагается различий в протоколах реабилитации в зависимости от метода проведенного лечения.

Неопределенность прогнозирования стабильности перелома и потенциала ремоделирования при переломах предплечья затрудняет принятие взвешенного решения между консервативным и хирургическим лечением.

При неправильном сращении переломов диафиза обеих костей предплечья около 60% детей имеют ограничение движений, и риск нарушения функции увеличивается с возрастом из-за снижения потенциала ремоделирования. Это объясняет менее предсказуемые результаты у подростков старшего возраста, которым часто требуется более агрессивное лечение. По данным А.П. Скворцова с соавт. (2023), неудовлетворительные исходы при консервативном лечении нестабильных диафизарных переломов костей предплечья составляют более 40%, а длительность периода нетрудоспособности достигает 7–8 мес. [38].

Заключение.

Таким образом, следует отметить, что анализ данных, имеющихся в литературе, показывает, что консервативное лечение является весьма распространенным, безопасным и успешным вариантом лечения переломов предплечья у детей в возрасте до 10 лет.

Для детей старшего возраста адекватная начальная репозиция перелома преимущественно дистального метадиафиза лучевой кости имеет решающее значение при консервативной тактике лечения. При отсутствии правильной анатомической репозиции следует предпочесть хирургическую коррекцию перелома, поскольку возможная повторная операция по поводу неправильного сращения может иметь более высокий риск осложнений и не принести успеха из-за плохой пластичности. Пластичность зависит как от возраста ребенка, так и от места перелома: чем старше ребенок и чем проксимальнее располагается перелом, тем хуже пластичность, а следовательно и сомнительнее результат консервативного лечения.

Сведения о вкладе авторов.

Макогонов И.В. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Тарасов А.Н. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.8 – «Травматология и ортопедия».

Список литературы:

1. Виссарионов С.В., Большаков Г.А. Лечение детей с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости (обзор литературы). Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. 12 (2). 259–270. <https://doi.org/10.17816/PTORS626703>.
2. Mehlman C.T., Wall E.J. Diaphyseal radius and ulna fractures. In: Flynn J.M., Skaggs D.L., Waters P.M., eds. Rockwood & Wilkins' Fractures in Children. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. 413–472.
3. Grahm P., Sinikumpu J.-J., Nietosvaara Y. et al. Casting versus flexible intramedullary nailing in displaced forearm shaft fractures in children aged 7-12 years: a study protocol for a randomised controlled trial. BMJ open. 2021. 11 (8). e048248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048248>.
4. Немсадзе В.П., Шастин Н.П. Переломы костей предплечья у детей. Москва: Гео, 2009. 320.
5. Akar D., Köroğlu C., Erkus S., et al. Conservative follow-up of severely displaced distal radial metaphyseal fractures in children. Cureus. 2018. 10 (9). e3259. <https://doi.org/10.7759/cureus.3259>.
6. Ömeroğlu H. Basic principles of fracture treatment in children. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2018. 29 (1). 52-57. <https://doi.org/10.5606/ehc.2018.58165>.
7. Syurahbil A.H., Munajat I., Mohd E.F., et al. Displaced physeal and metaphyseal fractures of distal radius in children. Can wire fixation achieve better outcome at skeletal maturity than cast alone? Malaysian orthopaedic journal. 2020. 14 (2). 28–38. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2007.008>.
8. Seeley M.A., Fabricant P.D., Lawrence J.T.R. Teaching the basics: development and validation of a distal radius reduction and casting model. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2017. 475 (9). 2298–2305. <https://doi.org/10.1007/s11999-017-5336-3>.
9. Laaksonen T., Puhakka J., Kosola J. et al. Most surgeons still prefer to reduce overriding distal radius fractures in children. Acta Orthopaedica. 2021. 92(2). 235–239. <https://doi.org/10.1080/17453674.2020.1854502>.
10. Marson B.A., Ng J.W.G., Craxford S. et al. Treatment of completely displaced distal radial fractures with a straight plaster or manipulation under anaesthesia. The Journal of Bone & Joint Surgery. 2021. 103-B (5). 902–907. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B.BJJ-2020-1740.R1>.
11. Jeroense K.T.V., America T., Witbreuk M.M.E.H., van der Sluijs J.A. Malunion of distal radius fractures in children. Acta Orthopaedica. 2015. 86 (2). 233–237. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.981781>.
12. Van der Sluijs J.A., Bron J.L. Malunion of the distal radius in children: accurate prediction of the expected remodeling. Journal of Children's Orthopaedics. 2016. 10 (3). 235–240. <https://doi.org/10.1007/s11832-016-0741-9>.
13. Price C.T. Acceptable alignment of forearm fractures in children: Open reduction indications. Journal of pediatric orthopaedics. 2010. 30. S82–S84. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181bbf1b4>.
14. Crawford S.N., Lee L.S.K., Izuka B.H. Closed treatment of overriding distal radial fractures without reduction in children. The journal of bone and joint surgery (Am.). 2012. 94 (3). 246–252. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00163>.
15. Barvelink B., Ploegmakers J.J.W., Harsevoort A.G.J. et al. The evolution of hand function during remodelling in nonreduced angulated paediatric forearm fractures: a prospective cohort study. Journal of pediatric orthopaedics B. 2020. 29 (2). 172–178. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000700>.
16. Valone L.C., Waites C., Tartarilla A.B. et al. Functional elbow range of motion in children and adolescents. Journal of pediatric orthopaedics. 2020. 40 (6). 304–309. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001467>.
17. Alrashedan B.S., Jawadi A.H., Alsayegh S.O. et al. Outcome of diaphyseal pediatric forearm fractures following non-surgical treatment in a Level I Trauma Center. International journal of health sciences (Qassim). 2018. 12 (5). 60–65.

18. Pogorelić Z., Vodopić T., Jukić M., et al. Elastic stable intramedullary nailing for treatment of pediatric femoral fractures; a 15-year single centre experience. *Bulletin of Emergency And Trauma*. 2019. 7 (2). 169–175. <https://doi.org/10.29252/beat-070213>.
19. Halanski M., Nemeth B.A., Noonan K.J. Cast and splint immobilization, remodeling and special issues of Children's fractures. In: Flynn J.M., Skaggs D.L., Waters P.M., editors *Rockwood and Wilkins' Fractures in Children*. 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. 57–94.
20. A'Court J., Yassa R., Charalambous C.P. Litigation related to casting in orthopaedics-an analysis of claims against the National health service in England. *Injury*. 2017. 48. 1405–1407. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.037>.
21. Sinikumpu J-J, Serlo W. The shaft fractures of the radius and ulna in children: current concepts. *Journal of pediatric orthopaedics B*. 2015. 24 (3). 200–206. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000162>.
22. Asadollahi S., Ooi K.S., Hau R.C. Distal radial fractures in children: risk factors for redisplacement following closed reductions. *Journal of pediatric orthopaedics*. 2015. 35. 224–228. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000239>.
23. Alvachian Fernandes H.J., Saad E.A., dos Reis F.B. Osteosynthesis with intramedullary nails in children. *Revista brasileira de ortopedia (Sao Paulo)*. 2015. 44 (5). 380–385. [https://doi.org/10.1016/S2255-4971\(15\)30266-4](https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30266-4).
24. Ramoutar D.N., Shivji F.S., Rodrigues J.N., et al. The outcomes of displaced paediatric distal radius fractures treated with percutaneous Kirschner wire fixation: a review of 248 cases. *European journal of orthopaedic surgery and traumatology*. 2015. 25 (3). 471–476. <https://doi.org/10.1007/s00590-014-1553-6>.
25. Kong L., Lu J., Zhou Y., et al. Incidence and risk factors for redisplacement after closed reduction and instant rigid cast immobilization for paediatric distal radius fractures: a case control study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020. 15 (1). 140. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01672-z>.
26. Asadollahi S., Pourali M., Heidari K. Predictive factors for re-displacement in diaphyseal forearm fractures in children – role of radiographic indices. *Acta Orthopaedica*. 2017. 88 (1). 101–108. <https://doi.org/10.1080/17453674.2016.1255784>.
27. Wang R., Wu L., Wang Y. et al. Limited open reduction and transepiphyseal intramedullary Kirschner wire fixation for treatment of irreducible distal radius diaphyseal metaphyseal junction fracture in older children. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. 10. article 871044. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.871044>.
28. Jordan R.W., Westacott D., Srinivas K., et al. Predicting redisplacement after manipulation of paediatric distal radius fractures: the importance of cast moulding. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015. 25 (5). 841–845. <https://doi.org/10.1007/s00590-015-1627-0>.
29. Turgut A., Erkuş S., Koca A. et al. Analysis of the factors causing tight cast syndrome after closed reduction and casting of pediatric distal radius fractures. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2018. 52 (5). 329–333. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2018.07.001>.
30. Auer R.T., Mazzone P., Robinson L., et al. Childhood obesity increases the risk of failure in the treatment of distal forearm fractures. *Journal of pediatric orthopaedics*. 2016. 36 (8). e86–e88. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000649>.
31. Arora R., Mishra P., Aggarwal A.N., et al. Factors responsible for redisplacement of pediatric forearm fractures treated by closed reduction and cast: role of casting indices and three point index. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery*. 2018. 52 (5). 536–547. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_382_17.
32. Sengab A., Krijnen P., Schipper I.B. Displaced distal radius fractures in children, cast alone vs additional K-wire fixation: a meta-analysis. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2019. 45 (6). 1003–1011. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-1011-y>.
33. Handoll H.H., Elliott J., Iheozor-Ejiofor Z., et al. Interventions for treating wrist fractures in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2018. 12 (12). Cd012470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012470.pub2>.
34. Webb G.R., Galpin R.D., Armstrong D.G. Comparison of short and long arm plaster casts for displaced fractures in the distal third of the forearm in children. *The journal of bone and joint surgery (Am.)*. 2006.

88 (1). 9–17. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00131>.

35. Bohm E.R., Bubbar V., Hing K.Y., et al. Above and below-the-elbow plaster casts for distal forearm fractures in children. A randomized controlled trial. *The journal of bone and joint surgery (Am.)*. 2006. 88 (1). 1–8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00320>.
36. Paneru S.R., Rijal R., Shrestha B.P. et al. Randomized controlled trial comparing above- and below-elbow plaster casts for distal forearm fractures in children. *Journal of children's orthopaedics*. 2010. 4 (3). 233–237. <https://doi.org/10.1007/s11832-010-0250-1>.
37. Caruso G., Caldari E., Sturla F.D. et al. Management of pediatric forearm fractures: what is the best therapeutic choice? A narrative review of the literature. *Musculoskeletal Surgery*. 2021. 105 (3). 225–234. <https://doi.org/10.1007/s12306-020-00684-6>.
38. Скворцов А.П., Хабибьянов Р.Я., Малеев М.В. Биомеханические аспекты лечения нестабильных переломов костей предплечья у детей. *Annali d'Italia*. 2023. 43. 46-53. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7969690>.

References:

1. Vissarionov S.V., Bol'shakov G.A. Lecheniye detey s perelomami distal'nogo metaepifiza luchevoy kosti (obzor literatury). *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2024; 12, 2: 259-270. <https://doi.org/10.17816/PTORS626703>. in Russian.
2. Mehlman C.T., Wall E.J. Diaphyseal radius and ulna fractures. In: Flynn J.M., Skaggs D.L., Waters P.M., eds. *Rockwood & Wilkins' Fractures in Children*. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015: 413–472.
3. Grahn P., Sinikumpu J., Nietosvaara Y. et al. Casting versus flexible intramedullary nailing in displaced forearm shaft fractures in children aged 7–12 years: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021;11:e048248. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048248.
4. Nemsadze V.P., Shastin N.P. Perelomy kostey predplech'ya u detey. *Moskva: Geo*, 2009: 320. in Russian.
5. Akar D., Koroğlu C., Erkus S. , et al. Conservative Follow-up of Severely Displaced Distal Radial Metaphyseal Fractures in Children. *Cureus* 2018 Sep 05;10(9): e3259. doi:10.7759/cureus.3259.
6. Ömeroğlu H. Basic principles of fracture treatment in children. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2018 Apr;29(1):52-7. doi: 10.5606/ehc.2018.58165.
7. Syurahbil A.H., Munajat I., Mohd E.F., et al. Displaced Physeal and Metaphyseal Fractures of Distal Radius in Children. Can Wire Fixation Achieve Better Outcome at Skeletal Maturity than Cast Alone? *Malays Orthop J*. 2020 Jul;14(2):28-38. doi: 10.5704/MOJ.2007.008.
8. Seeley M.A., Fabricant P.D., Lawrence J.T.R. Teaching the Basics: Development and Validation of a Distal Radius Reduction and Casting Model. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Sep;475(9):2298-2305. doi: 10.1007/s11999-017-5336-3.
9. Laaksonen T., Puhakka J., Kosola J. et al. Most surgeons still prefer to reduce overriding distal radius fractures in children. *Acta Orthop*. 2021 Apr;92(2):235-239. doi: 10.1080/17453674.2020.1854502.
10. Marson B.A., Ng J.W.G., Craxford S. et al. Treatment of completely displaced distal radial fractures with a straight plaster or manipulation under anaesthesia. *Bone Joint J*. 2021 May;103-B(5):902-907. doi: 10.1302/0301-620X.103B.BJJ-2020-1740.R1.
11. Jeroense K.T., America T., Witbreuk M.M., et al. Malunion of distal radius fractures in children. *Acta Orthop*. 2015 Apr;86(2):233-7. doi: 10.3109/17453674.2014.981781.
12. van der Sluijs J.A., Bron J.L. Malunion of the distal radius in children: accurate prediction of the expected remodeling. *J Child Orthop*. 2016 Jun;10(3):235-40. doi: 10.1007/s11832-016-0741-9.
13. Price C.T. Acceptable alignment of forearm fractures in children: Open reduction indications. *J Pediatr Orthop*. 2010; 30: S82–S84. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181bbf1b4>.
14. Crawford S.N., Lee L.S., Izuka B.H. Closed treatment of overriding distal radial fractures without reduction in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Feb 1;94(3):246-52. doi: 10.2106/JBJS.K.00163.
15. Barvelink B., Ploegmakers J.J.W., Harsevoort A.G.J. et al. The evolution of hand function during remodelling in nonreduced angulated paediatric forearm fractures: a prospective cohort study. *J Pediatr*

- Orthop B. 2020 Mar;29(2):172-178. doi: 10.1097/BPB.0000000000000700.
16. Valone L.C., Waites C., Tartarilla A.B. et al. Functional Elbow Range of Motion in Children and Adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2020 Jul;40(6):304-309. doi: 10.1097/BPO.0000000000001467.
 17. Alrashedan B.S., Jawadi A.H., Alsayegh S.O. et al. Outcome of diaphyseal pediatric forearm fractures following non-surgical treatment in a Level I Trauma Center. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018 Sep-Oct;12(5):60-65.
 18. Pogorelić Z., Vodopić T., Jukić M., et al. Elastic Stable Intramedullary Nailing for Treatment of Pediatric Femoral Fractures; A 15-Year Single Centre Experience. *Bull Emerg Trauma*. 2019 Apr;7(2):169-175. doi: 10.29252/beat-070213.
 19. Halanski M., Nemeth B.A., Noonan K.J. Cast and splint immobilization, remodeling and special issues of Children's fractures. In: Flynn J.M., Skaggs D.L., Waters P.M., editors *Rockwood and Wilkins' Fractures in Children*. 8 th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015: 57–94.
 20. A'Court J., Yassa R., Charalambous C.P. Litigation related to casting in Orthopaedics-An analysis of claims against the National Health Service in England. *Injury*. 2017 Jul;48(7):1405-1407. doi: 10.1016/j.injury.2017.04.037.
 21. Sinikumpu J.J., Serlo W. The shaft fractures of the radius and ulna in children: current concepts. *J Pediatr Orthop B*. 2015 May;24(3):200-6. doi: 10.1097/BPB.0000000000000162.
 22. Asadollahi S., Ooi K.S., Hau R.C. Distal radial fractures in children: risk factors for redisplacement following closed reduction. *J Pediatr Orthop*. 2015 Apr-May;35(3):224-8. doi: 10.1097/BPO.0000000000000239.
 23. Alvachian Fernandes H.J., Saad E.A., Reis F.B. Osteosynthesis with intramedullary nails in children. *Rev Bras Ortop*. 2015 Dec 8;44(5):380-5. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30266-4.
 24. Ramoutar D.N., Shivji F.S., Rodrigues J.N., Hunter J.B. The outcomes of displaced paediatric distal radius fractures treated with percutaneous Kirschner wire fixation: a review of 248 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Apr;25(3):471-6. doi: 10.1007/s00590-014-1553-6.
 25. Kong L., Lu J., Zhou Y., et al. Incidence and risk factors for redisplacement after closed reduction and instant rigid cast immobilization for paediatric distal radius fractures: a case control study. *J Orthop Surg Res*. 2020 Apr 9;15(1):140. doi: 10.1186/s13018-020-01672-z.
 26. Asadollahi S., Pourali M., Heidari K. Predictive factors for re-displacement in diaphyseal forearm fractures in children-role of radiographic indices. *Acta Orthop*. 2017 Feb;88(1):101-108. doi: 10.1080/17453674.2016.1255784.
 27. Wang R., Wu L., Wang Y. et al. Limited Open Reduction and Transepiphyseal Intramedullary Kirschner Wire Fixation for Treatment of Irreducible Distal Radius Diaphyseal Metaphyseal Junction Fracture in Older Children. *Front Pediatr*. 2022 Apr 13;10:871044. doi: 10.3389/fped.2022.871044.
 28. Jordan R.W., Westacott D., Srinivas K., et al. Predicting redisplacement after manipulation of paediatric distal radius fractures: the importance of cast moulding. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Jul;25(5):841-5. doi: 10.1007/s00590-015-1627-0.
 29. Turgut A., Erkuş S., Koca A. et al. Analysis of the factors causing tight cast syndrome after closed reduction and casting of pediatric distal radius fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018 Sep;52(5):329-333. doi: 10.1016/j.aott.2018.07.001.
 30. Auer R.T., Mazzone P., Robinson L., et al. Childhood Obesity Increases the Risk of Failure in the Treatment of Distal Forearm Fractures. *J Pediatr Orthop*. 2016 Dec;36(8):e86-e88. doi: 10.1097/BPO.0000000000000649.
 31. Arora R., Mishra P., Aggarwal A.N., et al. Factors Responsible for Redisplacement of Pediatric Forearm Fractures Treated by Closed Reduction and Cast: Role of casting indices and three point index. *Indian J Orthop*. 2018 Sep-Oct;52(5):536-547. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_382_17.
 32. Sengab A., Krijnen P., Schipper I.B.. Displaced distal radius fractures in children, cast alone vs additional K-wire fixation: a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Dec;45(6):1003-1011. doi: 10.1007/s00068-018-1011-y.
 33. Handoll H.H., Elliott .J, Iheozor-Ejiofor Z., et al. Interventions for treating wrist fractures in children.

Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 19;12(12):CD012470. doi: 10.1002/14651858.CD012470.pub2.

34. Webb G.R., Galpin R.D., Armstrong D.G. Comparison of short and long arm plaster casts for displaced fractures in the distal third of the forearm in children. J Bone Joint Surg Am. 2006 Jan;88(1):9-17. doi: 10.2106/JBJS.E.00131.
35. Bohm E.R., Bubbar V., Yong Hing K., et al. Above and below-the-elbow plaster casts for distal forearm fractures in children. A randomized controlled trial. J Bone Joint Surg Am. 2006 Jan;88(1):1-8. doi: 10.2106/JBJS.E.00320.
36. Paneru S.R., Rijal R., Shrestha B.P. et al. Randomized controlled trial comparing above- and below-elbow plaster casts for distal forearm fractures in children. J Child Orthop. 2010 Jun;4(3):233-7. doi: 10.1007/s11832-010-0250-1.
37. Caruso G., Caldari E., Sturla F.D. et al. Management of pediatric forearm fractures: what is the best therapeutic choice? A narrative review of the literature. Musculoskelet Surg. 2021 Dec;105(3):225-234. doi: 10.1007/s12306-020-00684-6.
38. Skvortsov A.P., Khabib'yanov R.Y., Maleyev M.V. Biomekhanicheskiye aspekty lecheniya nestabil'nykh perelomov kostey predplech'ya u detey. Annali d'Italia. 2023; 43: 46-53. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7969690>. in Russian.

Информация об авторах:

1. **Макогонов Игорь Владимирович**, врач травматолог-ортопед, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: [Bearproh@mail.ru](mailto: Bearproh@mail.ru).
2. **Тарасов Алексей Николаевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, врач детский травматолог-ортопед, e-mail: [tarasov_an@mail.ru](mailto: tarasov_an@mail.ru), SPIN-код: 3525-0374, AuthorID: 238605.

Author information:

1. **Makogonov I.V.**, Traumatologist-orthopedist, Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: [Bearproh@mail.ru](mailto: Bearproh@mail.ru).
2. **Tarasov A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, children's traumatologist-orthopedist, e-mail: [tarasov_an@mail.ru](mailto: tarasov_an@mail.ru), SPIN-code: 3525-0374, AuthorID: 238605.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

Шишигин Д.В., Николаева Т.Я., Таппахов А.А.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ НА ЭТИОЛОГИЮ, ГЕНЕТИКУ И ПАТОГЕНЕЗ**ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, 58**

Резюме. Инвалидность после инсульта обусловлена не только двигательной, речевой и другой очаговой неврологической симптоматикой, но и нервно-психическими нарушениями. Хотя стойкая утрата трудоспособности часто связана с выраженными когнитивными нарушениями, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) также являются распространенным и значимым последствием инсульта. ТДР могут возникать в различные периоды после ОНМК и негативно влияют на реабилитацию, лечение сопутствующих заболеваний и прогноз. Постинсультная депрессия (ПД) затрудняет эффективность реабилитационных мероприятий, уменьшает эффективность лечения сопутствующих заболеваний, утяжеляет и повышает смертность. В статье рассмотрены современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе и генетике ПД по данным научной литературы. В патогенезе депрессии важное место занимает обмен биогенных аминов, поэтому особое внимание уделено генетическим факторам нарушения обмена серотонина и его роли в развитии ТДР. В качестве возможных маркеров высокого риска развития депрессии рассмотрены провоспалительные цитокины. В литературе исследования по постинсультной тревоге (ПТ) немногочисленны, особенно по сочетанию ПТ и ПД. Вместе с тем, наличие у пациента с ПД тревоги увеличивает ее продолжительность, степень тяжести, а также значительно снижает эффективность реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, тревожно-депрессивные расстройства, серотонин, полиморфизм гена *SLC6A4*, полиморфизм *Val66Met* гена *BDNF*

Shishigin D.V., Nikolaeva T.Ya., Tappakhov A.A.

POST-STROKE DEPRESSIVE DISORDERS: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ON ETIOLOGY, GENETICS AND PATHOGENESIS**North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 58 Belinskogo st., Yakutsk, Russia, 677000**

Abstract. Disability after stroke is caused not only by motor, speech, and other focal neurological symptoms but also by neuropsychiatric disorders. Post-stroke depression (PSD) complicates the effectiveness of rehabilitation measures, reduces the efficacy of treatment for concomitant diseases, exacerbates and increases mortality. This article reviews contemporary perspectives on the prevalence, etiology, pathogenesis, and genetics of post-stroke depression based on scientific literature. The pathogenesis of depression is significantly influenced by the metabolism of biogenic amines, thus particular attention is paid to genetic factors of serotonin metabolism disorders and its role in the development of ADD. Pro-inflammatory cytokines are considered as potential markers of high risk for depression development. Literature on post-stroke anxiety (PSA) is scarce, especially regarding the combination of PSA and PSD. However, the presence of anxiety in patients with PSD prolongs its duration, increases its severity, and significantly reduces the effectiveness of rehabilitation measures.

Keywords: stroke, depression, anxiety-depressive disorders, serotonin, *SLC6A4* gene polymorphism, *Val66Met* polymorphism of the *BDNF* gene

По данным ВОЗ, ежегодно наблюдается около 15 миллионов случаев инсульта в мире, а в России заболеваемость составляет в среднем более 400 тысяч в год [1]. Инвалидизация после инсульта наблюдается примерно у 40% пациентов [2]. Важно отметить, что постинсультные тревожно-

депрессивные расстройства существенно влияют на тяжесть симптомов инсульта и процесс реабилитации. Согласно оценкам, постинсультная депрессия (ПД) встречается у значительной части пациентов, перенесших инсульт, усугубляя их инвалидизацию и снижая качество жизни. Для понимания масштаба проблемы стоит упомянуть, что депрессией в целом страдают около 3,8% населения мира, а среди лиц старше 60 лет этот показатель составляет 5,7% (около 280 миллионов человек) [3]. Таким образом, учитывая высокую распространенность инсульта и депрессии в целом, проблема постинсультной депрессии приобретает особую социальную значимость.

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) при инсульте являются мультифакториальными осложнениями, где имеет место как реакция пациента на само заболевание, так и связь депрессии и тревоги, возникающая вследствие органических и функциональных изменений головного мозга [8].

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенным видом психических нарушений, возникающих после инсульта и наблюдаются у 25–79% пациентов [3]. По тяжести преобладает постинсультная депрессия (ПД) легкой степени (77%), у 20% пациентов наблюдается депрессия средней тяжести и в менее чем 3% случаев депрессия достигает тяжелой степени («большая депрессия») [4]. Отдельно различными авторами отмечается проблема анозогнозии, когда пациенты игнорируют имеющиеся симптомы и не обращаются за медицинской помощью. Это в итоге приводит к занижению статистических показателей депрессии и тревоги при инсульте [5].

Депрессия проявляется снижением настроения, утратой интересов и удовольствия от любой деятельности (ангедония), повышенной утомляемостью, а также широким спектром других признаков, включая снижение концентрации внимания, нарушения сна, пессимистическое видение будущего и т. д. [6]. Симптомы ПД могут развиваться как в течение первых 30 дней (около 30% больных), так и через несколько месяцев после инсульта и сохраняться годами. При этом на протяжении всего периода существования симптомов их выраженность может меняться [7]. При этом ранние ПД, возникшие в первые 3 месяца после инсульта, чаще наблюдаются у женщин, а поздние – у мужчин [8]. Особенностью ПД является уменьшение ее выраженности через 3–5 лет в большинстве случаев [2]. Тем не менее, ПД повышает смертность более чем в 3 раза в течение следующих 10 лет по сравнению с пациентами без признаков депрессии [9]. По данным некоторых авторов, своевременная диагностика и лечение ПД может предотвратить до 11% повторных инсультов [12].

Сложность диагностики ТДР при инсульте, в первую очередь, обусловлена сопутствующей очаговой неврологической симптоматикой – речевыми нарушениями, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, а также апатией при поражении правого полушария [8].

Также стоит отметить, что некоторые исследования в области влияния различных факторов на развитие ТДР при инсульте могут быть противоречивы. Это возможно из-за применения различных методов исследования, включая трудности их диагностики, вариативность типов инсультов, использование различных методов оценки депрессивного синдрома, ведение без врачей-психиатров и другие факторы [11].

Этиология и патогенез постинсультной тревоги и депрессии носит сложный характер. Долгое время считалось, что причиной является реакция пациента на болезнь и инвалидизацию от инсульта [9]. На сегодняшний день установлено, что нозогенные (или психические) факторы не являются единственной причиной развития постинсультной депрессии; существуют также органические причины, способствующие этому состоянию [8]. Согласно данным исследований, пациенты, находящиеся в ортопедических отделениях, значительно реже сталкиваются с депрессией в сравнении с пациентами после инсульта при аналогичной степени двигательных нарушений (10% и 45% соответственно). Это может указывать на роль поражения отдельных участков мозга в развитии постинсультной депрессии [7].

Отдельными факторами риска развития ПД являются гендерные различия (чаще страдают женщины, у мужчин риск развития ПД сильно зависит от степени инвалидизации и социальной дезадаптации), психические и когнитивные нарушения в анамнезе, а также высокий уровень образования и возраст до 70 лет [2].

Локализация очага инсульта и ПД. Исследователи отмечают, что депрессия при инсульте связана с

локализацией очага поражения в лобной доле и базальных ганглиях левого полушария. При этом депрессия при поражении левого полушария развивается раньше и часто сочетается с тревогой [13]. Изолированное тревожное расстройство, по литературным данным, больше связано с поражением правого полушария [14]. Развитие ТДР при поражении головного мозга объясняется дисфункцией определенных областей мозга, ответственных за трансмиссию биогенных аминов [15].

Патогенез постинсультной депрессии не до конца ясен и в настоящее время рассматривается несколько основных механизмов (рис. 1). Отмечается ключевая роль нарушения серотонинергической и норадренергической систем [7]. Различные исследования указывают на полушарную асимметрию уровня биогенных аминов: большее содержание норадреналина и серотонина обнаруживается в правой гемисфере головного мозга, в то время как дофамина – в левом [16]. Нарушение обмена этими биогенными аминами при инсульте обусловлено повреждением нервных волокон и определенных ядер. Например, поражение лобной доли и базальных ядер влечет за собой повреждение медиального переднемозгового пучка, соединяющего норадренергические и серотонинергические ядра ствола мозга и кору лобной доли. Было замечено, что близость поражения к коре лобной доли коррелирует с тяжестью депрессии [13].

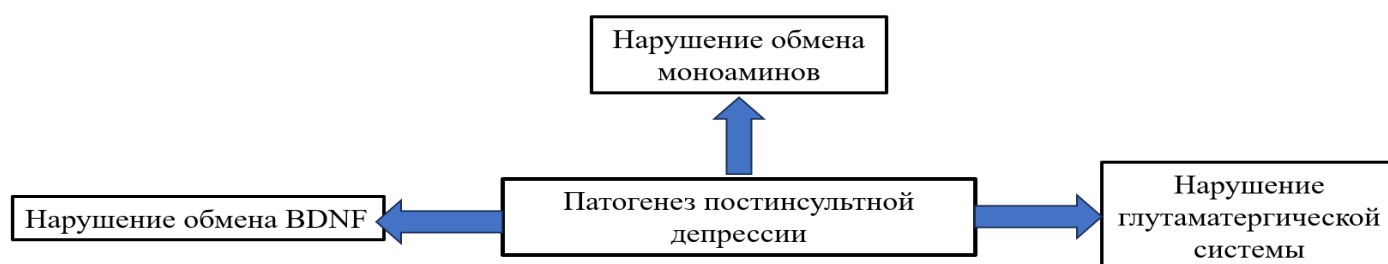


Рисунок 1. Схема некоторых патогенетических механизмов развития ПД [17]

С точки зрения нарушения биохимических процессов, депрессия может быть обусловлена нарушением обмена одновременно нескольких видов веществ в организме. В зависимости от их вида выделяют несколько разных гипотез: моноаминовую, глутаматную, глюкокортикоидную, нейротрофическую и другие [18]. Ниже мы рассмотрим подробнее роль биогенных аминов и BDNF в развитии депрессии.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, далее – 5-НТ) является биогенным амином и играет важную роль в качестве нейромедиатора и гормона в различных участках организма. До 90% серотонина синтезируется преимущественно в энтерохромафинных клетках желудочно-кишечного тракта и участвует в регуляции переработки пищи в желудке, моторике кишечника и обмене анионов [19]. Синтез серотонина происходит в серотонинергических нейронах из аминокислоты триптофана, который поступает в основном через пищу. Серотонинергические ядра расположены преимущественно в ядрах шва продолговатого мозга, через которые проходят восходящие и нисходящие серотонинергические волокна [19]. Серотонинергическая система в ЦНС регулирует функции терморегуляции, аппетита, циклов сна и бодрствования, поведения, тонуса мышц, а также восприятия боли путем ее связей с передним мозгом, мозжечком и стволом. Также серотонин играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения, а также, через серотонинергические связи, ингибирует норадренергическую систему и вентральную область, где расположены адренергические и дофаминергические ядра. Известно, что серотонинергическая и норадренергическая системы оказывают друг на друга антагонистическое воздействие: при повышении секреции норадреналина снижается уровень серотонина [20].

На основе результатов исследований на животных и людях выдвинута гипотеза о том, что серотонин представляет собой потенциальный маркер для прогнозирования исходов при инсульте. Повышение уровня серотонина способно влиять на возбудимость моторной коры и способствовать к восстановлению двигательных функций [21]. Кроме того, выявлена связь уровня серотонина со степенью агрегации тромбоцитов и регуляции тонуса сосудов, включая сосуды головного мозга. В связи с этим селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые увеличивают

содержание серотонина в синаптическом промежутке, блокируя обратный захват 5-НТ селективно через транспортер серотонина, могут способствовать нейрогенезу, снижению объема инфаркта и, таким образом, улучшению функционального восстановления, хотя некоторые недавние исследования вызывают некоторые споры в этом вопросе [22].

В регуляции поведения участвует одновременно несколько типов рецепторов серотонина, при этом один тип рецептора может вырабатываться в нескольких отделах головного мозга и модулировать разные типы поведенческого процесса. Например, развитие тревожного синдрома происходит при участии 5-НТ1А- и 5-НТ2С рецепторов серотонина, при этом 5-НТ2С дополнительно участвует в регуляции аппетита, настроения и сексуального поведения [23]. Исследования в области патофизиологии психических расстройств показали, что снижение биодоступности серотонина в центральной нервной системе приводит к развитию депрессии, мании и тревожных расстройств [19].

У больных с депрессией (в том числе постинсультной) часто выявляются изменения в гене, ответственном за транспорт серотонина [24]. Ген *SLC6A4* отвечает за выработку белка (транспортер серотонина, 5-НТТ), который обеспечивает обратный захват серотонина из синаптической щели в везикулы [22]. С ПД ассоциирован s/s полиморфизм (короткий аллельный полиморфизм) области гена, связанной с переносчиком серотонина (5НТТЛРР), и варьирующие по числу tandemные повторы (VNTR) гена *SLC6A4* [24]. Мутации гена *SLC6A4* приводят к снижению экспрессии транспортера серотонина. Клинически данная мутация ассоциирована с депрессией, тревожным синдромом, сезонным аффективным расстройством, склонностью к суициду. Например, полиморфизм rs3813034 в области 3'UTR гена *SLC6A4*, приводящий к снижению экспрессии этого гена в среднем мозге, гипоталамусе и височной доле, связан с возникновением панических атак [26].

Мутации, ассоциированные с различными заболеваниями, были найдены практически во всех экзонах гена *SLC6A4* (более 100 полиморфизмов), большинство из которых клинически проявлены поведенческими изменениями. Более 20 мутаций имеют патогенный характер и связаны с различными заболеваниями. Наиболее известный полиморфизм гена *SLC6A4* находится в промоторной области и состоит из 16 повторяющихся элементов. Чаще всего это вставки или делеции размером 44 пар нуклеотидов, которые включают 6–8 повторяющихся элементов [27].

По данным исследований краткосрочных исходов при инсульте, полиморфизм гена *SLC6A4* может влиять на терапевтический ответ лечения антидепрессантами. Так, у пациентов с полиморфизмом STin 12/10, приводящим к снижению экспрессии белка-транспортера серотонина (5-НТТ), отмечается лучший ответ на СИОЗС, чем у носителей полиморфизма STin 12/12 (который приводит, напротив, к повышенной экспрессии белка-транспортера) [22].

Нейротрофины – это группа белков, которые контролируют пролиферацию, дифференцировку, жизнедеятельность и апоптоз нейронов, что является основным механизмом нейрональной пластичности [28]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) – это самый изученный медиатор из группы нейротрофинов, который синтезируется в нейронах и глиальных клетках, секретируется в синаптическую щель и играет ключевую роль в выживании и восстановлении нейронов [29]. Вместе с другим нейротрофином – NCF (фактор роста нервов) – BDNF обеспечивают пластичность дофаминергических и серотонинергических нейронов. Благодаря BDNF происходит замедление апоптоза путем снижения активности BCL-2 (белок-регулятор митохондриального пути апоптоза), содержания внутриклеточного кальция, активности фактора некроза опухоли, также BDNF оказывает антиоксидантное действие, усиливает регенерацию нейронов, стимулирует синаптогенез. С помощью нейротрофинов и стволовых клеток обеспечивается нейрогенез в зубчатой извилине, гиппокампе и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков мозга. Это свидетельствует о большой роли BDNF в сохранении когнитивной деятельности и восстановлении различных функций мозга после перенесенных стрессом повреждений (в том числе и при инсульте) [6, 18, 29].

Согласно нейротрофиновой гипотезе, депрессия связана с уменьшением продукции в нервной системе нейротрофинов, в частности BDNF, что приводит к снижению синаптической пластичности в гиппокампе и префронтальной коре, что в итоге ведет к структурным нарушениям головного мозга

(например, сочетанию гипертрофии и повышения BDNF в миндалевидном теле и гипотрофии и снижения количества BDNF в гиппокампе) [18]. Это, в свою очередь, ведет к снижению способности формировать эффективный ответ на воздействие стрессов [30]. Исследования, проведенные на мышах со сниженным уровнем BDNF, показали, что реакция на различные стрессы была более эффективной в группе, которой напрямую вводили BDNF в гиппокамп, в то время как у мышей с нокаутом по гену BDNF время восстановления после стрессовых нагрузок было удлинено, и предрасположенность к депрессии увеличена [31].

Отмечена связь полиморфизма Val66Met гена *BDNF*, при которой снижается выработка и секреция BDNF в нейронах, с различными психоневрологическими заболеваниями. Так, некоторые авторы связывают полиморфизм Val66Met с тревожно-депрессивными расстройствами, биполярным аффективным расстройством, болезнями Альцгеймера и Паркинсона [27]. Тем не менее, некоторые авторы считают, что депрессия не связана с различными вариациями гена BDNF [32].

Прием антидепрессантов в течение 6 недель устранял дефицит BDNF в гиппокампе и префронтальной зоне у экспериментальных животных. Также исследователями отмечено, что пациенты с генотипом Val/Val имеют лучший ответ на терапию СИОЗС по сравнению с пациентами, имеющими аллель Met. У последних был выше ответ на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и трициклическими антидепрессантами [33].

С учетом вышеизложенных данных, BDNF может служить если не биомаркером ТДР, то маркером снижения нейрональной пластичности, которое может сопровождать психические заболевания [18].

Согласно **глутаматной теории депрессии**, аномальное увеличение глутамата при повреждении клеток головного мозга при ишемическом инсульте вызывает ремоделирование дендритов, потерю глии и изменения цитоархитектоники коры головного мозга. Эти изменения связаны со стрессом и депрессией [34]. Дополнительные исследования показали, что поражение ядра шатра мозжечка влияют на его глутаматергические и ГАМКергические пути нейронов, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и др.). Это может ускорить развитие постинсультной депрессии путем подавления синтеза серотонина [35].

При ПД повышается содержание **провоспалительных цитокинов**, что приводит к снижению содержания серотонина в различных участках головного мозга (например, в префронтальной коре, базальных ганглиях, лимбической области) [5]. Роль повышенного уровня цитокинов при ПД заключается в том, что активация микроглии вызывает дисбаланс цитокинов (увеличение провоспалительных и/или снижение противовоспалительных), что, в свою очередь, приводит к дизрегуляции фермента индоламин-2,3-диоксигеназы. Это, в свою очередь, ускоряет метаболизм триптофана, который приводит к снижению уровня серотонина и развитию депрессии [2].

Также дополнительно авторами отмечаются **лекарственно индуцированные депрессии** [9]. Известно, что существуют лекарственные препараты, которые могут усиливать (а иногда вызывать) депрессию путем вторичного снижения биогенных аминов. К таким препаратам относятся антигипертензивные (например, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), нестероидные противовоспалительные средства, некоторые антибиотики, противопаркинсонические (такие как леводопа, амантадины, бромокриптин) и психотропные препараты, глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и другие [5].

Заключение. Постинсультная депрессия является актуальным вопросом для современной ангионеврологии, особенно учитывая, что инсульт представляет собой одну из главных причин смертности и инвалидизации населения, а также увеличение случаев инсультов у молодых людей, которые больше подвержены постинсультным тревожно-депрессивным расстройствам. Эффективная диагностика и своевременная терапия ПД могли бы значительно повысить качество жизни пациентов, эффективность реабилитационных мероприятий, снизить риск повторных инсультов, а также тяжесть сопутствующих заболеваний и смертность как в раннем, так и позднем реабилитационных периодах.

Сведения о вкладе авторов.

Шишигин Д.В. – 50% (обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, техническое

редактирование текста статьи).

Николаева Т.Я. – 25% (техническое редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Таппахов А.А. – 25% (техническое редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Финансирование данной работы не проводилось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.24 – Неврология;

3.1.17 – Психиатрия и наркология.

Список литературы:

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и соавт. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. 1. Под ред. Н.Н. Яхно. М. Медицина. 2005. 232–303.
2. Gaete, J.M., Bogousslavsky, J. Post-stroke depression. Expert Rev. Neurother. 2008. 8 (1). 75–92 DOI 10.1586/14737175.8.1.75
3. Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В., Самогаева И.С., Аркуша И.А. Апатическая депрессия в пожилом возрасте кинические и нейровизуализационные характеристики. Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. М. 2017. 7–17.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и соавт. Ишемический инсульт. Неврология, национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.И., Скворцовой В.И. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 593–615.
5. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения. Нервные болезни. 2015. (3). 30–34.
6. Mondal A.C., Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. Int J. Neurosci. 2019. 129 (3). 283–96. DOI 10.1080/00207454.2018.1527328.
7. Kanner A.M. Depression in Neurological Disorders. Cambridge: Lundbeck Institute. 2005. 170.
8. Филатова Е.Г. Постинсультная депрессия. Медицинский совет. 1S. 2017. 47–51.
9. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Медицинский совет. 2012. (4). 12–16.
10. Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Dajpratham P. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. J Rehabil Med. 2009. 41 (1). 54–58. DOI 10.2340/16501977-0288.
11. Петрова Е.А., Савина М.А., Георгиевская Н.А. и соавт. Постинсультные аффективные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. 111 (10). 12–17.
12. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2018. (1). 115–119.
13. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, Behavioral and Emotional Disorders following Vascular Brain Injury. Second edition. Cambridge. 2006. 317–354.
14. Thorlund K., Druyts E., Wu P. et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2015. 63. 1002–1009.
15. Terroni, L., Amaro Jr., E., Iosifescu, D.V. et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. World J. Biol. Psychiatry. 2011. 12 (7). 539–548.
16. Луценко В.К. Пептиды и синапсы: механизмы регуляции ЦНС. М. Знание. 1986. 63.
17. Frank D., Gruenbaum B.F., Zlotnik A. et al. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-

- Stroke Depression: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022. 23 (23). DOI: 10.3390/ijms232315114.
18. Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А. и соавт. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. *Молекулярная медицина.* 2021. 19 (3). 8–16. DOI 10.29296/24999490-2021-03-02.
 19. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2022. (6). DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12.
 20. Francescangeli J., Karamchandani K., Powell M. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2019. 20 (9). 2288. DOI: 10.3390/ijms2009228.
 21. Devlin A.M., Brain U., Austin J. et al. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One.* 2010. 5(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0012201.
 22. Kang H.J., Lee E.H., Kim J.W. et al. Association of SLC6A4 methylation with long term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation. *Scientific Reports.* 2021. 11(2710). DOI: 10.1038/s41598-021-81854-9.
 23. Bamanan O.A., AlKhalili Y. Physiology, Serotonin. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2023 Jul 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>.
 24. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006. 18. 96–9.
 25. Sarkar A., Sarmah D., Datta A. et al. Post-stroke depression: Chaos to exposition. *Brain Research Bulletin.* 2021. 168. 74–88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.
 26. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L. et al. Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am. J. Psychiat.* 2002. 159. 23–29. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.23.
 27. Кириченко Е.Н. Ген BDNF. *Генетическая энциклопедия «Генокарта».* 2020. 4. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/BDNF> (Дата обращения: 15 декабря 2023).
 28. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н. и соавт. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *General reanimatology.* 2019. 15 (1). 70–86.
 29. Song M., Martinowich K., Lee F.S. BDNF at the synapse: why location matters. *Mol Psychiatry.* 2017. 22(10). 1370-1375. DOI: 10.1038/mp.2017.144.
 30. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and Tissue Res.* 2018. 373 (3). 693-709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4.
 31. Duman R.S., Deyama S., Foga a M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapidacting antidepressants. *Eur J. Neurosci.* 2019. DOI: 10.1111/ejn.14630.
 32. Gyekis J.P., Yu W., Dong S. et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and genebased analysis. *Am J Med Genet.* 2013. 162b (1). 61–70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122.
 33. Colle R., Gressier F., Verstuyft C. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J. Affect Disord.* 2015. 175. 233–240. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
 34. Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X. et al. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics.* 2016. 11 (2). 150–162.
 35. Ghaffari, A., Akbarfahimi, M., Rostami, H.R. Discriminative factors for post-stroke depression. *Asian J. Psychiatr.* 48. 2019. 101863. DOI:10.1016/j.ajp.2019.101863.
 36. Zhang Y., Lan R., Wang J. et al. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia–ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015. 172. 124–132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032.

References:

1. Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A. et al. Circulatory disorders in the brain and spinal cor. Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. 1. Moscow. Meditsina. 2005. 232-303. in Russian.
2. Gaete, J.M., Bogousslavsky, J. Post-stroke depression. Expert Rev. Neurother. 2008. 8(1). 75-92 DOI 10.1586/14737175.8.1.75
3. Avedisova A.S., Zakharova K.V., Gaskin V.V., et al. Apathetic depression in the elderly kinic and neuroimaging characteristics. International congress dedicated to World Stroke Day, proceedings of the congress. M. 2017. 7-17. in Russian.
4. Skvortsova V.I., Gubskiy L.V., Stakhovskaya L.V. et al. Ischemic stroke. Neurology: national guidelines. Moscow. GEOTAR-media. 2009. 593-615. in Russian.
5. Shakhparonova N.V., Kadykov A.S. Depression in cerebrovascular disease. Diagnostic and treatment issues. Nervnye bolezni. 2015. (3). 30-34. in Russian.
6. Mondal A.C., Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. Int J. Neurosci. 2019. 129 (3). 283-96. DOI 10.1080/00207454.2018.1527328.
7. Kanner A.M. Depression in Neurological Disorders. Cambridge: Lundbeck Institute. 2005. 170.
8. Filatova E.G. Post-stroke depression. Meditsinskiy sovet. 1S. 2017. 47-51. in Russian.
9. Voznesenskaya T.G. Depression in cerebrovascular disorders. Meditsinskiy sovet. 2012. (4). 12-16. in Russian.
10. Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Dajpratham P. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. J Rehabil Med. 2009. 41(1). 54-58. DOI 10.2340/16501977-0288.
11. Petrova E.A., Savina M.A., Georgievskaya N.A. et al. Post-stroke affective disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2011. 111(10). 12-17. in Russian.
12. Mikhaylov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I. Affective poststroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M.Bekhtereva. 2018. (1). 115-119. in Russian.
13. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, Behavioral and Emotional Disorders following Vascular Brain Injury. Second edition. Cambridge. 2006. 317-354.
14. Thorlund K., Druyts E., Wu P. et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc, 2015. 63. 1002-1009.
15. Terroni, L., Amaro Jr., E., Iosifescu, D.V. et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. World J. Biol. Psychiatry. 2011. 12 (7). 539-548.
16. Lutsenko V.K. Peptides and synapses: mechanisms of CNS regulation. Moscow. Znanie. 1986. 63. in Russian.
17. Frank D., Gruenbaum B.F., Zlotnik A. et al. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-Stroke Depression: A Review. Int J Mol Sci. 2022. 23(23). DOI: 10.3390/ijms232315114
18. Shepeleva I.I., Chekhonin I.V., Chernysheva A.A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of depressive disorders. Molekulyarnaya meditsina. 2021. 19(3). 8-16. DOI 10.29296/24999490-2021-03-02. in Russian.
19. Karkusova M.D. Biological effects of serotonin (review article). Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. 2022. (6). DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. in Russian.
20. Francescangeli J., Karamchandani K., Powell M. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2019. 20(9). 2288. DOI: 10.3390/ijms2009228.
21. Devlin A.M., Brain U., Austin J. et al. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. PLoS One. 2010. 5(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0012201
22. Kang H.J., Lee E.H., Kim J.W. et al. Association of SLC6A4 methylation with long term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation. Scientific Reports. 2021. 11(2710). DOI: 10.1038/

s41598-021-81854-9

23. Bamalan O.A., AlKhalili Y. Physiology, Serotonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2023 Jul 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
24. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006. 18. 96-9.
25. Sarkar A., Sarmah D., Datta A. et al. Post-stroke depression: Chaos to exposition. *Brain Research Bulletin*. 2021. 168. 74–88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.
26. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L. et al. Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am. J. Psychiatr*. 2002. 159. 23–29. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.23.
27. Kirichenko E.N. The BDNF gene. *Geneticheskaya entsiklopediya «Genokarta»* [Internet]. [cited 2020 Oct 10]. [about 4 p.]. Available from: <http://www.genokarta.ru/gene/BDNF>. in Russian.
28. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N. et al. Prognostic significance and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor BDNF in brain injury (review). *General reanimatology*. 2019. 15(1). 70-86. in Russian.
29. Song M., Martinowich K., Lee F.S. BDNF at the synapse: why location matters. *Mol Psychiatry*. 2017. 22(10). 1370-1375. DOI: 10.1038/mp.2017.144.
30. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and Tissue Res*. 2018. 373(3). 693-709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4.
31. Duman R.S., Deyama S., Foga a M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapidacting antidepressants. *Eur J. Neurosci*. 2019. DOI: 10.1111/ejn.14630.
32. Gyekis J.P., Yu W., Dong S. et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and genebased analysis. *Am J Med Genet*. 2013. 162b(1). 61-70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122.
33. Colle R., Gressier F., Verstuyft C. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J. Affect Disord*. 2015. 175. 233-240. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
34. Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X. et al. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*. 2016. 11(2). 150-162.
35. Ghaffari, A., Akbarfahimi, M., Rostami, H.R. Discriminative factors for post-stroke depression. *Asian J. Psychiatr*. 48. 2019. 101863. DOI:10.1016/j.ajp.2019.101863.
36. Zhang Y., Lan R., Wang J. et al. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia–ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol*. 2015. 172. 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032.

Информация об авторах:

1. **Шишигин Дмитрий Валерьевич**, аспирант, врач-невролог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-9957-821/
2. **Николаева Татьяна Яковлевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Неврология и психиатрия», e-mail: tyanic@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4201-8570/
3. **Тапшахов Алексей Алексеевич**, к.м.н., доцент кафедры «Неврология и психиатрия», e-mail: dralex89@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4159-500X.

Author information:

1. **Shishigin V.D.**, Postgraduate student, Neurologist in the Neurology Department for Patients with Acute Cerebrovascular Disorders, e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-9957-8217.
2. **Nikolaeva T.Y.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of «Neurology and Psychiatry», e-mail: tyanic@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4201-8570.

3. **Таррахов А.А.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of «Neurology and Psychiatry», e-mail: dralex89@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4159-500X.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

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

ПАТТЕРН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

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

Резюме. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является потенциальным жизнеугрожающим осложнением ишемической болезни сердца и занимает ведущее место в структуре смертности населения. В последние годы совершенствуются методы ранней диагностики ОИМ и коморбидных состояний, которые могут играть важную роль в персонализированном подходе к терапии и прогнозированию исходов и осложнений. Большой интерес российских и зарубежных исследователей вызывает проблема разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых чувствительных и специфичных биохимических и молекулярных биомаркеров ОИМ. Цель настоящего тематического обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации результатов фундаментальных и клинических исследований роли микроРНК как чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров ОИМ. Авторами проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press, e-Library с использованием ключевых слов и их комбинаций. Были проанализированы публикации за 2009–2024 гг., включая оригинальные клинические исследования ОИМ. В результате этого обзора показано, что циркулирующие miR-1, miR-133a, miR-208a могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры ОИМ. Представленный краткий обзор свидетельствует о том, что ранняя диагностика ОИМ имеет перспективы развития за счет разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых лабораторных тестов, включая исследование уровня циркулирующих микроРНК в крови с первых часов развития острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, диагностика, биомаркер, кровь, микроРНК, персонализированная медицина

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

THE PATTERN OF CIRCULATING MICRORNAS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak St.,

Krasnoyarsk, Russia, 660022;

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

Abstract. Acute myocardial infarction (AMI) is a potential life-threatening complication of coronary heart disease and occupies a leading place in the mortality structure of the population. In recent years, methods of early diagnosis of AMI and comorbid conditions have been improved, which can play an important role in a personalized approach to therapy and prediction of outcomes and complications. The problem of developing and introducing new sensitive and specific biochemical and molecular biomarkers of AMI into real clinical practice is of great interest to Russian and foreign researchers. The purpose of this thematic review is to search, summarize and systematize the results of fundamental and clinical studies of the role of microRNAs as sensitive and specific molecular biomarkers of AMI. The authors conducted a search for publications in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press,

e-Library using keywords and their combinations. Publications from 2009–2024, including original clinical studies of AMI, were analyzed. As a result of this review, it was shown that circulating miR-1, miR-133a, and miR-208a can be considered promising molecular biomarkers of AMI. The presented brief review indicates that the early diagnosis of AMI has prospects for development due to the development and introduction into real clinical practice of new laboratory tests, including the study of the level of circulating microRNAs in the blood from the first hours of the development of acute coronary syndrome.

Keywords: myocardial infarction, acute coronary syndrome, diagnosis, biomarker, blood, microRNA, personalized medicine

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является актуальной проблемой современного здравоохранения как в развитых [1, 2], так и в развивающихся странах [3]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является потенциальной жизнеугрожающим осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) и одной из ведущих причин смертности во всем мире [4, 5]. В последние годы совершенствуются методы ранней диагностики ОИМ и коморбидных состояний, которые могут играть важную роль в персонализированном подходе к терапии и прогнозировании исходов и осложнений [6]. Большой интерес российских и зарубежных исследователей вызывает проблема разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых чувствительных и специфичных биохимических и молекулярных биомаркеров ОИМ. Наиболее изученными биомаркерами ОИМ, нашедшими широкое распространение в клинической практике, являются сердечные тропонины [7, 8]. Однако их роль преимущественно важна для диагностики и оценки тяжести ОИМ и в меньшей мере для прогноза исходов, особенно отдаленных. Это объясняет необходимость поиска новых биомаркеров ОИМ. К перспективным биомаркерам относят циркулирующие микроРНК, уровень которых в крови может меняться уже на ранних этапах развития заболевания.

Цель настоящего краткого обзора – анализ и систематизация результатов фундаментальных и клинических исследований роли микроРНК как чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров ОИМ.

Материалы и методы. Был проведен поиск англоязычных и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press и e-Library. Поиск проводился с использованием ключевых слов и словосочетаний: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, диагностика, биомаркер, кровь, микроРНК, персонализированная медицина. Были проанализированы публикации, выпущенные с 2009 по 2024 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с ОИМ. В общей сложности проанализировали 241 публикацию, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 40 исследований, отвечающих цели и критериям поиска. Исследования циркулирующих микроРНК проводились с использованием образцов крови, включая сыворотку, культивированных кардиомиоцитов. Циркулирующие микроРНК идентифицировались в качестве молекулярных биомаркеров развития ОИМ.

Результаты. МикроРНК (miRNAs) — это малые некодирующие РНК, которые могут модифицировать экспрессию генов на посттрансляционном уровне. Они строятся, начиная с 3'-нетранслируемых регионов целевого мессенджера РНК и индуцируют деградацию или подавляют трансляционную эффективность специфических транскриптов. Известно, что miRNAs могут играть роль ключевых регуляторов роста сердца, сосудов и ангиогенеза. Исследования последних лет направлены на изучение циркулирующих miRNAs, изменение уровня которых может сигнализировать о развитии ИБС, ОИМ, сахарного диабета и других заболеваний [9–12].

Описано более 200 микроРНК, которые экспрессируются в миокарде у человека [13, 14]. К наиболее изученным относятся miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499 [9], которые имеют высокий уровень экспрессии в тканях сердца. Другие известные микроРНК экспрессируются как в миокарде, так и в скелетных мышцах: miR-1, miR-133a/b, miR-208b, miR-486 и miR-499 [15]. Показано, что miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499 высвобождаются из поврежденного миокарда в системный кровоток, где

циркулируют в микровезикулах (экзосомах), что продемонстрировано на животной модели ОИМ (мышь). Это подтверждается результатами исследований других авторов, показавшими, что уровни циркулирующих miR-1, miR-133a, miR-208b и miR-499-5p быстро и значительно повышаются у крыс и взрослых свиней с ОИМ. У людей с ОИМ также повышаются уровни miR-1, miR-133, miR-208 и miR-499 (табл. 1).

Было обнаружено, что miR-1 ухудшает аритмогенез после перенесенного ОИМ, за счет подавления выработки функциональных белков (GJA1 и KCNJ2), усугубляет реперфузию сердца, ассоциируется с нарастанием тяжести ОИМ. Кроме того, miR-1 участвует в регуляции пути АМПК (AMP-activated protein kinase / АМФ-активируемая протеинкиназа), способствуя апоптозу кардиомиоцитов [16]. Уровень ее экспрессии значимо повышается после острой окклюзии коронарной артерии. Пиковая гиперэкспрессия miR-1 (более чем в 100–200 раз) достигается в течение первых 6–18 часов после начала ОИМ, после чего ее экспрессия снижается и достигает исходного уровня через 3 дня. Эти результаты подтверждают, что этот молекулярный биомаркер может быть более информативным при ОИМ у людей по сравнению с уровнем тропонина и мышечного варианта креатинкиназы (МВ-КК) в крови. Уровень экспрессии циркулирующей miR-1 положительно коррелирует с размером ОИМ [9] и отрицательно коррелирует с нарушением сердечного ритма, но не с сывороточным уровнем МВ-КК и тропониновым тестом. Кроме того, экспрессия циркулирующей miR-1 положительно коррелировала с уровнем МВ-КК и размером ОИМ [17]. Ai J. и соавт. (2010) обнаружили гиперэкспрессию miR-1 со значительным повышением ее плазменного уровня у пациентов с ОИМ, при этом гиперэкспрессия miR-1 отрицательно коррелировала с аритмогенезом, но не со значением тропонинового теста и отношением МВ-КК к тропониновому индексу [18]. Все эти результаты позволяют предположить, что циркулирующая miR-1 может быть предиктивным («повреждающим») биомаркером тяжести ишемического повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и ассоциированных с ОИМ нарушений сердечного ритма.

Циркулирующая miR-133 описана как протективный биомаркер, который может защищать кардиомиоциты от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ [19], поскольку быстрый рост ее уровня в крови продемонстрирован в течение первого часа после ОИМ на животной модели (крысы) [20] с достижением пика к третьему часу от появления первых симптомов заболевания. При этом показано, что уровень циркулирующей miR-133a может повышаться в 1 000 раз по сравнению с исходным уровнем [20], а уровни циркулирующих miR-133a и miR-133b увеличиваются в среднем в 13 и 5 раз соответственно через 6 часов от развития ОИМ [21]. Роль циркулирующей miR-133 (в том числе, miR-133a и miR-133b) как биомаркера ОИМ подтверждена у людей [13]. Так, описано 4,4-кратное увеличение уровня miR-133a в плазме у пациентов с ОИМ и положительная корреляция с уровнем тропонина [20]. Эти результаты сопоставимы с исследованиями miR-133a и miR-133b в плазме, гиперэкспрессия которых найдена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в течение первых 10-ти часов от появления первых симптомов, то есть раньше по сравнению с повышением уровня тропонина [22]. Таким образом, исследование уровня циркулирующей miR-133 может улучшить раннюю диагностику ОИМ в реальной клинической практике.

Известно, что miR-208 экспрессируется в миокарде и регулирует нормальную экспрессию кардиальных генов, участвует в патофизиологических механизмах ремоделирования миокарда и развитии кардиосклероза [23, 24]. Гипоэкспрессия miR-208 в миокарде является предиктором ОИМ и реперфузионного повреждения миокарда за счет воздействия на p21 [25]. Кроме того, miR-208a является специфичной кардиальной микроРНК, поэтому несердечные повреждения и заболевания не оказывают существенного влияния на уровень ее экспрессии. Это объясняет использование miR-208a как высокочувствительного молекулярного биомаркера для ранней диагностики ОИМ у людей.

В целом, паттерн со значительной гиперэкспрессией циркулирующих miR-1, miR-133a, miR-208a в плазме является высокочувствительным и специфичным биомаркером ОИМ. Кроме того, у пациентов на ранней стадии развития ОИМ описана гиперэкспрессия и других циркулирующих микроРНК (miR-19b-3p, miR-134-5p и miR-186-5p) в плазме и положительная корреляция уровня этих биомаркеров с

уровнем тропонина. Интересно, что пиковая гиперэкспрессия всех вышеперечисленных микроРНК диагностируется у пациентов с ОИМ раньше достижения пикового повышения тропонинового теста [14].

Таблица 1.

Паттерн циркулирующих микроРНК при инфаркте миокарда

МикроРНК	Дизайн исследования	Ткань	Общая характеристика выборки	Эффекты	Автор (год)
<i>Клинические исследования</i>					
miR-126	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-126 является биомаркером повреждения коронарных сосудов и повышенного сердечно-сосудистого риска	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-197	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-197 является биомаркером ОИМ	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-223	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-223 является биомаркером ОИМ	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-21 miR-92a	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия	Bonauer A. et al., 2009 [27]
				miR-21 и miR-92a является биомаркером повреждения коронарных сосудов	Loyer X. et al., 2014 [28]
miR-223 miR-155 miR-205 miR-147	Случай-контроль	Кровь (сыворотка)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	miR-223, miR-155, miR-205 и miR-147 принимают участие в воспалении эндотелиальных клеток	Liu G. et al., 2009 [29]
					Son D.J. et al., 2013 [30]
					[Du F. et al., 2014 [31]
					Tabet F. et al., 2014 [32]
					[Wei Y. et al., 2015 [33]
miR-33	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	miR-33 увеличивает размер бляшек и содержание липидов	Rayner K.J. et al., 2010 [34]
miR-1	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-1 совпала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-133a	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-133a совпала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-208b	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-208b совпала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-499	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-499 совпала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-19b-3p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-19b-3p в плазме положительно связана с cTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]
miR-134-5p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-134-5p в плазме положительно связана с cTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]

miR-186-5p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-186-5p в плазме положительно связана с сTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]
<i>Доклинические исследования</i>					
miR-1	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-1 была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	Jayawardena E. et al., 2022 [37]
miR-133a	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-133a была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	
miR-208b	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-208b была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	
miR-499-5p	Экспериментальное исследование	Культивированные кардиомиоциты	Животная модель инфаркта миокарда (крысы)	Гипоэкспрессия miR-499-5p является молекулярным биомаркером прогрессирования ОИМ	[Li Y. et al., 2016 [38]
miR-223-3p	Экспериментальное исследование	Культивированные кардиомиоциты	Животная модель инфаркта миокарда (крысы)	Гиперэкспрессия miR-223-3p способствует апоптозу кардиомиоцитов	Zhang Z. et al., 2020 [39]

Обсуждение. Ранняя диагностика ОИМ у пациентов с ОКС чрезвычайно важна. Однако, несмотря на многолетнее изучение и разработку клинико-лабораторных биомаркеров (прежде всего, исследования уровня тропонина и МВ-КК в крови), которые внедрены в реальную клиническую практику, имеет перспективы дальнейшего улучшения. Представленный описательный обзор убедительно демонстрирует, что исследование паттернов циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с предполагаемым ОИМ может повысить качество диагностики этого серьезного и потенциально фатального сердечно-сосудистого заболевания на ранних стадиях его развития и таким образом улучшить специализированную медицинскую помощь и снизить уровень летальности и инвалидизации. Важной находкой настоящего обзора являются доказательства того, что уровни циркулирующих микроРНК, которые преимущественно экспрессируются в миокарде, могут значительно (в десятки и сотни раз) резко нарастать с первых часов развития ОИМ и опережать достижение пиковых уровней ранее известных лабораторных биомаркеров этого сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, циркулирующие микроРНК (рис. 1) являются не только перспективными, но и надежными (чувствительными и специфичными) биомаркерами ОИМ. Их значение в диагностике, оценке степени тяжести и прогноза ОИМ, прежде всего, объясняется возможностью быстрого обнаружения изменения экспрессии циркулирующих микроРНК в образцах крови.

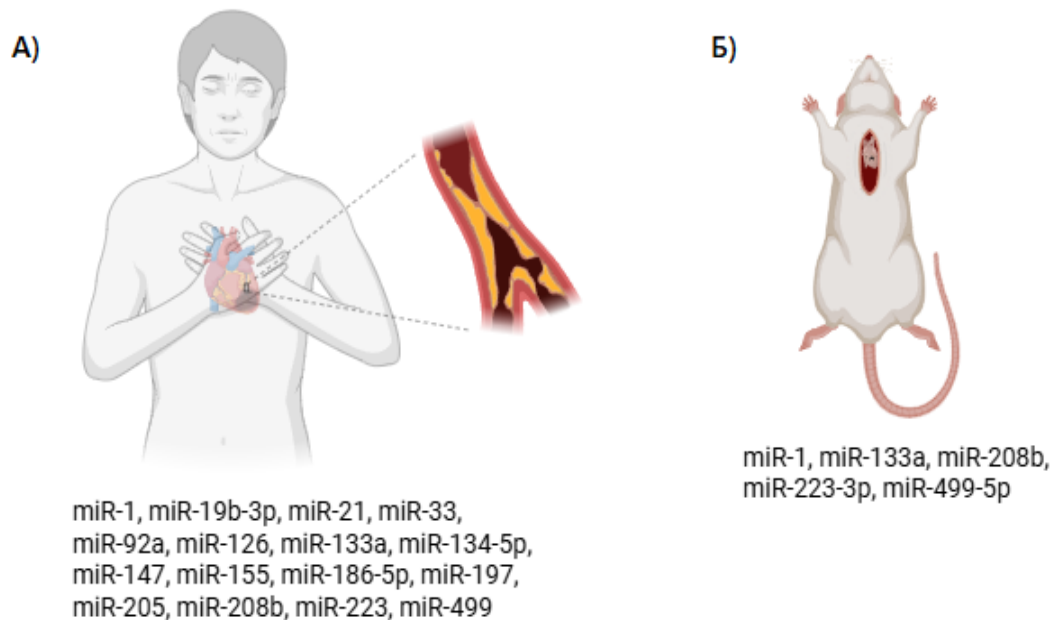


Рис. 1. Паттерн циркулирующих микроРНК при остром инфаркте миокарда у людей (А) и экспериментальных животных (Б)

Рассмотренная привлекательная методология определения новых молекулярных биомаркеров ОИМ характеризуется низкой инвазивностью и относительной простотой высокопроизводительных систем детекции, обработки и анализа полученных результатов. Кроме того, циркулирующие микроРНК проявляют замечательную стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [40]. Это объясняет растущее число доклинических и клинических исследований роли микроРНК в развитии ишемии миокарда и реперфузионном повреждении, поскольку траектория экспрессии некоторых микроРНК (miR-1, miR-19b-3p, miR-21, miR-33, miR-92a, miR-126, miR-133a, miR-134-5p, miR-147, miR-155, miR-186-5p, miR-197, miR-205, miR-208b, miR-223, miR-499) у пациентов с ОИМ имеет очень быстрый темп, начиная с первого часа от дебюта заболевания. Доклинические исследования на животной модели ОИМ и культуре кардиомиоцитов свидетельствует о том, что и другие микроРНК (miR-1, miR-133a, miR-208b, miR-223-3p, miR-499-5p) могут в будущем быть включены в диагностические панели для последующего внедрения в реальную клиническую практику.

Заключение. Представленный краткий обзор свидетельствует о том, что ранняя диагностика ОИМ имеет перспективы развития за счет разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых лабораторных тестов, включая исследование уровня циркулирующих микроРНК в крови с первых часов развития ОКС.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Петрова М.М., Шнайдер Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования.

Петров А.В., Каскаева Д.С., Евсюков А.А. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования.

Шнайдер Н.А., Петров А.В. – написание текста статьи.

Петрова М.М., Дмитренко Д.В. – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Долевое участие каждого автора:

Петрова М.М. – 20%;

Шнайдер Н.А. – 20%;

Дмитренко Д.В. – 10%;

Петров А.В. – 20%;

Каскаева Д.С. – 15%;

Евсюков А.А. – 15%.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.20. – Кардиология;

3.1.18. – Внутренние болезни;

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Ojha N., Dhamoon A.S. Myocardial Infarction [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Sept 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>.
2. Попов А.П., Сопрунов Н.И. Заболевание сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вестник науки. 2019; 2 (11): 49–53.
3. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца. Colloquium-journal. 2020; 29 (81): 32-37. DOI: 10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37.
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2024 Aug [cited 2024 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
6. Нго Билонг Экеди Анж Вероник, Аксельрод А.С., Щекочихин Д.Ю. и соавт. Современный алгоритм диагностики ишемической болезни сердца: достижения и перспективы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12 (5): 418–428. DOI: 10.17116/kardio201912051418.
7. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). Journal of Clinical Practice. 2020; 11 (4): 70–82. DOI: 10.17816/clinpract48893.
8. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (2): 2590. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.
9. Lozano-Velasco E., Inácio J.M., Sousa I., et al. miRNAs in Heart Development and Disease. Int J Mol Sci. 2024; 25 (3): 1673. DOI: 10.3390/ijms25031673.
10. Mahjoob G., Ahmadi Y., Fatima Rajani H., et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. J Clin Lab Anal. 2022; 36 (5): e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380.
11. Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., et al. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. Trends Cardiovasc Med. 2023; 33 (4): 195-201. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.004.
12. Nappi F., Avtaar Singh S.S., Jitendra V., et al. The Roles of microRNAs in the Cardiovascular System. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24 (18): 14277. DOI: 10.3390/ijms241814277.
13. Bostjancic E., Zidar N., Glavac D. MicroRNA microarray expression profiling in human myocardial infarction. Dis Markers. 2009; 27 (6): 255-268. DOI: 10.3233/DMA-2009-0671.
14. Wang K.J., Zhao X., Liu Y.Z., et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction. Cell Physiol. Biochem. 2016; 38(3): 1015–1029. DOI: 10.1159/000443053.

15. Singh G.B., Cowan D.B., Wang D.Z. Tiny Regulators of Massive Tissue: MicroRNAs in Skeletal Muscle Development, Myopathies, and Cancer Cachexia. *Front Oncol.* 2020; 10: 598964. DOI: 10.3389/fonc.2020.598964.
16. Huang X., Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022; 68 (7): 135–140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
17. Cheng Y., Tan N., Yang J., et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119 (2): 87–95. DOI: 10.1042/CS20090645.
18. Ai J., Zhang R., Li Y., et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391 (1): 73–77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005.
19. Yu Y., Liu H., Yang D., et al. Aloe-emodin attenuates myocardial infarction and apoptosis via up-regulating miR-133 expression. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104315. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104315.
20. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010; 31 (6): 659–666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013.
21. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010; 31 (22): 2765–2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
22. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51 (5): 872–875. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
23. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 160: 108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004.
24. Huang X.H., Li J.L., Li X.Y., et al. miR-208a in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 773314. DOI: 10.3389/fcvm.2021.773314.
25. Liu C., Zheng H., Xie L., et al. Decreased miR-208 induced ischemia myocardial and reperfusion injury by targeting p21. *Pharmazie.* 2016; 71 (12): 719–723. DOI: 10.1691/ph.2016.6740.
26. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 60 (4): 290–299. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
27. Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324 (5935): 1710–1713. DOI: 10.1126/science.1174381.
28. Loyer X., Potteaux S., Vion A.C., et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2014; 114 (3): 434–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.
29. Liu G., Friggeri A., Yang Y., et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (37): 15819–15824. DOI: 10.1073/pnas.0901216106.
30. Son D.J., Kumar S., Takabe W., et al. The atypical mechanosensitive microRNA-712 derived from pre-ribosomal RNA induces endothelial inflammation and atherosclerosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 3000. DOI: 10.1038/ncomms4000.
31. Du F., Yu F., Wang Y., et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (4): 759–767. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701.
32. Tabet F., Vickers K.C., Cuesta Torres L.F., et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun.* 2014; 5: 3292. DOI: 10.1038/ncomms4292.
33. Wei Y., Zhu M., Corbalán-Campos J., et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (4): 796–803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
34. Rayner K.J., Suárez Y., Dávalos A., et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science.* 2010; 328 (5985): 1570–1573. DOI: 10.1126/science.1189862.
35. Li Y.Q., Zhang M.F., Wen H.Y., et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and

- cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68 (1): 75–80. DOI: 10.6061/clinics/2013(01)oa12.
36. Gidlöf O., Andersson P., van der Pals J., et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. *Cardiology*. 2011; 118 (4): 217–226. DOI: 10.1159/000328869.
37. Jayawardena E., Medzikovic L., Ruffenach G., et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Their Potential as Therapeutic Strategy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1512. DOI: 10.3390/ijms23031512.
38. Li Y., Lu J., Bao X., et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*. 2016; 7 (24): 35607-35617. DOI: 10.18632/oncotarget.9597.
39. Zhang Z., Qiao G., Sun Z., et al. Expression of miR-223-3p in a rat model of myocardial infarction and the effects of miR-223-3p on cardiomyocytes. *All Life*. 2020; 13 (1): 407–415. DOI: 10.1080/26895293.2020.1796827.
40. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., et al. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015; 20 (10): 19030-19040. DOI: 10.3390/molecules201019030.

References:

- Ojha N., Dharamoon A.S. Myocardial Infarction [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Sept 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
- Popov A.P., Soprunov N.I. Heart disease: Ischemic heart disease (IHD). *Science Bulletin*. 2019; 2(11): 49-53. in Russian
- Gmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Y.V. Coronary heart disease. *Colloquium Journal*. 2020; 29(81): 32-37. in Russian
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. in Russian. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2024 Aug [cited 2024 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Ngo Bilong Ekedí Anzh Veronik , Akselrod A.S., Shchekochikhin D.Iu., et al. Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019; 12(5): 418-428. in Russian. DOI: 10.17116/kardio201912051418.
- Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11(4): 70–82. DOI: 10.17816/clinpract48893.
- Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(2): 2590. in Russian. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.
- Lozano-Velasco E., Inácio J.M., Sousa I., et al. miRNAs in Heart Development and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1673. DOI: 10.3390/ijms25031673.
- Mahjoob G., Ahmadi Y., Fatima Rajani H., et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. *J Clin Lab Anal*. 2022; 36(5): e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380.
- Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., et al. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. *Trends Cardiovasc Med*. 2023; 33(4): 195-201. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.004.
- Nappi F., Avtaar Singh S.S., Jitendra V., et al. The Roles of microRNAs in the Cardiovascular System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18): 14277. DOI: 10.3390/ijms241814277.
- Bostjancic E., Zidar N., Glavac D. MicroRNA microarray expression profiling in human myocardial infarction. *Dis Markers*. 2009; 27(6): 255-268. DOI: 10.3233/DMA-2009-0671.
- Wang K.J., Zhao X., Liu Y.Z., et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising

- novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 38(3): 1015–1029. DOI: 10.1159/000443053.
15. Singh G.B., Cowan D.B., Wang D.Z. Tiny Regulators of Massive Tissue: MicroRNAs in Skeletal Muscle Development, Myopathies, and Cancer Cachexia. *Front Oncol.* 2020; 10: 598964. DOI: 10.3389/fonc.2020.598964.
 16. Huang X., Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022; 68(7): 135-140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
 17. Cheng Y., Tan N., Yang J., et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119(2): 87-95. DOI: 10.1042/CS20090645.
 18. Ai J., Zhang R., Li Y., et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391(1): 73-77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005.
 19. Yu Y., Liu H., Yang D., et al. Aloe-emodin attenuates myocardial infarction and apoptosis via up-regulating miR-133 expression. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104315. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104315.
 20. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010; 31(6): 659-666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013.
 21. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010; 31(22): 2765-2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
 22. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51(5): 872-875. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
 23. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 160: 108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004.
 24. Huang X.H., Li J.L., Li X.Y., et al. miR-208a in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 773314. DOI: 10.3389/fcvm.2021.773314.
 25. Liu C., Zheng H., Xie L., et al. Decreased miR-208 induced ischemia myocardial and reperfusion injury by targeting p21. *Pharmazie.* 2016; 71(12): 719-723. DOI: 10.1691/ph.2016.6740.
 26. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 60 (4): 290-299. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
 27. Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324(5935): 1710-1713. DOI: 10.1126/science.1174381.
 28. Loyer X., Potteaux S., Vion A.C., et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2014; 114(3): 434-443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.
 29. Liu G., Friggeri A., Yang Y., et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(37): 15819-15824. DOI: 10.1073/pnas.0901216106.
 30. Son D.J., Kumar S., Takabe W., et al. The atypical mechanosensitive microRNA-712 derived from pre-ribosomal RNA induces endothelial inflammation and atherosclerosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 3000. DOI: 10.1038/ncomms4000.
 31. Du F., Yu F., Wang Y., et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(4): 759-767. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701.
 32. Tabet F., Vickers K.C., Cuesta Torres L.F., et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun.* 2014; 5: 3292. DOI: 10.1038/ncomms4292.
 33. Wei Y., Zhu M., Corbalán-Campos J., et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(4): 796-803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
 34. Rayner K.J., Suárez Y., Dávalos A., et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis.

Science. 2010; 328(5985): 1570-1573. DOI: 10.1126/science.1189862.

35. Li Y.Q., Zhang M.F., Wen H.Y., et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(1): 75-80. DOI: 10.6061/clinics/2013(01)oa12.
36. Gidlöf O., Andersson P., van der Pals J., et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. *Cardiology*. 2011; 118(4): 217-226. DOI: 10.1159/000328869.
37. Jayawardena E., Medzikovic L., Ruffenach G., et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Their Potential as Therapeutic Strategy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1512. DOI: 10.3390/ijms23031512.
38. Li Y., Lu J., Bao X., et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*. 2016; 7(24): 35607-35617. DOI: 10.18632/oncotarget.9597.
39. Zhang Z., Qiao G., Sun Z., et al. Expression of miR-223-3p in a rat model of myocardial infarction and the effects of miR-223-3p on cardiomyocytes. *All Life*. 2020; 13(1): 407-415. DOI: 10.1080/26895293.2020.1796827.
40. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., et al. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015; 20(10): 19030-19040. DOI: 10.3390/molecules201019030.

Информация об авторах:

1. **Петрова М.М.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058; Researcher ID: L-5623-2014; Elibrary (Author ID): 613080; Author ID (Scopus): 23987271200.
2. **Шнайдер Н.А.**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», e-mail: naschnaider@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2840-837X; Researcher ID: M-7084-2014; Elibrary (Author ID): 185359; Author ID (Scopus): 24503222300.
3. **Дмитренко Д.В.**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующий неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, заведующая лабораторией медицинской генетики, e-mail: mart2802@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4639-6365; Researcher ID: H-7787-2016; Elibrary (Author ID): 614958; Author ID (Scopus): 55413907300.
4. **Петров А.В.**, студент, e-mail: artvpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2757-4875; Researcher ID: AGZ-3730-2022; Elibrary (Author ID): 1154385; Author ID (Scopus): 57375055400.
5. **Каскаева Д.С.**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, руководитель отделения общей врачебной практики, e-mail: dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530; Researcher ID: S-8106-2016; Elibrary (Author ID): 543648; Author ID (Scopus): 48662493200.
6. **Евсюков А.А.**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: evsukovsasha@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1575-633X; Elibrary (Author ID): 543649; Author ID (Scopus): 6602687133.

Author information:

1. **Petrova M.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, e-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058; Researcher ID: L-5623-2014; Elibrary (Author ID): 613080; Author ID (Scopus): 23987271200.
2. **Shnayder N.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology; Leading Researcher of the Center of Collective Usage «Molecular and Cell Technologies», e-mail: naschnaider@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2840-837X;

Researcher ID: M-7084-2014; Elibrary (Author ID): 185359; Author ID (Scopus): 24503222300.

3. **Dmitrenko D.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Head of the Laboratory of Medical Genetics, e-mail: mart2802@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4639-6365; Researcher ID: H-7787-2016; Elibrary (Author ID): 614958; Author ID (Scopus): 55413907300.
4. **Petrov A.V.**, Student, e-mail: artvpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2757-4875; Researcher ID: AGZ-3730-2022; Elibrary (Author ID): 1154385; Author ID (Scopus): 57375055400.
5. **Kaskaeva D.S.**, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, Head of the Department of General Medical Practice, e-mail: dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530; Researcher ID: S-8106-2016; Elibrary (Author ID): 543648; Author ID (Scopus): 48662493200.
6. **Evsyukov A.A.**, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, e-mail: evsukovsasha@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1575-633X; Elibrary (Author ID): 543649; Author ID (Scopus): 6602687133.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

^{1,2}Ямщиков О.Н., ^{1,2}Марченко А.П., ^{1,2}Емельянов С.А.,

³Игнатова С.А., ⁴Македонская И.В., ¹Марченко Н.А.

ПЛОСКОСТНЫЕ РЕГИОНАРНЫЕ БЛОКАДЫ

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
Институт медицины и здоровьесбережения, РФ, 392000, Россия,

г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33;

²ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска», РФ, 393190, Россия,
Тамбовская область, г. Котовск, ул. Пионерская, 24;

³ТОГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина г. Тамбова»,
РФ, 392000, Россия г. Тамбов, ул. Карла Маркса, д.234/365;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Медицинский институт, РФ, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

Резюме.

Аннотация. Парадигма современного анестезиологического обеспечения включает в себя мультимодальность обезбоживания, одним из главных компонентов которой является прерывание передачи афферентного болевого импульса на этапе трансмиссии. Регионарные периферические блокады успешно справляются с этой задачей. Блокады периферических нервов, проходящих в плоских межмышечных и межфасциальных пространствах, в последнее время стали все чаще применяться как компонент операционного и послеоперационного обезбоживания. Объясняется это широким внедрением ультразвуковой навигации при проведении анестезиологических и реанимационных манипуляций, что дает хорошую визуализацию анатомических структур, возможность контроля продвижения иглы, позиционирования ее дистального конца и контроля распространения местного анестетика. Наиболее часто выполняемыми являются такие плоскостные блоки, как поперечно-плоскостная блокада в области передней брюшной стенки, блокада грудных нервов, блокада в плоскости мышц, выправляющих спину, блокада влагалища прямой мышцы живота, паравертебральная блокада. Все эти методики объединяет поверхностное расположение анатомических структур и их хорошая ультразвуковая визуализация, отсутствие рядом расположенных крупных сосудов и нервных стволов, что сводит к минимуму непреднамеренное ранение сосудов и нервов, использование низких доз местных анестетиков, что сводит к минимуму риск развития системной токсичности, а также минимальное воздействие на гемодинамику, хороший и предсказуемый анальгетический эффект. В данной статье рассматривается анатомия, показания, методики проведения шести наиболее часто выполняемых плоскостных блокад, которые способны обеспечить эффективное операционное и послеоперационное обезбоживание, раннюю активизацию, комфорт пациентов и сокращение сроков госпитализации. Популяризации этих видов плоскостных блокад будет способствовать информирование врачей-анестезиологов о технических особенностях их проведения и тех преимуществах, которые они предоставляют.

Цель исследования: обобщить и представить современные сведения о наиболее часто выполняемых и наиболее эффективных регионарных периферических плоскостных блокадах.

Материалы и методы. При написании статьи проведен анализ литературы по регионарным периферическим плоскостным блокадам из открытых электронных научных баз данных PubMed, национальной электронной медицинской библиотеки США и баз данных российской научной электронной библиотеки Elibrary и Cyberleninka.

Заключение. Соноскопически хорошо визуализируемые анатомические ориентиры, отсутствие близко расположенных крупных сосудистых и нервных образований, хороший пролонгированный анальгетический эффект даже при однократном введении местного анестетика, возможность продленного обезбоживания с использованием катетерных технологий при проведении регионарных

плоскостных блокад создает условия для безопасного, безопиоидного и технически простого в выполнении послеоперационного обезбоживания, что в совокупности способствует все более широкому применению этих видов блокад.

Ключевые слова: блокада периферических нервов, регионарная анестезия, ультразвуковая диагностика, плоскостные блоки

^{1,2}Yamshchikov O.N., ^{1,2}Marchenko A.P., ^{1,2}Emelianov S.A.,
³Ignatova S.A., ⁴Makedonskaya I.V., ¹Marchenko N.A.

PLANE REGIONAL BLOCKS

¹Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Institute of medicine and health care;

²City Clinical Hospital of Kotovsk, Tambov region;

³City Clinical Hospital named after I.S. Dolgushin №. 3, Tambov;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow

Resume.

Annotation. The paradigm of current anesthesiological provision includes multimodality of anesthesia, one of the main components of which is the interruption of the transmission of an afferent pain impulse at the transmission stage. Regional peripheral blocks successfully cope with this task. Blocks of peripheral nerves passing through the flat intermuscular and interfascial spaces have recently become increasingly used as a component of surgical and postoperative anesthesia. This is explained by the widespread introduction of ultrasound navigation during anesthesiological and resuscitation manipulations, which provides good visualization of anatomical structures, the ability to control the movement of the needle, positioning its distal end and control the spread of local anesthetic. The most frequently performed are such planar blocks as: transversely planar block in the anterior abdominal wall, block of the thoracic nerves, block in the plane of the muscles straightening the back, block of the vagina of the rectus abdominis muscle, paravertebral block. All these techniques are united by the superficial location of anatomical structures and their good ultrasound imaging, the absence of nearby large vessels and nerve trunks, which minimizes unintentional injury of vessels and nerves, the use of low doses of local anesthetics, which minimizes the risk of systemic toxicity, as well as minimal effects on hemodynamics, a good and predictable analgesic effect. This article discusses the anatomy, indications, and techniques of the six most frequently performed planar blocks, which are able to provide effective surgical and postoperative anesthesia, early activation, patient comfort, and shorter hospitalization times. The popularization of these types of planar blocks will be facilitated by informing anesthesiologists about the technical features of their implementation and the advantages they provide.

Aim. To summarize and present up-to-date information on the most frequently performed and most effective regional peripheral planar blocks.

Materials and methods. When writing the article, the literature on regional peripheral planar blocks was analyzed from the open electronic scientific databases PubMed, the national electronic medical library of the USA and the databases of the Russian scientific electronic library Elibrary and Cyberleninka.

Conclusion. Sonoscopically well-visualized anatomical landmarks, the absence of closely located large vascular and nerve formations, a good prolonged analgesic effect even with a single injection of a local anesthetic, the possibility of prolonged anesthesia using catheter technologies during regional planar blocks creates conditions for safe, opioid-free and technically easy to perform postoperative anesthesia, which together contributes to an increasingly widespread use these types of blocks.

Keywords: block of peripheral nerves, regional anesthesia, ultrasound diagnostics, plane blocks

Введение. В практической и теоретической медицине сохраняется неуклонная тенденция к совершенствованию методов анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств. Особое внимание уделяется развитию и внедрению новых методов регионарного обезбоживания, которые позволяют эффективно бороться с болью, обеспечивая при этом безопасность анестезии, минимизировать побочные эффекты, снизить количество осложнений и повысить удовлетворенность

пациентов от анестезиологического пособия и оперативного вмешательства. В данной статье мы рассмотрим новые методы регионарных блокад, которые завоевывают все большее количество поклонников как в среде анестезиологов-реаниматологов, так и среди оперирующих врачей различных специальностей, анатомические особенности, технику выполнения и область их применения.

В современной клинической практике хирургическая помощь оказывается согласно «программе ускоренного выздоровления». Основоположником данной стратегии является *H. Kehlet*. Данная концепция направлена на модуляцию хирургического стресс-ответа организма больного, так как данный фактор является одним из важных катализаторов появления дисфункции функционирования органов и систем [1].

Регионарные методы как компонент мультимодальной анестезии/анальгезии, особенно с использованием соноскопических технологий, позволяющих легко идентифицировать анатомические структуры области регионарной блокады, визуально контролировать продвижение иглы и распространение анестетика, находят все более широкое применение в клинической практике [2].

В данной статье будут представлены шесть наиболее часто выполняемых регионарных блокад, таких как: Transverse abdominis plane block (TAP-блок) – поперечно-плоскостная блокада в области передней брюшной стенки, Pectoralis nerves block (PECS I и PECS II - блоки) – блокада грудных нервов, Erector spinae plane block (ESP-блок) – блокада в плоскости мышц, выправляющих спину, Rectus sheath block (RSB) – блокада влагалища прямой мышцы живота, Paravertebral block (PVB) – блокада паравертебральных нервов или паравертебральная блокада (ПВБ).

TAP-блок.

Одним из методов регионарной анестезии, широко применяемым в зарубежной и отечественной практике является transverse abdominis plane block (TAP-блок) - блокада грудных и поясничных нервов, проходящих в пространстве между внутренней косой и поперечной мышцами живота. Данная техника впервые была представлена и описана *Raft A.N* в 2001 г, а в 2007 г *Hebbard P.* описал выполнение TAP-блокады с использованием ультразвукового контроля. При этом анатомическим ориентиром для проведения блокады служил треугольник Пти, описанный французским хирургом *Petit J.L.* как «анатомическое образование, ограниченное внутренним краем наружной косой мышцы живота, наружным краем широчайшей мышцы спины и гребнем подвздошной кости, при этом дном треугольника является внутренняя косая мышца живота» [3, 4].

Техника выполнения. Ультразвуковую визуализацию анатомических структур проводят в зоне треугольника Пти по боковой поверхности передней брюшной стенке. «Ультразвуковой датчик устанавливают в горизонтальной плоскости по средней подмышечной линии поперечно брюшной стенке между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Визуализируют три мышцы: наружную и внутреннюю косую и поперечную мышцу живота. При пункции используют иглу длиной в 100 мм с коротким срезом типа Spinoscan с диаметром иглы от 20 G до 25 G, которую вводят в плоскости датчика (in plane) приблизительно на 3–4 мм медиальнее места установки ультразвукового датчика. Проходят через кожу, подкожную клетчатку, наружную и внутреннюю косые мышцы живота и попадают в пространство между внутренней косой и поперечной мышцей живота, где расположены грудопоясничные нервы спинномозговых корешков T6 – L1, которые из поперечного пространства, перфорируя прямую и поперечную мышцу живота, иннервируют кожу передней брюшной стенки от околопупочной до паховой области, медиальной поверхности бедра, передней части мошонки и половых губ» [5]. После чего выполняют аспирационную пробу и вводят дозу местного анестетика. Межфасциальное распространение местного анестетика по своей форме напоминает двояковыпуклую линзу. Таким образом, достигается блокада афферентной ноцицептивной иннервации переднелатеральной брюшной стенки.

Интерес к TAP-блокадам в качестве дополнения к обезболиванию после абдоминальных операций, таких как кесарево сечение, гистерэктомия, холецистэктомия, колэктомия, простатэктомия и грыжепластика возрос, так как эффективность таких блокад в послеоперационном периоде подтверждается многочисленными исследованиями. Так, в исследовании *Celik Ilhan S*, где оценивался анальгетический эффект TAP-блокады в послеоперационном периоде после оперативных

вмешательств по поводу паховой грыжи, авторы отметили увеличение промежутка между временем окончания операции до времени первого введения наркотического анальгетика в группе, где выполнялась блокада пространства поперечной мышцы живота по сравнению с группой, где такая блокада не выполнялась [6].

Georgi Penev и *Evgeni Grigorov* в проведенном рандомизированном проспективном контрольном исследовании послеоперационной анальгетической эффективности ТАР-блока при тотальной абдоминальной гистерэктомии выявили снижение количества вводимых в послеоперационном периоде наркотических анальгетиков, что свидетельствовало о качественной послеоперационной анальгезии в условиях выполненной блокады [7].

PECS I и PECS II – блоки.

Методы регионарной анестезии могут уменьшить острую и хроническую послеоперационную боль. Торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия и торакальная паравертебральная блокада использовались в качестве продленного послеоперационного обезболивания при оперативных вмешательствах на передней грудной стенке, однако данные методики могут вызывать серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также тяжелые неврологические и инфекционные осложнения [8, 9]. В прошлом десятилетии в качестве альтернативы торакальной эпидуральной анестезии или паравертебральной блокаде были разработаны торакальные межфасциальные блокады с использованием ультразвуковой навигации. Этим методом регионарного обезболивания является *rectoralis nerves block* (PECS) – блокада грудных нервов. Данная техника впервые была представлена и описана в 2012 году *Blanco R.* Применяется данная техника при оперативных вмешательствах на переднелатеральной грудной стенке. Анатомическими ориентирами служат большая и малая грудные мышцы при блоке PECS I, а при блоке PECS II – малая грудная и передняя зубчатая мышцы [10].

Техника выполнения. Пациент находится в положении на спине с отведенной рукой в плечевом суставе. Линейный датчик устанавливают под акромиальным концом ключицы, визуализируя анатомические ориентиры: большую и малую грудные мышцы, а также грудоакромиальную артерию. Затем ультразвуковой датчик перемещают по передней подмышечной линии до тех пор «пока малая грудная и передняя зубчатая мышцы не будут идентифицированы на уровне 4-го ребра на уровне грудоакромиальной артерии, после чего иглу вводят в плоскости датчика (*in plane*) в направлении от каудального отдела к краниальному в межфасциальное пространство между малой грудной и большой грудной мышцами (PECS I) или между малой грудной и зубчатой мышцами (PECS II), где находятся внутрикостные III, IV, V, VI межреберные нервы и большой грудной нерв. При пункции используют иглу длиной 100 мм с коротким срезом типа *Spinocan* с диаметром иглы от 20 G до 25 G» [11]. После чего выполняют аспирационную пробу и вводят дозу местного анестетика в количестве 15 мл. Также проводят ультразвуковой контроль распространения местного анестетика [11].

В своем рандомизированном контролируемом исследовании блокады грудных нервов (PECS- II) при радикальной мастэктомии авторы *Jabari A.A, Robertson M. et al* выяснили, что блокада PECS II снижает кумулятивную дозу морфина за 24 и 48 часов после радикальной мастэктомии по сравнению с контрольной группой [12].

Исследование, проведенное *Буяновым А.С. и соавт.*, показало, что блокада грудных нервов в сочетании с общей анестезией обеспечивает эффективное обезболивание во время операции на молочной железе с подмышечной лимфодиссекцией и представляет собой наилучший альтернативный метод обезболивания в анестезиологической практике при оперативных вмешательствах в области передней грудной стенки [13].

ESP-блок.

Еще одна не так давно появившаяся методика межфасциальной блокады – это блокада пространства мышц, выпрямляющих спину, *erector spinae plane block* (ESP-блок). Группа мышц, выпрямляющих позвоночник (*musculus erector spinae*), включает в себя три глубокие мышцы спины: длинейшую (*musculus longissimus dorsi*), подвздошно-реберную (*musculus iliocostalis*) и остистую мышцы (*musculus spinalis*). Эта блокада впервые была описана *M. Forero et al* в 2016 г. [14]. Его

преимуществами являются возможность блокировать одноуровневой инъекцией как надпупочные дерматомы «на передней стенке (апоневроз наружной косой мышцы живота, передний листок апоневроза внутренней косой мышцы), на задней стенке (задний листок апоневроза внутренней косой, апоневроз поперечной мышц и поперечная фасция), так и подпупочные дерматомы на передней стенке (апоневроз наружной, внутренней косой и апоневроз поперечной мышц), на задней стенке (поперечная фасция)» [15, 16].

В исследовании, проведенном *Cui Y. et al*, результаты показали, что по сравнению с контрольной группой ESP-блок снизил потребление опиоидов в течение первых 24 часов у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на грудной клетке [17, 18].

Однако низкая частота применения блокады пространства мышц, выпрямляющих спину, связана с недостаточным количеством проведенных исследований на данную тему и отсутствием убедительных доказательств преимуществ этого вида обезболивания перед общей многокомпонентной анестезией и нейроаксиальными блокадами [19].

Техника выполнения. «Линейный датчик ультразвукового аппарата размещают параллельно позвоночному столбу примерно в 3 см латеральнее от него на уровне поперечных отростков Th5 и Th6 позвонков, над которыми располагаются трапецевидная мышца, большая ромбовидная мышца и мышцы, выпрямляющие спину. Затем высокочастотный линейный ультразвуковой датчик устанавливают в поперечном направлении на этом уровне, чтобы идентифицировать кончик поперечного отростка Th5, а затем датчик поворачивают в продольном направлении для получения парасагиттального изображения. Иглу 22G, к которой присоединён шприц с раствором местного анестетика, проводят в сагиттальной плоскости краниокаудально под углом 45 градусов в направлении поперечного отростка позвонка Th5. После прохождения дистальным концом иглы внутренней фасции мышцы, выпрямляющей позвоночник, выполняют предварительную инъекцию 1 мл раствора местного анестетика для отслоения внутренней фасции мышцы, выпрямляющей позвоночник от межпоперечной связки, соединяющей поперечные отростки двух соседних позвонков, что свидетельствует о правильном положении кончика иглы, после чего медленно вводят оставшийся раствор местного анестетика. Через 30 минут с помощью теста «pin prick» оценивают развитие сенсорного блока» [20].

Авторы *S.D. Adhikary et al* в проведенном рандомизированном исследовании выявили, что ESP-блок при множественных переломах ребер способствует не только улучшению дыхательной функции легких, но и в значительной мере снижает потребность в назначении наркотических анальгетиков. Также осложнений, связанных с такой блокадой, не было отмечено ни у одного из пациентов, в частности, среднее артериальное давление оставалось неизменным по сравнению с исходным уровнем [21].

Зарубежные исследователи обсуждали возможность применения ESP-блока для анальгезии тазобедренного сустава, результаты дискуссий привели к выводу, что блокаду ESP на поясничном уровне сложно выполнить классическим парасагиттальным доступом из-за большей глубины расположения поясничных поперечных отростков по сравнению с грудными, и по этой причине было принято решение выбрать более простой подход, а именно – способ «Трилистника», ранее описанный *De Cassai et al*. Во время реализации этого подхода была отмечена интересная особенность распространения местного анестетика по трем разным путям, а именно – между поперечным отростком и мышцей, выпрямляющей позвоночник аналогично блокаде ESP между квадратной и поясничной мышцами, что типично для трансмышечной блокады, между квадратной мышцей и мышцей, выпрямляющей позвоночник. Применение данной техники было успешным, однако необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы подтвердить анальгетическую эффективность поясничной блокады ESP при операциях на тазобедренном суставе [22].

RSB-блокада влагалища прямой мышцы живота.

Все большую популярность приобретает блокада влагалища прямой мышцы живота (RSB – Rectus Sheat Block), впервые описанная в 1899 году доктором *Schleich C.L.*, благодаря использованию ультразвукового контроля, что дает большой процент успешных блокад и низкую частоту осложнений.

Однако количество рандомизированных клинических исследований, подтверждающих ее эффективность, ограничено. В некоторых зарубежных исследованиях было отмечено положительное влияние блокады влагалища прямой мышцы живота в послеоперационном периоде при оперативных вмешательствах на передней брюшной стенке [23].

Анатомическими особенностями этой области является то, что иннервация переднебоковой «брюшной стенки сегментарная, осуществляется она за счет ветвей шести нижних межреберных нервов и передней ветвью первого пояснично-крестцового нерва. Эти нервы, перфорируя задний листок апоневроза внутренней косой мышцы живота, проникают между прямой мышцей живота и задним листком ее влагалища» [24]. Показаниями к блокаде являются операции в мезогастральной области и в области белой линии живота.

Техника выполнения. Линейный ультразвуковой датчик устанавливают в проекции прямой мышцы живота, а именно – на уровне линии, соединяющей нижние точки реберных дуг. После местной анестезии кожи пункционную иглу продвигают в плоскости датчика. Ультразвуковое подтверждение правильного размещения иглы определяется равномерной гидродиссекцией плоскости местным анестетиком между прямой мышцей живота и задним листком ее влагалища [25]. Однако однократное введение раствора местного анестетика в плоскость между прямой мышцей живота и задним листком ее влагалища обеспечивает блок только ноцигенной боли, а при полостных оперативных вмешательствах с целью нивелирования вегетативной боли прибегают к продленной двухсторонней блокаде влагалищ прямых мышц живота, что значительно позволяет снизить использование наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде [26].

В проведенном клиническом исследовании авторами *Bakshi S.G. et al.*, был отмечен значительный опиоид-сберегающий эффект в послеоперационном периоде после срединной лапаротомии в группе, где проводилась RSB-блокада с установкой катетера в пространство между прямой мышцей живота и задним листком ее влагалища в целях продленного послеоперационного обезболивания, в сравнении с контрольной группой [27].

Блокада паравертебральных нервов (PVB).

Блокада паравертебральных нервов (PVB – Paravertebral block) как метод регионарной блокады периферических нервов был предложен *U. Sellheim et al* в 1905 г., однако популярность приобрел в начале 2000-х годов в связи с появлением ультразвука [28]. Доступная литература подтверждает использование различных типов блокады нервов и даже комбинаций различных блоков, одной из которых является блокада паравертебральных нервов. Паравертебральная блокада представляет собой простой, эффективный и безопасный метод обезболивания пациентов хирургического профиля. Отсутствие моторного блока и изменений в гемодинамике, PVB позволяет начать раннюю активизацию пациентов [29].

Паравертебральное пространство ограничено спереди париетальной плеврой, сзади – поперечными отростками позвонков, а с медиальной стороны – поверхностью позвонков, межпозвоночным отверстием и межпозвоночными дисками.

Техника выполнения. В зависимости от расположения ультразвукового датчика по отношению к поперечным отросткам есть несколько видов техник проведения данного вида обезболивания.

Поперечная латеральная блокада в плоскости датчика (in plane), когда ультразвуковой датчик располагается перпендикулярно позвоночнику. Анатомическими ориентирами, которые визуализируются на мониторе, являются грудные позвонки, поперечный отросток и плевра в виде тонкой светлой полоски. Вкол иглы осуществляют в плоскости датчика латеральнее поперечного отростка, осуществляя ультразвуковой контроль на всем протяжении выполнения блокады.

При сагиттальной латеральной блокаде вне плоскости датчика (out of plane), когда ультразвуковой датчик располагают параллельно позвоночнику над поперечными отростками. Анатомическими ориентирами, которые визуализируются на мониторе являются, поперечные отростки, плевра. Поскольку вкол иглы осуществляют вне плоскости датчика и визуализация иглы не прослеживается на всем протяжении выполнения блокады. Этот метод более сложен с технической точки зрения из-за вероятности прокола плевральной полости.

При выполнении косой медиальной блокады датчик располагается косо на 45 градусов относительно поперечной оси позвоночника. Анатомическими ориентирами, которые визуализируются на мониторе, являются: грудной позвонок и плевра. Вкол иглы осуществляют в плоскости датчика между поперечными отростками.

«Поперечную медиальную блокаду выполняют в плоскости и вне плоскости ультразвукового датчика, вкол иглы осуществляют между поперечными отростками позвонков и в том и другом случаях, единственным отличием является только расположение датчика» [30].

В проведенном исследовании *M. Heesen et al* было обнаружено, что использование PVB в качестве метода послеоперационной анальгезии показало положительные результаты в виде значительного снижения интенсивности боли в первые 2 часа после оперативного вмешательства на молочной железе параллельно со значительно меньшим потреблением опиоидов, так же отмечалось сокращение продолжительности пребывания пациентов в стационаре в группе, которой проводили паравертебральную блокаду, в сравнении с контрольной группой [31].

Авторы *Kim J., Lee H. J. et al* считают, что блокада грудных симпатических ганглиев на уровне грудного отдела позвоночника (Th2 или Th3) может быть методом лечения боли в верхних конечностях [32].

Заключение.

Рассмотренные периферические плоскостные блокады являются наиболее часто выполняемыми блокадами периферических нервов, которые проходят в межмышечных и межфасциальных пространствах. Вводимый в эти пространства местный анестетик распространяется в плоскости этих пространств, поэтому эти блоки и называются плоскостными. Популярность перечисленные блокады заслужили за счет простоты их выполнения четким, визуализируемым с помощью ультразвука анатомическим структурам и возможностью быстрого освоения методик. Эти шесть видов регионарных блокад играют важную роль в современной медицинской практике, обеспечивая высокую эффективность и безопасность обезболивания при оперативных вмешательствах и при лечении болевых синдромов в хирургии, ортопедии и травматологии, неврологии и гинекологии. Использование этих блокад позволяет улучшить качество жизни пациентов, сократить прием наркотических анальгетиков и уменьшить количество побочных эффектов и осложнений, связанных с их применением. Осложнения и нежелательные побочные эффекты применения опиоидов можно избежать, используя регионарные блокады, в том числе и плоскостные блоки для послеоперационной анальгезии. Однако, поскольку рассмотренные выше методики представляют собой сравнительно новые способы регионарной анестезии, период поиска литературы ограничен временем их появления. Исследования в этой области в дальнейшем позволят расширить возможности применения этих новых методов регионарного обезболивания и повысить их эффективность в лечении различных заболеваний и состояний.

Соноскопически хорошо визуализируемые анатомические ориентиры, отсутствие близко расположенных крупных сосудистых и нервных образований, хороший пролонгированный анальгетический эффект даже при однократном введении местного анестетика, возможность продленного обезболивания с использованием катетерных технологий при проведении регионарных плоскостных блокад создает условия для безопасного, безопиоидного и технически простого послеоперационного обезболивания, что в совокупности способствует все более широкому их применению.

Сведения о вкладе авторов.

Ямщиков О.Н. – 30%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, окончательное утверждение для публикации.

Марченко А.П. – 20%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Емельянов С.А. – 20%: существенный вклад в научно-исследовательскую работу, доработка или исправление рукописи.

Игнатова С.А. – 15%: ответственность за целостность всех частей рукописи.

Македонская И.В. – 10%: доработка или исправление рукописи.

Марченко Н.А. – 5%: доработка или исправление рукописи.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.12. – Анестезиология-реаниматология.

Список литературы:

1. Затевахин И.И., Пасечник И.Н. Программа ускоренного выздоровления в хирургии (fasttrak) внедрена. Что дальше? Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. 117 (3). 70–75. <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-70-75>.
2. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю. и др. Послеоперационная анальгезия: современное состояние проблемы. Регионарная анестезия и лечение боли. 2004. 46.
3. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. Anaesthesia. 2001. 56 (10). 1024-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02279-40.x>.
4. Hebbard P., Fujiwara Y., Shibata Y. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. Anaesthesia and intensive care. 2007. 35 (4). 616–617.
5. Махарин О.А., Женило В.М., Скобло М.Л. Варианты поперечно-плоскостной блокады и блокады квадратной мышцы (обзор). Общая реаниматология. 2019. 15. 3. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-102-113>.
6. Çelik İlhan S., Tuncel Z., Özdemir M. et al. The Postoperative Analgesic Effect of Transversus Abdominis Plane Block in Inguinal Hernia Repair: A Randomized Controlled Study. Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences. 2023. 6 (2). 375–381. <https://doi.org/10.36516/jocass.1256502>.
7. Penev G., Grigorov E. Analgesic efficacy of preoperative ultrasound transversal abdominal plane block for open hysterectomy. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2022. 36 (1). 346–352, <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2081515>.
8. El-Tahan M.R. Role of thoracic epidural analgesia for thoracic surgery and its perioperative effects. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2017. 31 (4). 1417–26. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.010>.
9. Albi-Feldzer A., Duceau B., Nguessom W. et al. A severe complication after ultrasound-guided thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: total spinal anaesthesia: a case report. European Journal of Anaesthesiology. 2016. 33 (12). 949–51. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000536>.
10. Blanco R., Fajardo M., Maldonado T.P. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 2012. 59 (9). 470–5. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2012.07.003>.
11. Battista C., Krishnan S. Pectoralis Nerve Block. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2020.
12. Jabari A.A., Robertson M., El-Boghdadly K. et al. A randomised controlled trial of the pectoral nerves-2 (pecs-2) block for radical mastectomy. Anaesthesia. 2019. 74 (10). 1277–1281. <https://doi.org/10.1111/anae.14769>.
13. Буянов А.С., Стадлер В.В., Заболотский Д.В. и др. Блокада грудных нервов как компонент мультимодальной анальгезии при операциях по поводу рака молочной железы. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. 16 (6). 30–6. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-30-36>.
14. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H. et al. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. Regional anesthesia and pain medicine. 2016. 41 (5). 621–627. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>.
15. Adhikary S.D., Bernard S.A., Lopez H. et al. Erector spinae plane block versus retrolaminar block. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018. 43 (7). 756–762. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000798>.

16. Лахин Р.Е., Шаповалов П.А., Щеголев А.В. и др. Эффективность использования erector spinae plane блокады при кардиохирургических операциях: систематический обзор и метаанализ. *Анестезиология и реаниматология*. 2022. 6. 29–43. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206129>.
17. Cui Y., Wang Y., Yang J. et al. The Effect of Single-Shot Erector Spinae Plane Block (ESPB) on Opioid Consumption for Various Surgeries: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Pain Research*. 2022. 15. 683–699. <https://doi.org/10.2147/JPR.S346809>.
18. Koo C.H., Lee H.T., Na H.S. et al. Efficacy of Erector Spinae Plane Block for Analgesia in Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022. 36 (5). 1387–1395. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.029>.
19. Vaughan B.N., Bartone C.L., Mc Carthy C.M. et al. Ultrasound-Guided Continuous Bilateral Erector Spinae Plane Blocks Are Associated with Reduced Opioid Consumption and Length of Stay for Open Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 10 (21). 5022. <https://doi.org/10.3390/JCM10215022>.
20. Стукалов А.В., Лахин Р.Е., Ершов Е.Н. Клинический случай применения ESP-блока в торакальной хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2021. 15 (1). 57–62. <https://doi.org/10.17816/RA75949>.
21. El-Boghdadly K., Wiles M.D. Erector spinae block or paravertebral block or thoracic epidural for analgesia after rib fracture? a reply. *Anaesthesia*, 2019. 74 (8). 1067–1067. <https://doi.org/10.1111/anae.14760>.
22. Zheng S., Zhou Y., Zhang W. et al. Comparison of the feasibility and validity of a one-level and a two-level erector spinae plane block combined with general anesthesia for patients undergoing lumbar surgery. *Frontiers in Surgery*. 2023. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1020273>.
23. Bakshi S., Mapari A., Paliwal R. Ultrasound-guided rectus sheath catheters: a feasible and effective, opioid-sparing, post-operative pain management technique: a case series. *Indian journal of anaesthesia*. 2015. 59. 118–20. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.151376>.
24. Шолин И.Ю., Аветисян В.А., Эзугбая Б.С. и др. Оценка эффективности блокады влагалища прямых мышц живота после обширных абдоминальных операций. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018. 12 (1). 37–40. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-37-40>.
25. Лыхин В.Н., Карпун Н.А., Евдокимов Е.А. и др. Блокады нервов передней брюшной стенки. *Медицинский алфавит*. 2016. 3 (20). 25–31.
26. Webster K., Hubble S. Rectus sheath analgesia in intensive care patients: technique description and case series. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009. 37. 855.
27. Bakshi S.G., Mapari A., Shylasree T.S. Rectus Sheath block for postoperative analgesia in gynecological Oncology Surgery (RESONS): a randomized-controlled trial. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2016. 63 (12). 1335–1344. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0732-9>.
28. Лапкина И.В., Алексеева Т.М., Халикова Е.Ю. и др. Паравертебральная блокада как элемент fast track в урологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020. 4. 87–92. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004187>.
29. Slinchenkova K., Lee K., Choudhury S. et al. A Review of the Paravertebral Block: Benefits and Complications. *Current pain and headache reports*. 2023. 27 (8). 203–208. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01118-1>.
30. Синицын М.Н., Строкань А.Н. Паравертебральная аналгезия. *Медицина неотложных состояний*. 2015. 1 (64). 169–173. Heesen M, Klimek M, Rossaint R, Imberger G, Straube S. Paravertebral block and persistent postoperative pain after breast surgery: meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2016; 71 (12): 1471–1481. <https://doi.org/10.1111/anae.13649>.
31. Kim J., Lee H.J., Lee Y.J. et al. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Block as a Sympathetic Blockade for Upper Extremity Neuropathic Pain: A Prospective Pilot Study. *Journal of pain research*. 2020. 13. 3395–3403. <https://doi.org/10.2147/JPR.S285998>.

Referens:

1. Zatevachin I.I., Pasechnik I.N. The program of accelerated recovery in surgery (Fast Trak) has been introduced. What's the next? Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2018. 117(3). 70-75. in Russian. <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-70-75>
2. Gel'fand B.R., Kirienko P.A., Chernienko L.Yu. et al. Postoperative analgesia: the current state of the problem. Regionarnaya anesteziya i lechenie boli. 2004. 46. in Russian.
3. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. Anaesthesia. 2001. 56(10). 1024-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02279-40.x>
4. Hebbard P., Fujiwara Y., Shibata Y. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. Anaesthesia and intensive care. 2007. 35(4). 616–617.
5. Makharin O.A., Zhenilo V.M., Skoblo M.L. Variants of the transverse plane block and quadratus lumborum block (Review). Obshhaya reanimatologiya. 2019. 15. 3. in Russian. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-102-113>
6. Çelik İlhan S., Tuncel Z., Özdemir M. et al. The Postoperative Analgesic Effect of Transversus Abdominis Plane Block in Inguinal Hernia Repair: A Randomized Controlled Study. Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences. 2023. 6(2). 375-381. <https://doi.org/10.36516/jocass.1256502>
7. Penev G., Grigorov E. Analgesic efficacy of preoperative ultrasound transversal abdominal plane block for open hysterectomy. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2022. 36(1). 346-352, <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2081515>
8. El-Tahan M.R. Role of thoracic epidural analgesia for thoracic surgery and its perioperative effects. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2017. 31(4). 1417–26. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.010>
9. Albi-Feldzer A., Duceau B., Nguessom W. et al. A severe complication after ultrasound-guided thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: total spinal anaesthesia: a case report. European Journal of Anaesthesiology. 2016. 33(12). 949–51. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000536>
10. Blanco R., Fajardo M., Maldonado T.P. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 2012. 59(9). 470–5. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2012.07.003>
11. Battista C., Krishnan S. Pectoralis Nerve Block. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2020.
12. Jabari A.A., Robertson M., El-Boghdadly K. et al. A randomised controlled trial of the pectoral nerves-2 (pecs-2) block for radical mastectomy. Anaesthesia. 2019. 74(10). 1277-1281. <https://doi.org/10.1111/anae.14769>
13. Buyanov A.S., Stadler V.V., Zabolotskiy D.V. et al. Pectoral nerves block as a component of multimodal analgesia in breast cancer surgery. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2019. 16(6). 30-6. in Russian. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-30-36>
14. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H. et al. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. Regional anesthesia and pain medicine. 2016. 41(5). 621–627. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>
15. Adhikary S.D., Bernard S.A., Lopez H. et al. Erector spinae plane block versus retrolaminar block. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018. 43(7). 756-762. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000798>
16. Lakhin R.E., Shapovalov P.A., Shchegolev A.V. et al. Effectiveness of erector spinae plane blockade in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2022. (6). 29 43. in Russian. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206129>
17. Cui Y., Wang Y., Yang J. et al. The Effect of Single-Shot Erector Spinae Plane Block (ESPB) on Opioid Consumption for Various Surgeries: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Pain Research. 2022. 15. 683-699. <https://doi.org/10.2147/JPR.S346809>
18. Koo C.H., Lee H.T., Na H.S. et al. Efficacy of Erector Spinae Plane Block for Analgesia in Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.

2022. 36(5). 1387-1395. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.029>
19. Vaughan B.N., Bartone C.L., Mc Carthy C.M. et al. Ultrasound-Guided Continuous Bilateral Erector Spinae Plane Blocks Are Associated with Reduced Opioid Consumption and Length of Stay for Open Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 10(21). 5022. <https://doi.org/10.3390/JCM10215022>
 20. Stukalov A.V., Lakhin R.E., Ershov E.N. ESP-block in thoracic surgery: a case report. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2021. 15(1). 57-62. in Russian. <https://doi.org/10.17816/RA75949>
 21. El-Boghdadly K., Wiles M.D. Erector spinae block or paravertebral block or thoracic epidural for analgesia after rib fracture? a reply. *Anaesthesia*, 2019. 74(8). 1067-1067. <https://doi.org/10.1111/anae.14760>
 22. Zheng S., Zhou Y., Zhang W. et al. Comparison of the feasibility and validity of a one-level and a two-level erector spinae plane block combined with general anesthesia for patients undergoing lumbar surgery. *Frontiers in Surgery*. 2023. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1020273>
 23. Bakshi S., Mapari A., Paliwal R. Ultrasound-guided rectus sheath catheters: a feasible and effective, opioid- sparing, post-operative pain management technique: a case series. *Indian journal of anaesthesia*. 2015. 59. 118-20. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.151376>
 24. Sholin I.Y., Avetisyan V.A., Ezugbaia B.S. et al. Assessment of rectus sheath block effectiveness after major abdominal surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2018. 12(1). 37–40. in Russian. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-37-40>.
 25. Lykhin V.N., Karpun N.A., Evdokimov E.A. et al. Blockade of nerves of anterior abdominal wall. *Medicinskij alfavit*. 2016. 3(20). 25-31. in Russian.
 26. Webster K., Hubble S. Rectus sheath analgesia in intensive care patients: technique description and case series. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009. 37. 855.
 27. Bakshi S.G., Mapari A., Shylasree T.S. Rectus Sheath block for postoperative analgesia in gynecological Oncology Surgery (RESONS): a randomized-controlled trial. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2016. 63(12). 1335-1344. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0732-9>
 28. Lapkina I.V., Alekseeva T.M., Khalikova E.Yu. et al. Paravertebral block in fast track urology. *Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2020. 4. 87–92. in Russian. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004187>
 29. Slinchenkova K., Lee K., Choudhury S. et al. A Review of the Paravertebral Block: Benefits and Complications. *Current pain and headache reports*. 2023. 27(8). 203-208. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01118-1>
 30. Sinitsyn M.N., Stokan A.N. Paravertebral analgesia. *Medicina neotlozhny`x sostoyanij*. 2015. 1(64). 169-173. in Russian.
 31. Kim J., Lee H.J., Lee Y.J. et al. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Block as a Sympathetic Blockade for Upper Extremity Neuropathic Pain: A Prospective Pilot Study. *Journal of pain research*. 2020. 13. 3395-3403. <https://doi.org/10.2147/JPR.S285998>
 32. Kim J., Lee H.J., Lee Y.J. et al. Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Block as a Sympathetic Blockade for Upper Extremity Neuropathic Pain: A Prospective Pilot Study. *Journal of pain research*. 2020. 13. 3395-3403. <https://doi.org/10.2147/JPR.S285998>

Сведения об авторах:

1. **Ямщиков Олег Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии института медицины и здоровьесбережения, e-mail: yamschikov.oleg@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6825-7599, SPIN-код: 9115-2547.
2. **Марченко Александр Петрович**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии института медицины и здоровьесбережения, e-mail: sashamarchen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9387-3374, SPIN-код: 9253-4117.

3. **Емельянов Сергей Александрович**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии института медицины и здоровьесбережения, e-mail: cep_a@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5550-4199, SPIN-код: 4368-8660.
4. **Игнатова Светлана Алексеевна**, врач анестезиолог-реаниматолог, e-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru, ORCID ID: 0000-0003-4223-5038.
5. **Македонская Ирина Владимировна**, студент медицинского института, лечебное дело, e-mail: i_riniya@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-6710-1024.
6. **Марченко Наиля Александровна**, студент медицины и здоровьесбережения, лечебное дело, e-mail: marchenkonaily@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6612-794X, SPIN-код: 2692-7880.

Author information:

1. **Yamshchikov O.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery with a course in Traumatology at the Institute of Medicine and Healthcare, e-mail: yamshchikov.oleg@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-6825-7599, SPIN-код: 9115-2547.
2. **Marchenko A.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a course in Traumatology at the Institute of Medicine and Healthcare, e-mail: sashamarchen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9387-3374, SPIN-код: 9253-4117.
3. **Emelyanov S.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a course in Traumatology at the Institute of Medicine and Healthcare, e-mail: cep_a@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5550-4199, SPIN-код: 4368-8660.
4. **Ignatova S.A.**, anesthesiologist-resuscitator, e-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru, ORCID ID: 0000-0003-4223-5038.
5. **Makedonskaya I.V.**, student of the Medical Institute, general medicine, e-mail: i_riniya@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-6710-1024.
6. **Marchenko N.A.**, student of the institute of Medicine and Healthcare, general medicine, e-mail: marchenkonaily@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6612-794X, SPIN-код: 2692-7880.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

doi : 10.52485/19986173_2025_2_164

УДК: 616.61-002.1-053.2-07

¹Батаева Е.П., ¹Богомолова И.К., ²Калинина Л.Р.

КОНЦЕПЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

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

²ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, Россия, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей занимает особенное положение в системе хронических неинфекционных болезней, поскольку рано или поздно отражается на качестве жизни, а в финальных стадиях сопряжена с необходимостью использования тяжело переносимых и дорогостоящих методов лечения: заместительной почечной терапии (ЗПТ) – диализа и трансплантации органа с высоким риском смертельного исхода. Понятие ХБП, ранее предназначенное для взрослых пациентов, позже адаптировано для педиатрической категории больных, однако, несмотря на предоставление четких критериев постановки диагноза и рекомендаций по лечению, остается ряд нерешенных вопросов, разночтений и сложностей на различных этапах диагностики и лечения детей. Основные трудности состоят в стертой клинической симптоматике начальных прогностически благоприятных стадий заболевания, относительной достоверности используемых для диагностики показателей, возрастных ограничениях лекарственных препаратов, обладающих нефропротективным действием, недостаточным интересом педиатров, нефрологов к данной проблеме и др. Приводим клинический пример ребенка с терминальной стадией ХБП, диагноз которому впервые выставлен в тринадцатилетнем возрасте.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, дети, заместительная почечная терапия, диализ

¹Bataeva E.P., ¹Bogomolova I.K., ²Kalinina L.R.

THE CONCEPT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PEDIATRIC PRACTICER

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

²GUZ «Regional Children's Clinical Hospital», 20 Novobulvarnaya St., Chita, Russia, 672027

Summary. Chronic kidney disease (CKD) in children occupies a special position within the system of chronic non-communicable diseases, as it inevitably impacts quality of life and, in advanced stages, necessitates the use of burdensome and costly treatment methods: renal replacement therapy (RRT) – dialysis and organ transplantation, both associated with a high risk of mortality. The concept of CKD, originally intended for adult patients, has since been adapted for the pediatric category, however despite the provision of clear diagnostic criteria and treatment recommendations, several unresolved issues, discrepancies, and challenges remain at various stages of diagnosis and treatment in children. The main difficulties include the vague clinical symptoms in the early, prognostically favorable stages of the disease, the relative reliability of diagnostic indicators used, age restrictions on nephroprotective medications, and a lack of interest from pediatricians and nephrologists in this issue, among others. We present a clinical case of a child with end-stage CKD, diagnosed for the first time at the age of 13.

Keywords: chronic kidney disease, diagnosis, children, renal replacement therapy, dialysis

Хроническая болезнь почек у детей является наднозологическим понятием, требующим внимания специалистов различных отраслей медицины, что вполне объяснимо особенностями строения почек, обилием сосудистой сети как в клубочках, так и в канальцевом аппарате, огромным разнообразием происходящих в органе физиологических реакций, масштабным функциональным его назначением и неразрывной и многогранной взаимосвязью с другими системами.

Концепция ХБП, принятая исследователями национального почечного фонда США (NKF) еще в начале века, одобренная с некоторыми изменениями KDOQI/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (международная инициативная группа рекомендаций по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) и адаптированная в 2012 году, и в наши дни не потеряла своей актуальности в практической деятельности педиатров и нефрологов [1, 2]. Основным обоснованием необходимости принятия концепции взамен понятию «Хроническая почечная недостаточность» — ХПН (chronic renal failure) является доклиническое выявление поражений почек, торможение прогрессирования их у детей, отсрочивание нарушений и утраты почечных функций, оценка результатов нефропротективной терапии, универсализация подходов к выявлению факторов риска, маркеров развития терминальной почечной недостаточности (тПН), снижение степени вероятности кардиоваскулярных осложнений, определяющих, в конечном итоге, продолжительность, качество жизни ребенка, и в будущем — взрослого пациента [2, 3].

Достижение цели концепции возможно при выработке единого подхода к оценке темпов прогрессирования патологии, стадий ХБП, планирования стратегии, предупреждающей и замедляющей наступление терминальной стадии, а при ее развитии — качественной подготовке к своевременной заместительной терапии [4].

В детской нефрологии понятие ХБП представлено Robert Hogg и соавт. в 2003 г. в журнале “Pediatrics”. Известно, что диагноз хронической болезни почек принято устанавливать при наличии стойких нарушений одной или нескольких функций почек, продолжающихся в течение трех месяцев и более, определяемых как структурные и/или функциональные изменения с различной степенью снижения клиренсной функции [2, 5]. Однако и при удовлетворительной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) диагноз является правомочным в некоторых случаях — стойкий мочевого синдром, постоянные эхографические изменения (кисты, деформация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), аномалии количества, структуры, расположения, анатомические изменения почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, способные длительно повышать внутрилоханочное давление, нарушать микрофлору мочи в вышерасположенных отделах мочевого тракта; наследственные нефропатии, а также большинство гломерулопатий (за исключением острого постстрептококкового, поствирусных гломерулонефритов (ГН)), в том числе и вторичных, возникающих на фоне сахарного диабета, системных заболеваний крови, соединительной ткани (люпус-нефрит, капилляро-токсический ГН). Основная масса врожденных пороков развития и других патологических состояний почек даже при сохранной способности к фильтрации, являются основанием для постановки диагноза ХБП.

По мировым данным, распространенность ХБП варьирует от 2 до 16 детей на 1 млн детского населения в год, и истинная частота ее может достигать до 1% в детской популяции [7]. Национальные регистры Новой Зеландии, Австралии, Великобритании информируют о 10 новых случаях пациентов до 18 лет, имеющих показания к заместительной почечной терапии (ЗПТ), в Соединенных штатах Америки регистрируется ежегодно 14-15 человек с данным диагнозом на 1 миллион населения. Встречаемость хронической болезни почек у детей в странах Европейского Союза достигает до 60 и 75 случаев на миллион всего населения в Испании и Италии соответственно, а в некоторых странах Юго-Восточной Азии распространенность болезни значительно выше и достигает до 736 на миллион жителей, что, вероятнее всего, объясняется уровнями жизни и медицинского обслуживания населения подобных географических зон [8].

Распространенность и заболеваемость ХБП у детей с 1 по 4 стадий в Российской Федерации не установлены, однако число случаев ХБП с 5 Д стадией (диализная стадия ХБП) до 2022 г. составляло 20,2 на 1 000 000 населения и длительное время являлось известным, строго учитываемым фактом, так же как и количество больных с трансплантированной почкой в связи с высокой активностью

клинико-лабораторных синдромов и большой экономической, медицинской и государственной значимостью [5, 6].

По Забайкальскому краю также отсутствует учет додиализных пациентов с ХБП, что связано, в первую очередь, с проблемой полноценной доступности к специалистам и многим диагностическим тестам, опять же отсутствием ярких специфичных симптомов болезни, а также должной настороженностью педиатров относительно болезни, несмотря на то, что именно на этапе амбулаторного звена и должны выявляться первые стадии заболевания, управляемые в плане жизни и здоровья. На начало 2025 года под наблюдением детской нефрологической службы Забайкальского края осталось 4 ребенка до 18 лет с 5 стадией ХБП и успешно проведенной трансплантацией трупных почек, 2 пациента в 2024 году перешли во взрослую сеть (собственные данные).

Низкий процент выявления начальных стадий ХБП и отсутствие центральной системы их регистрации делает невозможным распределение больных по стадиям и регионам России, что противостоит более точным данным о числе и эпидемиологии ХБП С5 [2, 8]. Все же, к большому сожалению, действующий с 1998 года регистр больных, располагающих количественными и клиническими данными о детях с ХБП 5 стадии по РФ, являющийся единственным источником информации о фактическом состоянии помощи пациентам с конечной стадией хронической болезни почек, а также о трендах развития заместительной почечной терапии в нашей стране, перестал существовать в 2022 году, о чем официально объявлено Группой Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества в обращении на страницах журнала «Нефрология и диализ». Печальный факт связан сначала с наметившейся в 2018 году тенденцией к сокращению объема информации, поступавшей в базу данных Регистра из центров ЗПТ, а затем и полного прекращения извещения о таких больных некоторыми диализными центрами [9].

Хроническая болезнь почек – это синдром, и нозологическая верификация основного заболевания обязательна во всех случаях с использованием всех имеющихся возможностей. При всем разнообразии причинных факторов ХБП имеет общие и достаточно сложные механизмы возникновения и прогрессирования – активация ренин-ангиотензиновой системы с развитием внутриклубочковой гипертензии, протеинурическое повреждение, ремоделирование паренхимы, ишемия тубулоинтерстиция и многие другие, что требует как индивидуальных подходов к терапии болезни в зависимости от основной первопричины, основанных на доказательной медицине и клинических рекомендациях, так и общих универсальных принципов тактики ведения ребенка, направленных на стабилизацию патологического процесса, предупреждение и отдаление наступления почечной недостаточности [10, 11].

Если основными факторами риска развития хронического почечного страдания у взрослых являются гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет с диабетической нефропатией, атеросклероз, хронические необструктивные и обструктивные пиелонефриты на фоне мочекаменной болезни, у мужчин – гиперплазии, опухоли предстательной железы, стриктуры мочеиспускательного канала и т. п., то причины возникновения и прогрессии ХБП у детей в большинстве случаев составляют врожденные пороки развития органов мочеобразования и мочеотделения (ВПР, ВАР ОМС), частота и разнообразие которых на протяжении многих лет имеет стабильную тенденцию к увеличению, занимая 2 место после врожденных аномалий сердца и сосудов, что в целом соответствует общероссийским данным. Лидирующие позиции среди врожденных структурных нарушений почек и мочевыводящих путей (МВП), способных в короткие сроки запустить необратимые патологические изменения в органе, занимают пороки, сопровождающиеся изменением нормальной динамики мочи в пределах мочевого тракта, так называемые обструктивные уропатии (ОУ), поскольку неизбежно приводят к хроническому бактериальному воспалению и повышению внутрилоханочного давления с последующим закономерным склерозированием почечной паренхимы [12, 13, 14, 15].

К уропатиям обструктивного характера, являющимся частью так называемого САКУТ-синдрома – сочетанного врожденного структурного нарушения почек и МВП, чаще всего относятся пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивные гидронефрозы, уретерогидронефрозы, как изолированно, так и в сочетании с одно- или двусторонними гипоплазиями, различными вариантами дисплазий,

аномалиями количества, положения и т. д. [15]. Гломерулопатии в этиологической структуре ХБП составляют от 10 до 20% в зависимости от географического положения, например, в США распространенным гломерулярным заболеванием остается фокальный сегментарный гломерулосклероз, встречающийся до 9% у детей европеоидной расы и у каждого третьего среди подростков-афроамериканцев. Также причинами ХБП у детей могут стать гемолитико-уремический синдром (4,5%) с переходом острого повреждения почек (ОПП) в хроническую болезнь почек; реже – вторичные гломерулярные заболевания: системный волчаночный нефрит, нефрит при гранулематозе Вегенера, ревматоидном артрите, сахарном диабете и др. [16].

Наследственные нефропатии (поликистоз, нефронофтиз, синдром Альпорта и др.) не в последнюю очередь являются источниками ХБП с последующей почечной недостаточностью в детском возрасте, так же как и нефротический синдром, чаще при морфологическом исследовании с фокально-сегментарным гломерулосклерозом – до 18,0%, либо мембранозно-пролиферативными изменениями; различные виды врожденного инфантильного нефротического синдрома и, несомненно, быстро прогрессирующий ГН с полулуниями [2, 8].

Итак, даже с учетом достаточно высокого уровня современной пре- и постнатальной диагностики, усовершенствования результатов современных хирургических методик, главной причиной ХБП продолжают оставаться ВПР ОМС, так как число рисков их возникновения неуклонно растет: снижение качества генофонда, проблемы репродуктивного здоровья женщин фертильного периода, разнообразие и частота инфекций, ухудшение качества продуктов питания, воды, почвы, самостоятельное назначение и бесконтрольное применение лекарственных препаратов, влияющих на развитие будущего ребенка и ряд других [13].

В группе риска по развитию хронической болезни почек находятся недоношенные, в особенности глубоконедоношенные новорожденные, с низкой и экстремально низкой массой тела, что связано с олигонефронией, поскольку количество нефронов находится в прямой взаимосвязи с весом родившегося ребенка, при этом новые нефроны не появляются, а имеющиеся очень уязвимы к различным факторам у ребенка, особенно родившегося раньше срока вследствие незрелости основных структурно-функциональных единиц. Наиболее угрожаемыми по развитию ХБП являются новорожденные из семей с отягощенным по ней анамнезом, перенесшие острое повреждение почек вследствие нерационального питания, неадекватной инфузионной терапии, гипоксии, патологических потерь (срыгивания, диарея, лечение УФ [4, 16]. Избыток массы тела также создает благоприятные условия для ХБП, что связано с изменениями внутриклубочковой гемодинамики в условиях относительной гипонефронии с последующей активацией симпатической нервной системы; диссинтезом адипокинов, дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, усилением экспрессии факторов роста, вероятной артериальной гипертензией, запуском процессов хронического воспаления и, при выраженном избытке массы тела, неизбежной компрессией органа висцеральным жиром [13].

Градация ХБП на стадии у детей в настоящий момент времени не отличается от таковой у взрослых – в основе положены значения скорости клубочковой фильтрации, и, если на первой стадии показатель не отличается от нормального, либо имеет умеренно высокие значения за счет компенсаторной гиперперфузии и гиперфильтрации не пораженных нефронов, то последняя 5 стадия характеризуется истощением функционально перегруженных нефронов и выраженным снижением СКФ ниже 15 мл/мин, что не позволяет органу поддерживать гомеостаз с возникновением тяжелых метаболических нарушений.

Постановка диагноза включает основное заболевание, стадию ХБП по СКФ (после 2 лет), желательны индекс альбуминурии/протеинурии, а при 5 стадии – вид ЗПТ, либо факт наличия почечного трансплантата. Выраженность канальцевых, фосфорно-кальциевых нарушений, артериальной гипертензии, анемии, гиперкалиемии не используется для определения стадий болезни почек, поскольку они далеко не всегда коррелируют со степенью снижения клиренсной функции.

В течение длительного времени клинические признаки хронической болезни почек могут отсутствовать совсем, либо отличаться неспецифичностью и малосимптомностью. С учетом этиологической ее структуры, чаще с бактериального воспаления манифестируют основные

поставщики ХБП – пороки развития мочевыделительной системы, вероятность их наличия повышается в случаях рецидивирующего воспалительного процесса. Длительные повторяющиеся боли, без четкой связи с приемом пищи, как результат латентного пиелонефрита, мочекаменной болезни, любой врожденной аномалии развития, также позволяют предположить у ребенка хроническую патологию почек. Синдром увеличенного живота может сигнализировать о кистозно-, гидронефротически трансформированной почке, опухоли. Повышение температуры до фебрильных цифр с отсутствием критериев острого инфекционного заболевания может стать единственным симптомом обструктивной уропатии пузырно-мочеточникового рефлюкса [3].

Возможные симптомы синдрома дизурических расстройств, как следствие поражения нижних мочевых путей, или наличия САКУТ-синдрома, постепенно изменяющих нормальную работу почек, не всегда принимаются во внимание, особенно такие, как ночное недержание, либо неудержание порций мочи в период бодрствования, так как родители и педиатры нередко расценивают их, как проявления физиологической незрелости процессов регуляции мочеиспускания, хотя в реальности они могут указывать не только на серьезные структурные нарушения мочевого тракта, но и на не менее сложные поражения головного и спинного мозга. Признаки хронической интоксикации, периодическое либо постоянное повышение артериального давления нередко сопровождают латентное течение хронического пиелонефрита, либо прогрессирующую почечную недостаточность [13, 14].

Во всех перечисленных случаях диагноз хронической болезни почек, даже при нормальной или повышенной СКФ выставляется автоматически, и выстраивается четкая тактика ведения пациента, при этом детям до 2 лет в силу физиологических особенностей функционирования почек, стадия не уточняется.

Стигмы дизэмбриогенеза со стороны кожи, костно-хрящевого аппарата, глаз, и др., несомненно, должны фиксировать мысли врача на возможности наличия параллельно развитых пороков, в том числе и мочевыделительной системы. Трофические изменения кожи: сухость, шелушение, наличие налета свидетельствует о факте течения почечной недостаточности.

Появление патологических изменений физических параметров мочи: цвета, прозрачности, неприятного, нехарактерного запаха (мочевины, гнойного и др.), без сомнения, обязывает педиатра провести комплекс корректных диагностических мероприятий на предмет бактериально-воспалительного процесса в МВС и выяснить наличие оснований для постановки ХБП.

Возникновение и прогрессирование длительного поражения почек в детском возрасте оказывает негативный эффект на линейный рост костей и нередко приводит к выраженной задержке конечного роста у пациентов, причем задержка роста увеличивается в параллели со стадией ХБП. Серьезные метаболические нарушения, в частности фосфорно-кальциевого обмена при хронической патологии почек приводит к деминерализации костной ткани, вызывая боли в разных костях и повышенный риск переломов в сравнении со здоровыми сверстниками. К огромному сожалению, врачи-травматологи в стационаре иногда впервые сталкиваются с проблемой обнаружения терминальной почечной недостаточности при предоперационном обследовании в случае перелома и необходимости проведения консолидации отломков кости [4, 17].

Кальцификация сосудов с отложением в их стенках гидроксипатита является неотъемлемой частью комплекса ХБП-МКН (хроническая болезнь почек – минерально-костные нарушения), что неизбежно приводит к ригидности сосудов, гипертрофии левого желудочка и впоследствии к значительному риску сердечно-сосудистой смертности. Не стоит забывать, что растущая кость особенно нуждается в кальции, а избыток его может откладываться, прежде всего, в сосудах, следовательно в тщательном контроле и, при необходимости, коррекции нуждается, как процессы потребления пациентом кальция, так и применения кальцийсодержащих лекарственных препаратов и использования диализата с высоким его содержанием. Нормальная физиологическая минерализация костей продолжается и на третьем десятилетии жизни, при этом интенсивность роста в детском и подростковом возрасте может отставать от пациентов старше 20 лет, что объясняет повышенную потребность скелета в кальции у молодых в сравнении с пожилыми, а также разницу между деминерализацией костей и

кальцификацией сосудов при ХБП у молодых и возрастных больных [17, 18, 19, 20].

Возникновение белково-энергетической недостаточности объяснимо при наличии длительной интоксикации, уремии и других метаболических нарушений, сопровождающих ХБП [14].

Таким образом, ранние диагностические критерии ХБП либо этиологически зависимых заболеваний требуют повышенного внимания педиатров, нефрологов, урологов, эндокринологов к проблеме с целью сохранения функции почек. Случаи же первичной диагностики минерально-костных нарушений, анемии, снижения массо-ростовых показателей, трофики кожи и некоторых других при почечной патологии свидетельствуют о непростительном диагностическом опоздании.

Первостепенным при обнаружении хронической болезни почек является уточнение ее стадии и осложнений, возможных факторов риска прогрессирования, установление нозологического диагноза, выявление сопутствующих заболеваний, назначение своевременного и адекватного лечения, оценка общего и почечного прогноза, поскольку все это в совокупности определяет исходы ХБП.

Традиционно основополагающим критерием, рекомендованным для оценки полноценности работы почек всем пациентам с патологией МВС, является СКФ, которая у детей оценивается по формуле Шварца, его модификации («прикроватной», «bedside») (2009) и формуле Шварца–Лиона (2012), в основу которых положен уровень креатинина, находящийся в определенной зависимости от ряда факторов: характера питания, степени физической активности и развития мышечной массы, наличия «слепой» зоны, отсутствия одной или нескольких конечностей и т. п.. Следовательно, результаты расчета в подобных случаях, однозначно, должны подвергаться сомнению и анализу по конкретной ситуации при наличии перечисленных фактов, а оценка реального функционального состояния почек при этом усложняется. Ко всему, указанные формулы валидированы для детей с ХБП 2–4 стадиями, а эффективность их у здоровых детей до конца неизвестна. Поэтому постановка диагноза должна осуществляться комплексно, с учетом принятых критериев [21].

Достовернее функциональное состояние почек представляет концентрация цистатина С, несмотря на это широкого применения показатель в практической деятельности большинства клиник не нашел, в том числе и по причине относительно высокой стоимости. Высокую сравнительную надежность его демонстрируют многолетние исследования, так, например, из 125 пациентов до 18 лет всего 1% показали нарушение работы почек, оцененную с помощью креатинина, при этом при применении цистатина С больных со сниженной СКФ получилось 40% [22, 23, 24].

Дополнительными критериями хронического почечного страдания являются количественный уровень лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы мочи, содержащийся преимущественно в проксимальных эпителиоцитах канальцев, показывающий начало их слущивания или разрушения; также интерлейкина-18, который здесь же и синтезируется, и утилизируется за 24 часа до повышения креатинина, что позволяет относиться к показателю, как к высокочувствительному. Цистатин С, определяемый в моче – еще один значимый маркер повреждения почек обструктивного характера, поскольку в норме он полностью метаболизируется в почечных канальцах и в моче практически отсутствует [24].

При некоторых заболеваниях отметилась положительная связь между уровнем ангиопоэтина-2 (Angpt-2) в сыворотке крови, сывороточного креатинина и С-реактивного белка у детей с сахарным диабетом 1 типа, а также состоянием сосудистой стенки, что предрасполагает к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям и смертности от всех причин при хронической болезни почек. При изучении Angpt-2 и роли сывороточного мидкина оба показателя продемонстрировали наибольшую сравнительную достоверность в оценке функционирования почек относительно альбуминурии, более того, признаны как предикторы альбуминурии у детей при сахарном диабете 1 типа [25, 26].

Помимо перечисленного, расшифровано более 200 генов, ответственных за ростовые и транскрипционные факторы и за молекулы адгезии, оцененные маркерами повреждения почек [14].

Хотя концепция ХБП рассчитана давно и на педиатрическую категорию пациентов, у детей заболевание имеет некие особенности, меньше доказательств и много не до конца изученных факторов. Отрицать низкий уровень диагностики ХБП в детской практике бессмысленно, и немалое число детей остается без диагноза до старших возрастных групп. Проблема раннего выявления

начальных стадий ХБП затруднительна помимо указанных ранее еще по ряду причин: существуют неоспоримый факт сложностей с проявлением и детализацией жалоб со стороны ребенка, проблем с достаточной визуализацией почек и мочевого тракта при выполнении дополнительных методов исследования, например, с необходимостью выбора метода фиксации маленьких пациентов с целью проведения компьютерной томографии в силу свойственных им особенностям поведения и понимания ситуации; также из-за метеоризма и, нередко, отсутствия условий для полноценной подготовки кишечника и т. п.

Итак, регистрируемое количество детей с ХБП однозначно занижено, и ранжирование на стадии болезни в соответствии с концепцией, оценка темпов прогрессирования ее у детей, с учетом имеющихся сложностей, зачастую невозможны, что находится в обратной зависимости от возраста ребенка. Помимо этого, неполноценное предоставление данных, в том числе из-за дефицита медицинских услуг, особенно в районах с ограниченными ресурсами и неразвитой инфраструктурой, не позволяет корректно сравнивать показатели детской ХБП во всем мире.

Главный смысл перехода на более емкое понятие ХБП не связан с необходимостью акцента на развитии и изобретении новых высокотехнологичных методов лечения, а, прежде всего, имеет профилактическое направление, способное в большинстве случаев положительно повлиять на прогноз. Следовательно, одна из основных ответственностей в ранней диагностике ХБП возлагается на специалистов первичного звена, имеющих первостепенный и многократный доступ к пациенту и результатам его обследований. Своевременное выявление, регистрация больного, взятие его на учет, назначение необходимых дополнительных лабораторных и инструментальных тестов, направление к нужным специалистам, при наличии показаний – госпитализация позволит вовремя выстроить правильную тактику ведения, остановить, либо замедлить комплекс начавшихся патологических реакций хронической болезни почек у ребенка, подростка и в будущем взрослого пациента.

Ведение детей с хронической болезнью почек подразумевает, в первую очередь, при наличии показаний, хирургическое устранение структурного компонента, нарушающего гидродинамику мочи, выявление и лечение сопутствующих заболеваний, лечение, направленное на коррекцию первичного заболевания, приведшего к ХБП (при иммунных гломерулопатиях – иммуносупрессивная, при обострениях бактериального воспаления – антибактериальная терапия и т. п.), профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений, контроль липидемии и др. виды этиопатогенетической терапии. Наиважнейшим является организация здорового образа жизни, рационального питания с учетом стадии ХБП и характера причинной болезни, адекватной физической активности и т. п.. Лекарственная терапия препаратами, обладающими нефропротективными свойствами, часто имеет недостаточную доказательную базу и возрастные ограничения (ингибиторы АТ2, ингибиторы АПФ, антиоксиданты, финеренон и др.) [27, 28, 29].

Приводим клинический пример мальчика, которому диагноз хронической болезни почек впервые выставлен в подростковом возрасте.

В приемно-диагностическое отделение ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» 10.03.2024 г. обратились мама с мальчиком 13 лет с жалобами на слабость и повышенную утомляемость в состоянии средней степени тяжести за счет гиперазотемии, анемического синдрома, на руках имелась выписка из центра нефрологии и гемодиализа медицинской клиники г. Душанбе с направлением на госпитализацию по месту жительства с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента, и больной госпитализирован в отделение нефрологии.

В феврале 2024 года мальчик с родственниками поехал в гости в г. Ташкент, где появились жалобы на боли в грудной клетке, одышку, вялость, слабость, в связи с чем обратились в больницу по месту пребывания, где при обследовании в анализах крови выявлены анемия тяжелой степени, гиперазотемия. Со слов мамы, ребенку проведена гемотрансфузия (в выписке данные скудные, информация о перелитых компонентах крови отсутствует), после чего переведен в отделение гемодиализа города Душанбе, при этом сохранялись анемия средней степени тяжести (Hb – 78 г/л), гиперазотемия (креатинин – 546 мкмоль/л, мочевины – 35 ммоль/л). Получал системный гемодиализ 3 раза в неделю в течение 3 недель, эритропоэтин 2000 ЕД 3 раза в неделю, альфакальцидол 0,5 мкг

однократно, леркарнидипин 10 мг 2 раза в сутки, карбонат кальция 500 мг 1 раз в день, фолиевую кислоту. На фоне терапии цифры гемоглобина и эритроцитов сохранялись на прежнем уровне, содержание креатинина, мочевины после нескольких сеансов гемодиализа снизились в 2 раза, самочувствие мальчика улучшилось.

Ребенок родился от 1 физиологической беременности (без прегравидарной подготовки), 1 родов на сроке 37 недель с низкими массо-ростовыми показателями (1500 гр, 42 см). Рос и развивался с задержкой антропометрических параметров, привит по календарному графику, перенес в разные периоды детства ОРВИ, ангину, кишечные инфекции, болел не часто. Амбулаторная карта мальчика утеряна в раннем школьном возрасте, со слов законных представителей, ребенка в раннем детстве ничего не беспокоило, анализы крови и мочи сдавали редко и, по оценкам педиатров, результаты не отличались от нормальных возрастных показателей, на задержку темпов ФР никто не обращал внимания.

При поступлении отмечают слабость, задержка физического развития (рост – 139 см, вес – 35 кг), бледность кожных покровов на смуглом фоне, умеренное расширение границ относительной тупости сердца, тахикардия, приглушенность сердечных тонов (ЧСС – 90 уд. в минуту), полиурия (диурез 700/1700 мл). Показатели креатинина – 615 мкмоль/л, мочевины – 40 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 459,00 Ед/л Нв – 72 г/л, эритроциты – $2,6 \times 10^9$ /л, СОЭ ускорено до 24 ммоль/л, в урограмме протеинурия до 0,6 г/л, гематурия до 20 в поле зрения; при эхографическом исследовании выявлено двустороннее сморщивание почек, неравномерное утолщение стенок мочевого пузыря, наличие взвеси в просвете; по результатам ЭхоКГ – признаки дилатационной кардиомиопатии. Ввиду отсутствия детского гемодиализа в городе, после консультации с з/о отделением диализа ОДКБ г. Иркутск 15.03.2024 г. ребенок переведен на дальнейшую заместительную терапию в отделение диализа ОДКБ г. Иркутска, где находился около месяца. При этом в течение 2 недель проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом, далее имплантирован перитонеальный катетер, начат перитонеальный диализ, который продолжался и по возвращении в отделение нефрологии ГУЗ КДКБ г. Читы. После направления выписки в РДКБ г. Москва проведена телемедицинская консультация, получены рекомендации по коррекции терапии, рекомендована госпитализация в отделение трансплантологии РДКБ, рассмотрен вопрос о трансплантации родственной, либо трупной почки, и, поскольку родители отказались от обследования на предмет возможного донорства, ребенку в достаточно короткие сроки успешно проведено пересаживание трупной почки в г. Москва. В настоящее время мальчик возвращается домой.

Представленный случай демонстрирует комплексность проблемы: подтверждает стертость клинических проявлений большинства серьезных заболеваний почек в течение длительного времени, свидетельствует об отсутствии положенного наблюдения за детьми на амбулаторном уровне, а также необходимого внимания к прямым и косвенным симптомам ХБП: задержке физического развития, являющейся в детской практике важнейшим показателем здоровья ребенка, анемии, дилатационной кардиомиопатии, имеющих объективные физикальные проявления, которые свидетельствуют о серьезных патологических процессах, происходящих в организме, в том числе и на фоне почечной недостаточности. Учитывая данные анамнеза, полученные результаты лабораторного и инструментального обследований, у пациента имела место врожденная аномалия развития ОМС, вероятнее всего пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который со временем чаще всего купируется в результате возрастных изменений состояния пузырно-уретральных соустьев, а также хронического воспаления в мочевом пузыре, однако процесс склерозирования, начавшийся, как правило, на ранних этапах болезни, продолжает прогрессировать.

Стремительный рост в популяции количества пациентов с нарушенными почечными функциями – однозначно общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия, требующая от врачей, прежде всего первичного звена, знание современной концепции хронической болезни почек и настороженного отношения к любым возможным проявлениям ХБП. Доказанное единство патогномичных клинических факторов прогрессирования иммунной и неиммунной патологии почек подтверждает методологическую

правомочность и прогностическую целесообразность использования принятой концепции хронической болезни почек в детской нефрологии.

Сведения о вкладе авторов.

Батаева Е.П. — 50% (анализ источников литературы по теме статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Богомолова И.К. — 35% (редактирование статьи).

Руфовна К.Л. — 15% (анализ истории болезни, интерпретация результатов инструментальных и лабораторных обследований).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.21 – Педиатрия.

Список литературы:

1. Байко С.В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. Нефрология и диализ. 2020. 22 (1). 53–70. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-53-70>.
2. Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации. Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов. Москва. 2022. 207 с.
3. Батаева Е.П., Тимошенкова И.В., Зеленева А.Ю. Врожденные аномалии развития органов мочевой системы у детей, особенности диагностики: научный обзор и клиническое наблюдение. Забайкальский медицинский вестник. 2021. 4. 187-198. doi: 10.52485/19986173_2021_4_187.
4. Кислюк Г.И., Бец О.Г., Буреш Ю.А. Формирование хронической почечной недостаточности у ребенка первых месяцев жизни. Современный научный потенциал и перспективные направления теоретических и практических аспектов: сборник науч. статей международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург. 2017. 14–17.
5. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ. 2017. 19 (4). 1–94. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>.
6. USDRDS, Annual Report 2020 Annual Data Report. End Stage Renal Disease. 7: ESRD among Children and Adolescent. 2020. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2020>.
7. Soylemezoglu O., Duzova A., Yalçinkaya F., et.al. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. Nephrol Dial Transplant. 2012. Oct. 27 Suppl. 46-51. doi: 10.1093/ndt/gfs366. PMID: 23115139.
8. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., et.al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012. Mar. 27 (3). 363–73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
9. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2022. 24 (4). 555–565. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>.
10. Beng-Ongey H., Robinson J.S., Moxey-Mims M. Chronic kidney disease emerging trends in children and what to do about it. J Natl Med Assoc. 2022 Jun. 114 (3S2). S50-S55. doi: 10.1016/j.jnma.2022.05.002.
11. Harambat J., Madden I. What is the true burden of chronic kidney disease in children worldwide? Pediatr Nephrol. 2023. 38 (5). 1389–1393. doi: 10.1007/s00467-022-05816-7.
12. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически

- значимых маркеров поражения почечной ткани. Неонатология. 2018. 6 (2). 78–86.
13. Хан А.В. Новые мочевые маркеры у детей при заболеваниях почек и ожирении [диссертация ... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Воронеж. 2023. 135.
 14. Van Sickle J.S., Warady B.A. Chronic Kidney Disease in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022. 69 (6). 1239-1254. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.010.
 15. Гаймоленко С.Г., Сущенко Р.А., Сидорова А.А. Обструктивные уропатии у новорожденных и детей грудного возраста. Ретроспективный анализ, алгоритм обследования. *Забайкальский медицинский журнал.* 2021. 1. 31–35.
 16. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Российский вестник перинатологии в педиатрии.* 2016. 61 (5). 166-173. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
 17. Lalayiannis A.D., Soeiro E.M.D., Moysés R.M.A., Shroff R. Chronic kidney disease mineral bone disorder in childhood and young adulthood: a 'growing' understanding. *Pediatr Nephrol.* 2024. 39 (3). 723–739. doi: 10.1007/s00467-023-06109-3.
 18. Todisco T., Ubertini G.M., Bizzarri C., et.al. Chronic Kidney Disease and Growth Failure in Children. *Children (Basel).* 2024. 11 (7). 808. doi: 10.3390/children11070808.
 19. Drube J., Wan M., Bonthuis M., et.al. European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019. 15 (9). 577–589. doi: 10.1038/s41581-019-0161-4.
 20. Azukaitis K., Jankauskiene A., Schaefer F., et.al. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021. 36 (7). 1683–1695. doi: 10.1007/s00467-020-04732-y.
 21. Jančić S.G., Močnik M., Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children (Basel).* 2022. 9 (12). 1995. doi: 10.3390/children9121995.
 22. Боровик Н.В., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., и соавт. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019. 68 (3). 15–24. DOI: 10.17816/JOWD68315-24.
 23. Leem A.Y., Park M.S., Park B.H., et.al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery. *Yonsei Med. J.* 2017. 58 (3). 604–612. doi:10.3349/ymj.2017.58.3.604.
 24. Matsuki M., Tanaka T., Maehana T., et.al. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. 21 (5). 852–857. doi: 10.1007/s10157-016-1377-2.
 25. Salem N.A., Ismail W.M., Hendawy S.R., et.al. Serum angiopoietin-2: a promising biomarker for early diabetic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr.* 2024. 183 (9). 3853–3862. doi: 10.1007/s00431-024-05637-w.
 26. Metwalley K.A., Farghaly H.S., Gabri M.F., et.al. Midkine: Utility as a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021. 13 (3). 293–299. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0303.
 27. Schaefer F., Montini G., Kang H.G., et.al. Investigating the use of finerenone in children with chronic kidney disease and proteinuria: design of the FIONA and open-label extension studies. *Trials.* 2024. 25 (1). 203. doi: 10.1186/s13063-024-08021-z.
 28. Mak R.H., Iyengar A., Lai W.M., et.al. Nutrition in Children With Chronic Kidney Disease: How to Thrive? *J Ren Nutr.* 2023. 33 (6S). 49-S55. doi: 10.1053/j.jrn.2023.07.006.
 29. Akchurin O.M. [Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes.](#) *Pediatr Clin North Am.* 2019. 66 (1). 247–267. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.007.

References:

1. Baiko S.V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics. *Nephrology and Dialysis*. 2020. 22(1). 53-70. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-53-70>. in Russian.
2. Hronicheskaya bolezn' pochek: klinicheskie rekomendacii. Soyuz pediatrov Rossii, Tvorcheskoe ob"edinenie detskih nefrologov. Moskva. 2022. 207 s.
3. Bataeva E.P., Timoshenkova I.V., Zeleneva A.Yu. Vrozhdennye anomalii razvitiya organov mochevoj sistemy u detej, osobennosti diagnostiki: nauchnyj obzor i klinicheskoe nablyudenie. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2021. 4. 187-198. doi: 10.52485/19986173_2021_4_187.
4. Kislyuk G.I., Bec O.G., Buresh Yu.A. Formirovanie hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti u rebenka pervyh mesyacev zhizni. Sovremennyj nauchnyj potencial i perspektivnye napravleniya teoreticheskikh i prakticheskikh aspektov : sbornik nauch. statej mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Sankt - Peterburg. 2017. 14-17.
5. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., et.al. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. *Nephrology and Dialysis*. 2017. 19(4). 1-95. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>. in Russian.
6. USDRDS, Annual Report 2020 Annual Data Report. End Stage Renal Disease. 7: ESRD among Children and Adolescent. 2020. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2020>.
7. Soylemezoglu O., Duzova A., Yalçinkaya F., et.al. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Oct. 27 Suppl. 46-51. doi: 10.1093/ndt/gfs366. PMID: 23115139.
8. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., et.al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012. Mar. 27(3). 363-73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
9. Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., et.al. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016-2020 Russian National Kidney Replacement Therapy. Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*. 2022. 24(4). 555-565. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>. in Russian.
10. Beng-Ongey H., Robinson J.S., Moxey-Mims M. Chronic kidney disease emerging trends in children and what to do about it. *J Natl Med Assoc*. 2022 Jun. 114(3S2). S50-S55. doi: 10.1016/j.jnma.2022.05.002.
11. Harambat J., Madden I. What is the true burden of chronic kidney disease in children worldwide? *Pediatr Nephrol*. 2023. 38(5). 1389-1393. doi: 10.1007/s00467-022-05816-7.
12. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., et.al. Vrozhdennye poroki razvitiya pochek i mochevyvodyashchih putej: analiz sovremennykh principov diagnostiki i prognosticheskii znachimyh markerov porazheniya pochechnoj tkani. *Neonatologiya*. 2018. 6(2). 78-86.
13. Han A.V. Novye mochevye markery u detej pri zabolevaniyah pochek i ozhireniy [dissertaciya ... na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk]. Voronezh. 2023. 135.
14. Van Sickle J.S., Warady B.A. Chronic Kidney Disease in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022. 69(6). 1239-1254. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.010.
15. Gajmolenko S.G., Sushchenko R.A., Sidorova A.A. Obstruktivnye uropatii u novorozhdennykh i detej grudnogo vozrasta. Retrospektivnyj analiz, algoritm obsledovaniya. *Zabajkal'skij medicinskij zhurnal*. 2021. 1. 31-35.
16. Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Stanovlenie funkcij pochek u detej, rodivshihsia prezhdevremennno. *Rossijskij vestnik perinatologii v pediatrii*. 2016. 61(5). 166-173. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
17. Lalayiannis A.D., Soeiro E.M.D., Moysés R.M.A., et.al. Chronic kidney disease mineral bone disorder in childhood and young adulthood: a 'growing' understanding. *Pediatr Nephrol*. 2024. 39(3). 723-739. doi: 10.1007/s00467-023-06109-3.
18. Todisco T., Ubertaini G.M., Bizzarri C., et.al. Chronic Kidney Disease and Growth Failure in Children. *Children (Basel)*. 2024. 11(7). 808. doi: 10.3390/children11070808.
19. Drube J., Wan M., Bonthuis M., et.al. European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney

- Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019. 15(9). 577-589. doi: 10.1038/s41581-019-0161-4.
20. Azukaitis K., Jankauskiene A., Schaefer F., et.al. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021. 36(7). 1683-1695. doi: 10.1007/s00467-020-04732-y.
 21. Jančič S.G., Močnik M., Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children (Basel).* 2022. 9(12). 1995. doi: 10.3390/children9121995.
 22. Borovik N.V., Yarmolinskaya M.I., Glavnova O.B., et.al. Prospects of using cystatin C as an early predictor of diabetic nephropathy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019. 68(3). 15-24. <https://doi.org/10.17816/JOWD68315-24>. in Russian.
 23. Leem A.Y., Park M.S., Park B.H., et.al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery. *Yonsei Med. J.* 2017. 58(3). 604-612. doi:10.3349/ymj.2017.58.3.604.
 24. Matsuki M., Tanaka T., Maehana T., et.al. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. 21(5). 852-857. doi: 10.1007/s10157-016-1377-2.
 25. Salem N.A., Ismail W.M., Hendawy S.R., et.al. Serum angiopoietin-2: a promising biomarker for early diabetic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr.* 2024. 183(9). 3853-3862. doi: 10.1007/s00431-024-05637-w.
 26. Metwalley K.A., Farghaly H.S., Gabri M.F., et.al. Midkine: Utility as a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021. 13(3). 293-299. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0303.
 27. Schaefer F., Montini G., Kang H.G., et.al. Investigating the use of finerenone in children with chronic kidney disease and proteinuria: design of the FIONA and open-label extension studies. *Trials.* 2024. 25(1). 203. doi: 10.1186/s13063-024-08021-z.
 28. Mak R.H., Iyengar A., Lai W.M., et.al. Nutrition in Children With Chronic Kidney Disease: How to Thrive? *J Ren Nutr.* 2023. 33(6S). 49-S55. doi: 10.1053/j.jrn.2023.07.006.
 29. Akchurin O.M. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019. 66(1). 247-267. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.007.

Информация об авторах:

1. **Батаева Е.П.**, к.м.н, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: Bataeva73@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-1633-2933.
2. **Богомолова И.К.**, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru, ORCID: [org/0000-0003-4668-6071](https://orcid.org/0000-0003-4668-6071), Researcher ID WoS R-2691-2017, Author ID РИНЦ 276798, Author ID Scopus 57205157038.
3. **Калинина Л.Р.**, заведующая отделением нефрологии, e-mail: ludmilakdkb@yandex.ru.

Author information:

1. **Bataeva E.P.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, e-mail: Bataeva73@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-1633-2933;
2. **Bogomolova I.K.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Medical and Dental Faculty, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru, ORCID: [org/0000-0003-4668-6071](https://orcid.org/0000-0003-4668-6071), Researcher ID WoS R-2691-2017, Author ID РИНЦ 276798, Author ID Scopus 57205157038.
3. **Kalinina L.R.**, Head of the Nephrology Department, e-mail: ludmilakdkb@yandex.ru.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

¹Полякова Л.В., ¹Панибрашина У.Д., ¹Щербак В.А., ²Казанцева А.Н., ¹Щербак Н.М.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

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

²ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, Россия, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. Представлен научный обзор, освещающий мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер), обусловленный дефицитом α -L-идуронидазы, что приводит к избыточному накоплению гликозаминогликанов в лизосомах клеток с нарушением их функции. Обзор иллюстрирован клиническим примером. У мальчика с 24 недели гестационного развития отмечалось нарушение ритма сердца по типу аритмии, экстрасистолии, после рождения зарегистрирована неврологическая симптоматика, синдром дыхательных нарушений, сформировалась дилатационная кардиомиопатия. В возрасте 6 месяцев выявлена мутация гена IDUA ($\text{chr4:987858C} > \text{T}$, активность α -L-идуронидазы составила 0,03 мкмоль/литр/час (норма – больше 1,96 мкмоль/литр/час). С возраста 8 месяцев начата ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом ларонидаза в дозировке 100 мкг/кг/сут. При второй инфузии зарегистрировано беспокойство и гипертермия, в дальнейшем нежелательных явлений не было. В течение 10 недель ФЗТ отмечены остановка прогрессирования заболевания, улучшение нервно-психического развития ребенка. Ранее, до начала применения ФЗТ, все случаи данного заболевания заканчивались летальным исходом в младенческом возрасте. Особенностью данного случая является выявление редкой мутации в гене IDUA, не характерной для большинства славянских и тюркских народов.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, α -L-идуронидаза, ферментная заместительная терапия, ларонидаза; дети

¹Polyakova L.V., ¹Panibrashina U.D., ¹Shcherbak V.A., ²Kazantseva A.N., ¹Shcherbak N.M.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. A CASE REPORT

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

²State healthcare institution «Regional Children's Clinical Hospital», 20 Novobulvarnaya St., Chita, Russia, 672027

Abstract. A scientific review is presented covering mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) caused by a deficiency of α -L-iduronidase, which leads to excessive accumulation of glucosaminoglycans in cell lysosomes with impairment of their function. The review is illustrated by a clinical example. A boy had a heart rhythm disorder of the arrhythmia type, extrasystole, since the 24th week of gestation, neurological symptoms, respiratory distress syndrome were registered after birth, and dilated cardiomyopathy developed. At the age of 6 months, a mutation of the IDUA gene ($\text{chr4:987858C} > \text{T}$) was detected, the activity of α -L-iduronidase was 0,03 $\mu\text{mol/liter/hour}$ (the norm is greater than 1,96 $\mu\text{mol/liter/hour}$). From the age of 8 months, enzyme replacement therapy (ERT) was started with laronidase at a dosage of 100 $\mu\text{g/kg/day}$. During the second infusion, anxiety and hyperthermia were recorded, there were no further adverse effects. Within 10 weeks of ERT, the progression of the disease is stopped, and the child's neuropsychic development improved. Previously, before the use of ERT, all cases of this disease ended in death in infancy. A special feature of this case is the detection of a rare mutation in the IDUA gene, which is not typical for most Slavic and Turkic peoples.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, α -L-iduronidase, enzyme replacement therapy, children

В последнее десятилетие произошел прорыв в диагностике и лечении так называемых орфанных заболеваний. Их иногда отождествляют со словом «редкие», хотя корень слова другой – orphan (англ.) – «сирота», поскольку до недавнего времени отношение к ним было как к сиротам, что, по нашему мнению, являлось неправильным. Вкладывать силы и средства в лечение распространенных болезней считалось более правильным, ибо это приносило быстрый эффект по снижению заболеваемости и смертности. Редкие болезни оставались на положении сирот, а пациенты без необходимой помощи. Однако в настоящее время в связи с развитием молекулярно-генетических исследований появилась возможность ранней диагностики, а с созданием таргетных препаратов для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) улучшился прогноз для жизни.

Одним из таких страданий является мукополисахаридоз (МПС) I типа – это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) – дерматансульфата и гепарансульфата – в лизосомах различных клеток организма. Это приводит к мультисистемному поражению, затрагивающему скелет, сердце, печень, глаза, центральную нервную систему и другие органы. Нарушение накопления ГАГ вызывает разнообразные клинические проявления, тяжесть которых варьируется от умеренной до крайне тяжелой.

Заболевание возникает в результате недостаточности фермента альфа α -L-идуронидазы вследствие мутаций в гене IDUA. На сегодняшний день известно более 300 патогенных вариантов гена IDUA, но о распространении мутаций в разных популяциях и этнических группах известно немного из-за низкой распространённости заболевания. В Российской Федерации для большинства славянских и тюркских народов наиболее распространенным вариантом гена IDUA является NM_000203.5c.208C > T [1]. Дефицит α -L-идуронидазы приводит к нарушению катаболизма дерматансульфата и гепарансульфата в клетках, нарушая функции клеток и тканей, в том числе коллагена и эластина. Эти ГАГ являются компонентами протеогликанов соединительной ткани, и их накопление влияет на различные органы (роговицу, кости, нервную систему). Помимо прямого токсического действия ГАГ, в патогенезе МПС I играют роль воспалительные и иммунные реакции, запускаемые, например, высвобождением фактора некроза опухоли альфа и активацией TLR4-пути. Эти механизмы приводят к широкому спектру клинических проявлений [2].

Клиническая картина.

Клиническая картина МПС I типа варьирует, что позволяет выделить три формы заболевания — синдромы Гурлер (МПС I Г), Гурлер-Шейе (МПС I ГШ) и Шейе (МПС I Ш), — в зависимости от возраста начала заболевания, скорости прогрессирования и тяжести симптомов [3].

1. Синдром Гурлер.

Наиболее тяжелая форма МПС I, проявляется в первый год жизни задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью, грубыми чертами лица («гаргоилизм»), пороками сердечных клапанов, помутнением роговицы, задержкой роста и ограничением подвижности суставов. Возможны гепатомегалия и грыжи (пупочные, пахово-мошоночные) [4]. С прогрессированием заболевания развиваются кардиореспираторные, неврологические (снижение интеллекта, речевая задержка, изменения мышечного тонуса, поражение черепных нервов, тугоухость) и соматические нарушения. Характерны множественные костные изменения: тугоподвижность суставов, «когтистая лапа», деформация тазобедренных суставов (соха valga), укорочение и деформация ключиц и ребер, укорочение фаланг пальцев, платиспондилия, кифоз, кифосколиоз [5].

Сообщающаяся гидроцефалия – частый признак тяжелой формы МПС I, но редко встречается при легких формах (синдромы Шейе и Гурлер-Шейе). Сдавление спинного мозга (из-за утолщения оболочек или нестабильности атлантоаксиального сустава) проявляется нарушениями походки, мышечной слабостью, неуклюжестью (при сохранных моторных навыках) и дисфункцией мочевого пузыря. Судороги чаще встречаются при тяжелых формах и обычно хорошо поддаются лечению антиконвульсантами. Карпальный туннельный синдром часто возникает у детей в возрасте 5–10 лет и взрослых, приводя к контрактурам, нарушению чувствительности, парезу и потере функции. Психомоторное развитие задерживается, достигая максимума к 2–4 годам, после чего происходит регресс. Поведенческие проблемы (гиперактивность, агрессия) связаны с когнитивным дефицитом,

потерей слуха и нарушениями сна. У некоторых пациентов наблюдаются аутистические черты, а медикаментозная терапия нарушений поведения часто оказывается неэффективной [6]. Также характерны частые респираторные инфекции (риниты, отиты), а накопление ГАГ в дыхательных путях может вызвать обструктивное апноэ. Возможны помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома, утолщение клапанов сердца, сужение артерий, ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Также могут наблюдаться гепатоспленомегалия, гипертрихоз, снижение слуха и зрения, пупочные/паховые грыжи. На поздних стадиях у детей развиваются тугоухость, снижение зрения и умственная отсталость [7]. У пациентов с данным заболеванием формируется типичный фенотип Гурлер, который наблюдается при многих заболеваниях, связанных с патологией лизосомальных ферментов [8]:

- грыжа передней брюшной стенки,
- гротескные черты лица,
- помутнение роговицы,
- глухота,
- множественный дизостоз,
- умственная отсталость,
- тугоподвижность в суставах,
- висцеромегалия.

Заболевание часто заканчивается летальным исходом до 10 лет из-за дыхательной и сердечной недостаточности, тяжелых респираторных инфекций.

2. Синдром Гурлер-Шейе.

Основные клинические признаки включают ограниченную подвижность суставов, низкорослость и помутнение роговицы. Первые симптомы обычно проявляются в возрасте 3–8 лет и характеризуются скафоцефалией, макроцефалией, запавшей переносицей, пухлыми губами, помутнением роговицы, микрогнатией, умеренным гипертрихозом и утолщением кожи. Наблюдается диспропорциональное телосложение с замедленным ростом после первого года жизни, приводящим к низкорослости. Выявляются дизостозы, килевидная грудина, кифосколиоз, ограниченная подвижность суставов. Также характерны частые респираторные инфекции (риниты, отиты), гипертрофия небных миндалин и возможны обструкции дыхательных путей, в том числе стеноз гортани. Отмечается задержка психоречевого развития, с последующим развитием глубокой деменции, карпального туннельного синдрома, сообщающейся гидроцефалии и пахименингита шейного отдела позвоночника, который может приводить к компрессии спинного мозга и миелопатии. Возможны клапанные пороки сердца, гепатоспленомегалия и грыжи (паховые, мошоночные, пупочные) [9].

3. Синдром Шейе.

Эта форма характеризуется более легким течением, слабо выраженным краниофациальным дисморфизмом (гарголизм), аортальными пороками сердца и нормальным интеллектом. Ведущими симптомами являются нарушения опорно-двигательного аппарата, в частности, ограничение подвижности и боли в суставах, формирование «когтистой лапы», полой стопы и вальгусной деформации коленных суставов. На ранней стадии может развиваться помутнение роговицы, а после 30 лет — глаукома и пигментная дегенерация сетчатки. Психомоторное развитие, как правило, нормальное или незначительно замедленное, но возможен карпальный туннельный синдром с парестезиями и атрофией мышц тенара [10].

Диагностика.

Сложности ранней диагностики МПС обусловлены редкостью заболевания, вариабельностью симптомов и неспецифичностью ранних признаков (грыжи, частые респираторные инфекции). Ранняя диагностика МПС у детей до полугода имеет решающее значение. Врачи-ортопеды должны обращать внимание на симптомы, такие как ограничение отведения бедер, грыжи в первые три месяца жизни, а также контрактуры суставов. Своевременное выявление МПС позволяет начать лечение и замедлить прогрессирование заболевания [11].

В анализах мочи регистрируется повышенное содержание дерматансульфата и гепарансульфата.

Пациенты, получающие ФЗТ, должны проходить обследование не реже чем каждые 6 месяцев; пациенты без ФЗТ – не реже одного раза в год.

- Ключевым маркером является определение активности α -L-идуронидазы: сниженная активность фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах или высушенных пятнах крови.

- Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутации в гене IDUA. Это исследование необходимо для подтверждения диагноза МПС I. Обнаружение патогенной или вероятно патогенной мутации позволяет обследовать родственников, а также проводить пренатальную и преимплантационную диагностику [12].

- Инструментальные методы.

Для диагностики МПС проводят рентгенографию костей скелета, с помощью которой можно выявить характерные дизостозы, такие как утолщение костей, деформации суставов, изменение формы позвонков (платиспондилия, кифоз, лордоз), изменение формы черепа (скафоцефалия, брахицефалия), укорочение конечностей, изменения в тазобедренных суставах [13]. Для оценки степени задержки окостенения, выявления укорочения костей запястья и деформации фаланг применяют рентгенографию кистей и стоп. Также широко распространено проведение компьютерной томографии (КТ). Она предоставляет более детальное изображение костной ткани, чем рентгенография, позволяя уточнить характер и степень дизостозов. КТ может быть использована для оценки состояния внутренних органов, таких как печень, селезенка, сердце. Для визуализации мягких тканей, в том числе спинного и головного мозга, выявления признаков компрессии, аномалий развития и гидроцефалии проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) применяется для оценки размеров печени и селезенки. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, выявления клапанных пороков и гипертрофии миокарда проводят эхокардиографию (ЭхоКГ). Не менее важным инструментальным методом для диагностики МПС является электрокардиография (ЭКГ). С помощью ее можно зарегистрировать нарушения ритма и проводимости сердца. Результаты инструментальных исследований помогают оценить тяжесть заболевания и определить степень поражения различных органов и систем [14].

Лечение.

Патогенетическая терапия.

Для лечения мукополисахаридоза I типа применяют ФЗТ ларонидазой (рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза) для снижения накопления ГАГ [15]. Ларонидаза – рекомбинантный ферментный препарат, содержит 100 ЕД (0,58 мг) ларонидазы в 1 мл. Механизм действия основан на восстановлении концентрации фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к гидролизу и предотвращению накопления ГАГ. Ларонидаза быстро выводится из крови и поглощается клетками через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендуемая доза – 100 ЕД/кг ежедневно, вводимая внутривенно в течение 3-4 часов. Начальная скорость введения составляет 2 ЕД/кг/час, с возможным постепенным увеличением до 43 ЕД/кг/час (при хорошей переносимости). Ларонидаза может применяться до и после трансплантации костного мозга от гетерозиготного донора, если донорские клетки не полностью вытеснили клетки реципиента.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рекомендуется детям с МПС I в возрасте до 2,5 лет с коэффициентом развития $DQ > 70$ [16]. Результаты достигаются при использовании HLA-совместимых стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови от родственных доноров. ТГСК улучшает состояние печени и селезенки, функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем и предотвращает когнитивные нарушения, если проводится в раннем возрасте. Успех ТГСК зависит от возраста ребёнка, тяжести заболевания (особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем), типа донора и приживаемости трансплантата без реакции "трансплантат против хозяина". ТГСК эффективно сохраняет интеллект даже при тяжёлых генотипах, хотя помутнение роговицы и деформации скелета полностью не устраняются. Перед ТГСК рекомендуется ФЗТ продолжительностью 12 недель. Также ФЗТ необходима и после проведения ТГСК продолжительностью 15–17 недель. Решение о лечении МПС I принимает

мультидисциплинарная команда, включающая лечащего врача, специалистов (невролога, кардиолога, отоларинголога, ортопеда и др.), специалиста по трансплантации костного мозга и медицинского психолога. ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер наиболее эффективна на ранней стадии, как только позволяет состояние пациента [17].

Симптоматическая терапия.

При возникновении аллергических реакций на ларонидазу показана премедикация перед инфузией. ФЗТ может вызывать побочные эффекты (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, анафилаксия) во время или после инфузии. Лечение таких реакций должно соответствовать современным стандартам (антигистаминные, антипиретики, глюкокортикоиды). Лечение поведенческих расстройств включает седативные и анксиолитические препараты, коррекцию поведения под строгим медицинским контролем (стационар). Офтальмологическая, ортопедическая (включая хирургическое вмешательство при необходимости) и ЛОР-патология лечится по стандартным протоколам. Эпилепсия, артериальная гипертензия и запоры лечатся соответствующими препаратами согласно клиническим рекомендациям. Хроническая нейропатическая боль купируется антиконвульсантами и антидепрессантами (дозы подбираются индивидуально), при этом следует отдавать предпочтение наименее инвазивным методам. Эффективность фармакотерапии боли зависит от контроля сопутствующей медикаментозной терапии и мониторинга безопасности лечения [18].

Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение пациентов с МПС I проводится мультидисциплинарной командой согласно клиническим рекомендациям [19]. Показанием к декомпрессии нервных стволов служит сохранённый интеллект в сочетании с нарушением функции кистей или нервной проводимости (по электронейромиографии). При коммуникативной гидроцефалии (прогрессирующее увеличение желудочков по МРТ и/или давление цереброспинальной жидкости >250–300 см вод. ст.) показано вентрикулоперитонеальное шунтирование. Стеноз шейного отдела позвоночника, особенно при сужении сагиттального диаметра позвоночного канала более чем на 50%, требует декомпрессии спинного мозга, даже при отсутствии неврологической симптоматики, для предотвращения необратимых повреждений. Выраженные деформации или артроз конечностей, неподдающиеся консервативной терапии, требуют эндопротезирования суставов или корригирующих остеотомий. При наличии показаний (синдром обструктивного апноэ, экссудативный отит, затрудненное носовое дыхание, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей) рекомендуется аденотомия и/или тонзиллэктомия. У пациентов с МПС I хирургическое вмешательство требуется чаще, чем в общей популяции; предпочтение отдается щадящим эндоскопическим методам [20].

Клинический случай. Мальчик В., 1 год родился от 2 беременности, 1 преждевременных оперативных родов на сроке 36 недель гестации. Беременность, наступившая путем ЭКО (от донора), протекала на фоне гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии (стационарное лечение). Мальчик от 47-летней матери, страдавшей отсутствием овуляции, аневризмой межпредсердной перегородки, миопией высокой степени, хроническим пиелонефритом, ХБП 1 степени, хроническим тонзиллитом. Масса ребенка при рождении 2 770 г., рост 49 см. Оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. Пренатально на 24 неделе гестации по ЭхоКГ плода отмечались дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), нарушение ритма сердца по типу аритмии, экстрасистолии.

С рождения состояние средней степени тяжести за счёт неврологической симптоматики, минимальных дыхательных нарушений на фоне незрелости. По данным ЭхоКГ не исключался двустворчатый аортальный клапан, регистрировалась умеренная легочная гипертензия. Для обследования переведен в отделение патологии новорожденных. Состояние при поступлении было средней степени тяжести за счёт неврологической симптоматики, обменно-трофических нарушений. При проведении дообследования диагностированы изменения со стороны сердца: врожденный кардит, назначена терапия бисопрололом и каптоприлом. С 14 суток жизни отмечалась отрицательная динамика за счет нарастания симптомов интоксикации. По данным рентгенографии органов брюшной полости выявлены признаки некротизирующего энтероколита. Ребенок переведен на полное парентеральное питание, поликомпонентную антибактериальную терапию. Динамика состояния была

волнообразная, после стихания симптомов воспаления вновь зарегистрированы лихорадка, значительное повышение острофазовых белков крови. В возрасте 28 дней переведен в отделение реанимации новорожденных. Состояние было тяжелое за счёт интестинальных нарушений на фоне некротизирующего энтероколита, интоксикации, сердечной недостаточности на фоне течения кардита, тяжелой анемии. Проведена гемотранфузия, интенсивная антибактериальная терапия, голодная пауза. На фоне терапии динамика положительная, через три дня с момента перевода в реанимацию начата энтеральная нагрузка с постепенным расширением. В возрасте 1 месяц 10 дней поступил для дальнейшего лечения в отделение раннего возраста. Состояние при поступлении тяжелое, за счёт интестинальной дисфункции, интоксикации, неврологической симптоматики. Проводилась пролонгированная антибактериальная терапия. На фоне расширения питания до физиологического объема ребенка отмечалась отрицательная динамика в виде хронической сердечной недостаточности: стойкая тахикардия, гепатомегалия. По данным ЭхоКГ выявлена кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Недостаточность аортального клапана I ст. ХСН 2А. ФК 2 по Ross. Неврологом установлено перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза тяжёлой степени, восстановительный период. Заключение офтальмолога: помутнение роговицы обоих глаз. УЗИ абдоминальное: увеличение размеров печени, селезенки, диффузные изменения паренхимы, обогащение венозного рисунка печени; увеличение лимфатических узлов в проекции ворот печени; тенденция к пиелоектазии справа. По данным нейросонографии – умеренные диффузные изменения паренхимы головного мозга, расширение наружных ликворных пространств, вентрикуломегалия.

С 2 месяцев жизни началось титрование карведилола, каптоприла, мочегонная терапия. На фоне терапии отмечалась небольшая положительная динамика. Учитывая сочетание дилатационной кардиомиопатии с неврологической симптоматикой и задержкой развития, сделано предположение о генетическом синдроме.

В возрасте 6 месяцев проходил стационарное лечение в федеральной клинике в Москве. Проведено генетическое исследование на кариотип: 46XY. Тандемная масс-спектрометрия: активность α -L-идуруонидазы составила 0,03 мкмоль/литр/час (норма больше 1,96 мкмоль/литр/час). Молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования: выявлен патогенный нуклеотидный вариант chr4:987858СТ в гомозиготном/гемизиготном состоянии в гене IDUA. Вариант chr4:987858СТ ранее у пациентов в России не описывался. На основании клинических, лабораторных, инструментальных исследований генетиком федеральной клиники выставлен диагноз: Мукополисахаридоз I типа. Ребенку рекомендована ФЗТ препаратом ларонидаза.

После этого в течение 14 дней находился в федеральной клинике в Санкт-Петербурге, где ему имплантирован центральный венозный катетер и начат поиск донора для трансплантации костного мозга. Выписан из центра с рекомендациями повторной госпитализации в плановом порядке для подготовки к ТГСК.

В возрасте 8 месяцев 12 дней в стационаре краевой детской больницы инициирована ФЗТ, введена первая доза лекарственного препарата ларонидаза (альдуразим, Джензайм Фармасьютикалз, Великобритания) из расчета 100 Ед/кг/введение 1 раз в неделю в/в капельно, с премедикацией хлоропирамином. Препарат вводится согласно инструкции с применением инфузионного фильтра, начальная скорость 2 ЕД/кг/час, при удовлетворительной переносимости каждые 15 мин. проводится увеличение скорости до 30 ЕД/кг/час. Введение препарата производится в течение 4 часов. В возрасте 8 месяцев 19 дней принято решение, что ФЗТ ларонидазой может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. В амбулаторных условиях введена вторая доза ларонидазы, во время которой отмечалось беспокойство, через час от начала введения сопровождалось повышением температуры тела до 38,8 °С. Введена суспензия ибупрофена 100 мг/5,0 мл в дозе 5,0 мл внутрь, применены физические методы охлаждения. Последующие введения ларонидазы проводятся еженедельно по понедельникам, нежелательных явлений не зарегистрировано. Всего проведено 10 введений ларонидазы. В течение 10 недель терапии отмечены остановка клинического прогрессирования заболевания, улучшение нервно-психического развития ребенка. Мальчик научился держать голову, ползать, стал вставать на ноги с опорой. Заметно больше начал интересоваться

игрушками, подолгу играет с ними, проявляет большой интерес и любознательность.

В амбулаторных условиях ребенок наблюдается в 5-й группе здоровья с **клиническим диагнозом**: Основной: E76.0 Мукополисахаридоз I типа. Синдром Гурлер (тяжелая форма) мутация гена IDUA (chr4:987858C > T в гомозиготном/гемизиготном состоянии).

Осложнение основного заболевания: (I 42.0) Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Недостаточность аортального клапана I ст. Расширение корня аорты. Открытое овальное окно. ХСН 2А ст. ФК 2 по Ross. Функционирующий артериальный проток.

Сопутствующий: Перинатальная энцефалопатия сложного генеза, поздний восстановительный период. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза тяжелой степени, умеренная сообщающаяся гидроцефалия. Выраженный миотонический синдром. Выраженная задержка психомоторного развития. Хронический экссудативный двусторонний средний отит. Хронический полисинусит. Пупочная грыжа. Паховая грыжа справа. Пахово-мошоночная грыжа слева. Физиологический фимоз. ВАР ребра: ребро Люшка. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза. Помутнение роговицы обоих глаз. Двусторонняя тугоухость. Недоношенность 36 недель.

Продолжает принимать препараты: каптоприл 0,006255 мг 3 раза в день ежедневно постоянно, спиронолактон 0,005 1 раз в день постоянно, бисопролол 0,00125 мг 2 раза в день ежедневно постоянно, холекальциферол 2500 ЕД 1 раз в день ежедневно постоянно, железа (III) гидроксид полимальтозат 50 мг/мл 5 капель 2 раза в день ежедневно. Планируется продолжить ФЗТ пожизненно.

Заключение. Таким образом, несмотря на редкость патологии, у мальчика диагностирован мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер – на основании клинических признаков болезни: сочетания дилатационной кардиомиопатии, помутнения роговицы, тугоухости и выраженной задержки темпов моторного развития. Диагноз подтверждён полногеномным секвенированием. Особенностью данного случая является выявление редкой мутации в гене IDUA, не характерной для большинства славянских и тюркских народов. Представленный клинический случай позволит повысить осведомленность о данном заболевании. При подозрении на мукополисахаридоз I типа важно помнить, что это мультисистемное поражение, затрагивающее скелет, сердце, печень, глаза, центральную нервную систему и другие органы. Проблемы задержки диагностики и лечения обусловлены, в первую очередь, низкой осведомленностью врачей о данном редком заболевании, ограниченным количеством описанных в литературе подобных случаев. Ферментозаместительная терапия позволяет улучшить прогноз больных с мукополисахаридозом I типа.

Сведения о вкладе авторов.

Полякова Л.В. – 35% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Панибрашина У.Д. – 35% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Щербак В.А. – 10% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Казанцева А.Н. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Щербак Н.М. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.21 – Педиатрия.

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Voskoboeva E.Y., Bookina T.M., Semyachkina A.N. et al. Mucopolysaccharidosis Type I in the Russian Federation and Other Republics of the Former Soviet Union: Molecular Genetic Analysis and Epidemiology. *Front Mol Biosci.* 2022. 24 (8). 783644. doi: 10.3389/fmolb.2021.783644.
2. Machnikowska-Sokołowska M., Myszczyk A., Wieszała E. et al. Mucopolysaccharidosis Type I among Children-Neuroradiological Perspective Based on Single Centre Experience and Literature Review. *Metabolites.* 2023. 13 (2). 209. doi: 10.3390/metabo13020209.
3. Kingma S.D.K., Jonckheere A.I. MPS I: Early diagnosis, bone disease and treatment, where are we now? *J Inher Metab Dis.* 2021. 44 (6). 1289-1310. doi: 10.1002/jimd.12431.
4. Рылова Н.В., Шакирова А.А., Хусаинова А.Р. и др. Мукополисахаридоз I типа – синдром Гурлер. *Практическая медицина.* 2020. 18 (1). 126–129.
5. Lund T.C., Doherty T.M., Eisengart J.B. et al. Biomarkers for prediction of skeletal disease progression in mucopolysaccharidosis type I. *JIMD Rep.* 2020. 58 (1). 89–99. doi: 10.1002/jimd2.12190.
6. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020. 10 (3). 161. doi: 10.3390/diagnostics10030161.
7. Sakuru R., Bollu P.C. Hurler Syndrome. 2023. 10. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
8. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Петрова И.В. Клиника и современные возможности терапии мукополисахаридозов. *Лекарственный вестник.* 2021. 15. 3 (83). 50–55.
9. Assadeck H., Toudou Daouda M., Vako H. et al. Hurler-Scheie syndrome in Niger: a case series. *J Med Case Rep.* 2019. 25. 13 (1). 102. doi: 10.1186/s13256-019-2047-2.
10. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2020. 19 (2). 132–141. DOI 10.15690/vsp.v19i2.2106.
11. Diogo R., Diogo L., Serra R. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: The Importance of Early Diagnosis for Adequate Treatment. *Cureus.* 2023. 15 (12). e50595. doi: 10.7759/cureus.50595.
12. Burlina A.B., Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022. 59 (4). 257–277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
13. Huang S., Nascene D.R., Shanley R. et al. Natural history of craniovertebral abnormalities in a single-center study in 54 patients with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2024. 33 (6). 574–582. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23281.
14. Bay L., Amartino H., Antacle A., Arberas C. et al. New recommendations for the care of patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Argent Pediatr.* 2021. 119(2):e121-e128. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e121.
15. Parini R., Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020. 21 (8): 2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
16. Hampe C.S., Wesley J., Lund T.C., et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021 11 (2). 189. doi: 10.3390/biom11020189.
17. Nan H., Park C., Maeng S. et al. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020. 4. 2020. 2408402. doi: 10.1155/2020/2408402.
18. Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вахлова И.В. и др. Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа. *Педиатрическая фармакология.* 2022. 19 (4). 342–353. DOI 10.15690/pf.v19i4.2443.
19. Penon-Portmann M., Blair D.R., Harmatz P. et al. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023. 64. Suppl 1. S10-S17. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
20. van den Broek B.T.A., van Doorn J., Hegeman C.V. et al. Hurdles in treating Hurler disease: potential routes to achieve a "real" cure. *Blood Adv.* 2020 Jun 23; 4 (12): 2837–2849. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001708.

References:

1. Voskoboeva EY, Bookina TM, Semyachkina AN. et al. Mucopolysaccharidosis Type I in the Russian Federation and Other Republics of the Former Soviet Union: Molecular Genetic Analysis and Epidemiology. *Front Mol Biosci.* 2022. 24 (8). 783644. doi: 10.3389/fmolb.2021.783644.
2. Machnikowska-Sokołowska M, Myszczyk A, Wieszała E. et al. Mucopolysaccharidosis Type I among Children-Neuroradiological Perspective Based on Single Center Experience and Literature Review. *Metabolites.* 2023. 13(2). 209. doi: 10.3390/metabo13020209
3. Kingma SDK, Jonckheere AI. MPS I: Early diagnosis, bone disease and treatment, where are we now? *J Inherit Metab Dis.* 2021. 44(6). 1289-1310. doi: 10.1002/jimd.12431.
4. Rylova NV, Shakirova AA, Khusainova AR. et al. Mucopolysaccharidosis type I - Hurler syndrome. *Practical Medicine.* 2020. 18 (1). 126-129.
5. Lund TC, Doherty TM, Eisengart JB. et al. Biomarkers for prediction of skeletal disease progression in mucopolysaccharidosis type I. *JIMD Rep.* 2020. 58(1). 89-99. doi: 10.1002/jmd2.12190.
6. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020. 10(3). 161. doi: 10.3390/diagnostics10030161
7. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. 2023 Jul 10. In: *StatPearls Internet.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
8. Klitochenko GV, Malyuzhinskaya NV, Petrova IV. Clinical features and modern treatment options for mucopolysaccharidoses. *Medicinal Bulletin.* 2021. 15. 3(83). 50-55.
9. Assadeck H, Toudou Daouda M, et al. Hurler-Scheie syndrome in Niger: a case series. *J Med Case Rep.* 2019. 25. 13(1). 102. doi: 10.1186/s13256-019-2047-2.
10. Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV. et al. Difficulties in diagnosing mild forms of mucopolysaccharidosis type I: clinical observations. *Issues of modern pediatrics.* 2020. 19 (2). 132-141. DOI 10.15690/vsp.v19i2.2106.
11. Diogo R, Diogo L, Serra R. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: The Importance of Early Diagnosis for Adequate Treatment. *Cureus.* 2023.15(12). e50595. doi: 10.7759/cureus.50595.
12. Burlina AB, Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022. 59(4). 257-277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
13. Huang S, Nascene DR, Shanley R. et al. Natural history of craniovertebral abnormalities in a single-center study in 54 patients with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2024. 33(6). 574-582. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23281.
14. Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C. et al. New recommendations for the care of patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Argent Pediatr.* 2021. 119(2):e121-e128. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e121.
15. Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(8). 2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
16. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, Orchard PJ. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021 11(2). 189. doi: 10.3390/biom11020189
17. Nan H, Park C, Maeng S. et al. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020. 4. 2020. 2408402. doi: 10.1155/2020/2408402.
18. Baidakova GV, Baranov AA, Vakhlova IV. et al. Modern approaches to the management of children with mucopolysaccharidosis type I. *Pediatric pharmacology.* 2022. 19(4). 342-353. DOI 10.15690/pf.v19i4.2443
19. Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. et al. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023. 64 Suppl 1. S10-S17. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
20. van den Broek BTA, van Doorn J, Hegeman CV. et al. Hurdles in treating Hurler disease: potential routes to achieve a "real" cure. *Blood Adv.* 2020 Jun 23;4(12):2837-2849. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001708.

Информация об авторах:

1. **Полякова Любовь Валерьевна**, ординатор кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail: abcd4136628141@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-2316-7805>.
2. **Панибрашина Ульяна Дмитриевна**, ординатор кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail ulya.fedotova.25@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3982-2610>.
3. **Щербак Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета ДПО, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ 497238, SPIN-код: 7095-5359, Author ID Scopus 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
4. **Казанцева Анастасия Николаевна**, заведующая отделением раннего возраста № 1, e-mail: KazAnNik103@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4483-6039>.
5. **Щербак Наталья Михайловна**, к.м.н., доцент, ассистент кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ 635252, SPIN-код: 8154-0889.

Author information

1. **Polyakova L.V.**, Resident of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: abcd4136628141@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-2316-7805>.
2. **Panibrashina U.D.**, Resident of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: ulya.fedotova.25@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3982-2610>.
3. **Shcherbak V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ: 497238, SPIN-код: 7095-5359, Author ID Scopus: 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
4. **Kazantseva A.N.**, Head of the Department № 1 for Infants, e-mail: KazAnNik103@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4483-6039>.
5. **Shcherbak N.M.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Assistant of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ: 635252, SPIN-код: 8154-0889.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

Сандакова Д.Ц., Белокрылова Н.С., Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Зобнин В.В.
**СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ,
АССОЦИИРОВАННОГО С КАНДИДОЗОМ**
ФБГОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В статье представлен современный обзор литературы, освещающий причины, клинические критерии, тактику ведения пациентов с редкой патологией – атипичной формой красного плоского лишая, ассоциированного с кандидозом. Обзор иллюстрирован клиническим примером заболевания женщины 50 лет с описываемой патологией, проявившейся в октябре 2024 года.

Ключевые слова: красный плоский лишай, атипичная форма, слизистая оболочка полости рта, кандидоз

Sandakova D.Ts., Belokrylova N.S., Pinelis I.S., Pinellis Yu.I., Zobnin V.V.
**DIFFICULTIES IN DIAGNOSING ATYPICAL LICHEN PLANUS ASSOCIATED
WITH CANDIDIASIS**
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. The article presents a modern literature review highlighting the causes, clinical criteria, and management tactics of patients with a rare pathology – atypical lichen planus associated with candidiasis. The review is illustrated by a clinical example of a 50-year-old woman with the described pathology, which manifested itself in October 2024.

Keywords: lichen planus, atypical form, oral mucosa, candidiasis

Стоматология представляет собой одну из активно развивающихся отраслей современной медицины. Стоматологическая помощь в Забайкалье оказывается на высоком уровне врачами-стоматологами разных специальностей.

Между тем, стоматология включает не только лечение патологии твердых тканей зубов, но и заболеваний слизистой оболочки полости рта (далее СОПР), которые требуют отдельного подхода к диагностике, терапии, профилактике.

Распространенность заболеваний СОПР составляет от 3–5% до 8–20% и имеет тенденцию к росту [1]. Учитывая, какие сложные и разнообразные заболевания слизистой оболочки полости рта включает в себя их классификация, проблема более чем серьезна. Среди патологии слизистой оболочки полости рта очень много облигатных и факультативных предраков, которые часто подвержены трансформации в рак полости рта.

Развитию предрака полости рта и красной каймы губ способствуют хроническая травма острыми краями разрушенных зубов, компонентами ортодонтических и ортопедических конструкций, требующих замены или коррекции, раздражающая, горячая и острая пища, наличие вредных привычек (кусание слизистой рта, алкоголь, курение, жевание табака и т. д.), профессиональные вредности, метеоклиматические условия. Позднее обращение пациентов, отсутствие комплексного подхода к лечению, диспансерного наблюдения за данными пациентами и недостаточная онкологическая настороженность врачей, несоблюдение установленных сроков консервативного лечения приводит к большому проценту запущенных случаев заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Согласно данным состояния онкологической помощи в России, за последние годы на поздних стадиях (III–IV) выявлены 62,8% опухолей полости рта. Различают два типа предраковых состояний слизистой оболочки: факультативный и облигатный [2].

Факультативный предрак является хроническим заболеванием с относительно низким риском малигнизации, развитие рака наблюдается в 5–10% случаев. Такие патологические процессы сопровождаются дистрофией и атрофией тканей, а также нарушением процессов клеточной регенерации с образованием участков гиперплазии и метаплазии клеток, которые в последующем могут стать источником злокачественной опухоли [2].

Облигатный предрак рассматривается как патологическое состояние, которое при отсутствии лечения рано или поздно трансформируется в рак. Особенностью облигатного предрака является дисплазия, характеризующаяся изменением формы и внешнего вида клеток – клеточной атипией, нарушением процесса дифференцировки клеток – образованием клеток различного уровня зрелости с преобладанием менее специализированных форм, а также изменением нормальной структуры, появлением участков асимметрии, нетипичного взаиморасположения клеток. Облигатный предрак переходит в рак в 20–30% случаев, большинство из них обусловлено наследственными факторами [2]. Общее состояние организма, наличие тяжелой сопутствующей патологии, состояние полости рта, местные травматические факторы, имеющиеся вредные привычки, безусловно, влияют на усугубление патологического процесса при любом типе предрака. Онкологическая настороженность должна присутствовать в работе врача-стоматолога при изменении цвета слизистой оболочки, появлении папилломатозных разрастаний, уплотнении краёв эрозий и язв.

Прием врача-стоматолога должен начинаться с осмотра полости рта. Важно на данном этапе исключить наличие патологий СОПР, своевременно выявить и как можно раньше начать консервативное или хирургическое лечение с дальнейшим диспансерным наблюдением.

За период с октября 2021 года по январь 2022 года врачами-специалистами клиники диагностированы предраковые состояния слизистой полости рта у шести пациентов, которые были направлены в онкологический диспансер, двоим из которых выставлен диагноз плоскоклеточный рак II стадии.

В медицинском сообществе отмечается явная тенденция к увеличению числа научных публикаций по изучению красного плоского лишая (КПЛ). Это обусловлено тем, что некоторые формы КПЛ относятся к факультативному предраку полости рта [3].

Частота озлокачествления КПЛ в среднем составляет около 1,37% [4]. Риск малигнизации очагов КПЛ повышается при их локализации на языке, наличии эритем, эрозий, дисплазий эпителия, употреблении наркотиков алкоголя, курении, носительстве вирусов и др. Выявление рака СОПР при КПЛ в основном обнаруживается в течение 3–6 лет с момента начала заболевания. Диспансеризацию легких форм КПЛ осуществляют каждые 9–12 месяцев, при среднетяжелом течении – не реже 1 раза в полгода [5].

В последних исследованиях глобальная распространённость красного плоского лишая составила 1,01%. Отмечается заметная географическая разница в распространённости красного плоского лишая: самая высокая распространённость была зафиксирована в Европе (1,43%), а самая низкая — в Индии (0,49%). Начиная с 40-летнего возраста, распространённость патологии значительно и прогрессивно возрастает [6].

Красный плоский лишай (lichen planus) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся папулезными высыпаниями. Роберт Вильсон впервые (1869) описал поражение слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае [7].

Красный плоский лишай (КПЛ) относят к заболеваниям с неясной этиологией и патогенезом. К настоящему моменту есть доказательства того, что клеточно-опосредованный иммунный ответ играет важную роль в развитии заболевания. Красный плоский лишай поражает поверхности, покрытые многослойным плоским эпителием. Т-клетки, как CD4+, так и CD8+, накапливаются в дерме, в то время как Т-клетки CD8+ проникают в эпидермис. Большинство лимфоцитов в инфильтрате состоят из клеток CD8+ и CD45RO+ и экспрессируют α - β Т-клеточный рецептор (TCR) и в меньшей степени γ - δ рецептор. Эти клетки отвечают за наиболее характерное изменение, наблюдаемое при лихеноидной реакции, – апоптоз [8]. На риск возникновения красного плоского лишая могут оказывать влияние большое количество факторов, в том числе стресс [9], изменение процентного

соотношения микроорганизмов в полости рта, генетическая предрасположенность, заболевания щитовидной железы [10], сахарный диабет [11], заболевания сердечно-сосудистой системы [12], ВПЧ [13], гепатит [14].

Состояние баланса микрофлоры полости рта – важная и значимая часть для сохранения здоровья слизистой полости рта, между тем она характеризуется достаточно широким разнообразием. В связи с этим мы осмотрели пациентов, преимущественно с эрозивно-язвенной и гиперкератотической формами КПЛ и направили их на исследование с целью определения состава микрофлоры полости рта. Исследование показало повышенную концентрацию γ -Streptococcus (10/4), *Candida albicans* (10/5) и снижение числа *St. Saprophyticus* (от 10/3 до полного отсутствия). Обсемененность пародонтопатогенными формами *Edwardsiella tarda* и грибами *Candida Krusei* подтверждена у двух человек в равной степени (по 10/5) и составила, соответственно, также 4,5% в каждом случае. Хотелось бы отметить, что наличие первой вышеназванной формы микроорганизмов не входит в состав резидентной флоры полости рта.

Обязательным для установления стал вопрос, какие из травмирующих факторов являются доминирующими при КПЛ? Он был разрешён путём анализа истории болезни пациентов, наблюдавшихся в консультационном центре по заболеваниям СОПР. Нами было выявлено, что в 100% случаев пациенты с КПЛ имели тот или иной травмирующий фактор, а самый большой процент (52%) пришёлся на долю такого фактора, как курение сигарет в течение длительного времени. Ортопедические конструкции из металла имели разные степени изношенности, могли явиться причиной физической травмы и приводить к гальванизму чуть в меньшем проценте случаев (22%). Наличие беззубой челюсти и частичные вторичные адентии внесены нами как фактор, приводящий к механической травме, и его присутствие отмечено в 16% случаев. Острые края зубов вследствие патологической стираемости, кариозного процесса, скученности зубов составили 10% среди причин, оказывающих неблагоприятное действие на состояние слизистой оболочки полости рта.

Классификация включает в себя шесть клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: типичную, экссудативно-гиперемическую, буллезную, гиперкератотическую, эрозивно-язвенную, атипичную. Тем не менее, выделяют и другие классификации красного плоского лишая. Ряд авторов отмечают разные формы красного плоского лишая: линейную, сетчатую, кольцевидную, пигментную, атрофическую, эритематозную, смешанную и папулёзный тип [15]. Деление на формы и типы красного плоского лишая отражает клиническую картину и особенности первичных и вторичных элементов поражения. Морфологические элементы поражения при красном плоском лишае чаще всего локализуются в области языка, губ, щек, предпочитая область ближе к жевательным группам зубов, значительно реже излюбленной локализацией становятся десна, нёбо, слизистая дна полости рта. Мелкие узелки, называемые папулами, имеют серовато-перламутровый цвет, с размерами до 2-3-х мм в диаметре, не возвышаются над уровнем слизистой оболочки. Такая картина, как правило, встречается при типичной форме болезни. Пациенты могут при данной форме не предъявлять жалоб, или их тревожит необычный вид слизистой оболочки. Иногда наблюдается красивый рисунок, напоминающий кружево или листья папоротника, радиально расположенных лучей, линий. Если рисунок усилен появлением бляшек, возвышающихся над уровнем слизистой оболочки, и наблюдается повышенное ороговение, клиника схожа с лейкоплакией. Такая картина определяется как гиперкератотическая форма, при которой больные указывают на уменьшение эластичности слизистой, чувство инородного тела, и также пациенты испытывают канцерофобию.

Серовато-перламутровые папулы на гиперемированной и отечной слизистой оболочке полости рта отличают экссудативно-гиперемическую форму. При данной форме пациенты жалуются на появление боли при приеме горячей и острой пищи.

Единичные или множественные эрозии, в редких случаях – язвы с неровными, нечеткими границами, покрытые фиброзным налетом, характеризующиеся кровоточивостью, наблюдаются при эрозивно-язвенной форме. Данная форма КПЛ клинически выражается длительно не эпителизирующимися эрозиями и язвами с сохранением вокруг эрозий рисунка папул. Сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета и красного плоского лишая часто сопровождается именно

эрозивно-язвенную форму и обозначается как синдром Гриншпана. Это трио повышает риск затяжного обострения болезни и неблагоприятного её течения.

Наличие пузырных элементов при сохранных типичных папулезных высыпаниях по периферии является диагностическим признаком буллезной формы КПЛ. Пузыри обладают более плотной покрывкой и, как правило, могут наблюдаться в напряженном состоянии до двух суток. Далее они быстро вскрываются и также быстро эпителизируются.

Нехарактерной локализацией элементов поражения заявляет о себе атипичная форма заболевания, и мы визуализируем изменения слизистой оболочки верхней и нижней губы, десны, в виде симметрично расположенных очагов ограниченной застойной гиперемии, иногда выступающих над окружающей слизистой оболочкой [16]. Данная форма встречается значительно реже остальных и достаточно трудно поддается лечению по причине поздней диагностики и частых рецидивов [17]. Лечение атипичной формы КПЛ для врачей-стоматологов представляет тяжелую клиническую задачу, оно должно быть комплексным, патогенетическим, максимально индивидуализированным.

Сочетание атипичной формы КПЛ с другими нозологиями, в частности с кандидозом, встречается на приеме врача-стоматолога нечасто [18]. Оно требует акцентирования терапии с учётом звеньев патогенеза как КПЛ, так и грибковой патологии.

Кандидоз – заболевание слизистой полости рта, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Грибы *Candida* являются резидентами в полости рта и обнаруживаются в неактивном состоянии на слизистой оболочке здорового человека. Развитию кандидоза в полости рта предшествует снижение защитных сил организма, при котором грибы становятся патогенными. Прием в течение длительного промежутка времени антибактериальных препаратов, гормонотерапия, наличие зубного камня, мягких зубных отложений, присутствие микротоков, угнетение иммунных факторов, лучевая и иммуносупрессивная терапии способствуют его возникновению. Для диагностики важное значение имеют показатели состава микрофлоры полости рта, в частности выявление нитей псевдомицелия, почкующихся микроорганизмов на посевах питательных сред из очагов поражения, полученных путем соскоба. Особое внимание при лечении атипичной формы КПЛ, ассоциированной с кандидозом, уделяют профессиональной и индивидуальной гигиене полости рта, при подборе средств гигиены следует избегать назначения препаратов раздражающего, алергизирующего, лихеноидного, токсического действия [20]. Актуален поиск новых эффективных методов фармакотерапии, обладающих противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, способных активно диффундировать к пораженным участкам.

Одной из целей данного обзора является определение того, усугубляет ли наложение инфекции, вызванной *Candida*, на клинические симптомы и течение красного плоского лишая СОПР. Хотя не выявлено прямой связи между развитием КПЛ и кандидоза, но факт усугубления клиники данных заболеваний при их ассоциации неоспорим [21, 22] и даже позволяет прогнозировать увеличение риска малигнизации.

Представленные сведения иллюстрированы клиническим примером заболевания женщины 50 лет с описываемой патологией.

Клинический случай. Пациентка Е., 50 лет, в октябре 2024 года обратилась за консультативной помощью в стоматологическую клинику ЧГМА с жалобами на боль при приеме пищи, жжение слизистой оболочки. Из анамнеза выяснено, что с 8 октября 2024 года наряду с обострением хронического дерматоза на задней поверхности шеи появились участки шелушения кожи и воспалительные изменения в десне. Больная отметила, что в течение длительного времени испытывала воздействие стрессогенного фактора. Она самостоятельно делала аппликации гелем «Метрогил Дента» и ротовые ванночки с настоем ромашки, но лечение было неэффективным.

В анамнезе жизни пациентка отмечала дерматоз и аллергическую реакцию на йод. В момент осмотра общее состояние больной удовлетворительное. При внешнем обследовании конфигурация лица не была нарушена, на боковой поверхности шеи справа имелись нечеткие участки лихенизации, неправильной формы, размером 2,0 на 1,0 см, не возвышающиеся над окружающей кожей. В этой зоне ткани были незначительно гиперемированные, чешуйки белого цвета безболезненно и частично

снимались при механическом воздействии. По периферии от основных элементов обнаруживались единичные узелки розового цвета с перламутровой поверхностью, размером 0,5 на 0,5 см (рис. 1).



Рис.1. Участок лихенизации на боковой поверхности шеи

При внутриротовом обследовании: папиллярная и маргинальная десна безболезненная, полнокровная, ярко гиперемированная и отечная от зуба 1.6 до зуба 2.4 (рис. 2, рис. 3). У моляров верхней челюсти справа на фоне яркой гиперемии видна эрозия размером до 1 см, покрытая фибринозным налетом (рис. 4). На поверхностях всех групп зубов отмечается мягкий зубной налет, индекс гигиены по Федорову–Володкиной равен 3,4 балла (плохой уровень гигиены). Пациентка некачественно проводит гигиену полости рта из-за предупреждения появления кровоточивости десен. На зубах 1.4 и 1.5 имеются ортопедические конструкции – коронки, требующие замены. Из-за их плотного прилегания к поверхности десны отсутствует промывной канал, что является местным травмирующим фактором.



Рис. 2. Зона воспаленной папиллярной десны



Рис. 3. Зона воспаленной папиллярной десны во фронтальном отделе верхней челюсти во втором сегменте верхней челюсти



Рис. 4. Эрозия в области моляров верхней челюсти справа на фоне яркой гиперемии

Клинический диагноз: Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма (L 43.8) выставлен с учётом имеющейся незначительной эрозии. После эпителизации форма красного плоского лишая была изменена на атипичную.

В ходе первичного приема больной назначено общее лечение: 0,025 Супрастина на ночь в течение 7 дней, по 10 мг Афобазола 2 раза в день (курс 30 дней; по 100 мг Ребамипида СЗ 3 раза в день на протяжении 2-х недель

Местное лечение: гель Камистад для обезболивания, антисептическая обработка раствором Мирамистина 0,01%, Гидрокортизоновая мазь, масляный раствор Витамина А, гель «Метрогил Дента» в виде аппликаций назначены курсом в 7 дней. Даны рекомендации по гигиене полости рта, а также соблюдению диеты. В комплекс дополнительных методов исследования были включены: консультация врача-гематолога, врача-аллерголога, а также цитологическое исследование на наличие клеток Тцанка и анализ микрофлоры полости рта.

Результаты микробиологического исследования выявили грибы рода *Candida albicans* в 10 в 5 степени, обнаружена кишечная микрофлора *Enterococcus faecalis* до 10 в 4 степени.

Обследования у смежных специалистов позволили исключить заболевания крови и аллергические состояния.

Клинический диагноз. Основной: Красный плоский лишай эрозивно-язвенная форма (L 43.8). Сопутствующий: Кандидозной стоматит (B37.0).

На повторном приеме в ноябре 2024 года пациентка отмечает улучшение в полости рта, жалобы отсутствуют. Гиперемия десен незначительно уменьшилась, но сохраняется в тех же локализациях (рис. 5). В полости рта сохраняется гиперемия десен во втором сегменте верхней челюсти, незначительно уменьшилась яркость гиперемии (рис. 6). На зубах отмечается большое количество мягкого зубного налета. Эрозия десны эпителизировалась.



Рис. 5. Участок папиллярной десны во фронтальном отделе после проведенного лечения



Рис. 6. Папиллярная десна во втором сегменте верхней челюсти после проведенного лечения

В ходе повторного посещения больной общее лечение скорректировано согласно результатам микробиологического исследования. Дополнительно назначены общие и местные противогрибковые препараты: Флуконазол по 1 капсуле 1 раз в день, курс 7 дней; местное лечение: 20% раствор буры в глицерине, мазь Клотримазол. Необходимо помнить, что противогрибковые препараты назначаются строго с учётом определения чувствительности микрофлоры к антимикотикам. После проведённого лечения анализ на наличие грибов Кандида был повторен. Очень важным пунктом при лечении атипичной формы КПЛ, ассоциированной с кандидозом, являлась коррекция индивидуальной гигиены полости рта для устранения микробного фактора.

В этиологии КПЛ значительную роль играет стресс, в связи с этим больной был назначен транквилизатор Афобазол по 1 таблетке в день курсом 1 месяц. Кроме того, был применен антималярийный препарат, обладающий иммунодепрессивным и противовоспалительным действием – Иммард по 200 мг раз в день, курс лечения 2 месяца. Использование Ребамипида-СЗ способствовало быстрой эпителизации и заживлению эрозий. Однако он редко используется врачами-стоматологами, но в данном случае этот препарат заметно ускорил регенерацию слизистой полости рта [23].

При подготовке полости рта к протезированию, при наличии такого диагноза как красный плоский лишай, необходимо помнить, что любой травмирующий фактор, в том числе и повышение давления на слизистую оболочку, может однозначно дать ход прогрессированию болезни. Поэтому рекомендации и требования врачей стоматологов-ортопедов сводятся к исключению дополнительной травматизации или минимализации ее присутствия, а именно - протезированию несъемными конструкциями, которые практически не оказывают или оказывают минимальный контакт, не оказывая давления на слизистую. Учитывая, что применение разнородных металлов приводит к такому состоянию, как гальваноз, также более приемлемым является протезирование из благородных или же сплавов однородных металлов. Если имеется возможность обойти металлосодержащие конструкции, это будет самый благоприятный выбор. При применении пластиночных конструкций желателен использование двухслойных базисов с эластичной прокладкой, изготовленной из бесцветной пластмассы.

Заключение. Таким образом, у данной пациентки мы обнаружили сочетанное течение двух нозологий, что является не частым клиническим проявлением. Приобретенный опыт позволил нам правильно провести алгоритм диагностических мероприятий, комплексно подойти к лечению с учётом результатов дополнительных методов исследования, при этом исключив достаточно серьёзные нозологии, которые могли иметь место в данном случае. Описание данного наблюдения позволит ознакомить врачей-стоматологов с курацией пациентов с аналогичными заболеваниями и взвешенным подходом к их терапии, не забывая о комплексности проведения всех диагностических и лечебных мероприятий.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2013г, одобрена этическим комитетом.

Сведения о вкладе авторов.

Сандакова Д.Ц. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; утверждение окончательного текста статьи).

Белокрылова Н.С. – 20% (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования).

Пинелис И.С. – 25% (анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; утверждение окончательного текста статьи).

Пинелис Ю.И. – 20% (научное редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Зобнин В.В. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.7. – «Стоматология».

Список литературы:

1. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. М. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 888с.
2. Дробышев А.Ю., Янушевич О.О. Челюстно-лицевая хирургия. М. ГЭОТАР-Медиа. 2018. 880 с.
3. Srivastava K.C., Saini R.S., Lin G.S.S., et.al. Decadal Bibliometric Analysis on the Therapeutic Strategies in Oral Lichen Planus. Health Sci Rep. 2025 Jan 29;8(2): e70403. doi: 10.1002/hsr2.70403.
4. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. Oral Dis. 2019 Apr 25(3):693-709. doi: 10.1111/odi.12885.
5. Пинелис И.С., Сандакова Д.Ц. Уровень онкологической настороженности у стоматологов Забайкалья. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции. 2020. 28–31

6. Gonzalez-Moles M.A., Warnakulasuriya S., Gonzalez-Ruiz I., et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021. 27 (4). 813–828. doi: 10.1111/odi.13323.
7. Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М. МЕДпресс. 2001.
8. Ioannides D., Vakirlis E., Kemeny L., et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34 (7). 1403–1414. doi: 10.1111/jdv.16464.
9. De Porras-Carrique T., Gonzalez-Moles M.A., Warnakulasuriya S., et al. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022. 26 (2). 1391–1408. doi: 10.1007/s00784-021-04114-0.
10. Li D., Li J., Li C., et al. The Association of Thyroid Disease and Ora Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. 2017 Nov 9. 8. 310. doi: 10.3389/fendo.2017.00310.
11. Otero Rey E.M., Yanez-Busto A., Rosa Henriques IF., et al. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Jul. 25 (5). 1253–1264. doi: 10.1111/odi.12977.
12. Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Buendia-Eisman A., et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Lichen Planus. *Am J Med.* 2011 Jun. 124 (6). 543–548. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.12.025.
13. Ma J., Zhang J., Zhang Y., et al. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Aug 29. 11 (8). e0161339. doi: 10.1371/journal.pone.0161339.
14. Shengyuan L., Songpo Y., Wen W., et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a metaanalysis. *Arch Dermatol.* 2009 Sep. 145 (9). 1040–1047. doi: 10.1001/archdermatol.2009.200.
15. Банченко Г.В., Максимовский Ю.М., Грин В.М. Язык – «зеркало» организма. М. Стоматология. 2000.
16. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. М. Медицинское информационное агентство. 2003.
17. Акмалова Г.М. К вопросу об атипичной форме красного плоского лишая на слизистой оболочке рта. *Уральский медицинский журнал.* 2013. 5 (110). 30–31.
18. Rodriguez-Archilla A., Fernandez-Torralbo S. *Candida* species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2022 Jul-Aug; 16 (4): 58–63.
19. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М. Стоматология. 2001.
20. Барер Г.М., Волков Е.А., Гемонов В.В. Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М. ГЭОТАР-Медиа. 2005.
21. Parlatescu I., Nicolae C., Tovar S., et al. Association between *Candida* infection and lesions in oral lichen planus. *Maedica (Bucur).* 2021 Dec; 16 (4): 585–589. doi: 10.26574.
22. Ma D., Yang S., Van M. Association between oral lichen planus and *Candida albicans* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2024. 16 (8): 3462–3471. doi: 10.62347/WCDS1944.
23. Matsuda T., Ohno S., Hirohata S., et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2003. 4 (1). 19–28. doi: 10.2165/00126839-200304010-00002.

References:

1. Therapeutic dentistry: a national guide. edited by L. A. Dmitrieva, Yu. Moscow. Maksimovsky. M. GEOTAR-Media. 2021. In Russian.
2. Drobyshev A.Y., Yanushevich O.O. Maxillofacial surgery. Moscow, GEOTAR-Media. 2018. in Russian.
3. Srivastava K.C., Saini R.S., Lin G.S.S., et al. Decadal Bibliometric Analysis on the Therapeutic Strategies in Oral Lichen Planus. *Health Sci Rep.* 2025 Jan 29. 8(2). e70403. doi: 10.1002/hsr2.70403.
4. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* 2019 Apr 25(3):693-709. doi: 10.1111/odi.12885.
5. Pinelis I.S. Sandakova D.C. The level of oncological alertness among dentists in Transbaikalia. Collection of articles of the interregional scientific and practical conference. 2020. 28-31

6. Gonzalez-Moles M.A., Warnakulasuriya S., Gonzalez-Ruizl. et.al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021. 27(4). 813-828. doi: 10.1111/odi.13323.
7. Mashkilleison A.L. Diseases of the oral and lip mucosa. Moscow. MEDpress. 2001. in Russian.
8. Ioannides D., Vakirlis E., Kemeny L. et.al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(7). 1403-1414. doi: 10.1111/jdv.16464.
9. De Porras-Carrique T., Gonzalez-Moles M.A., Varnakulasuria S., et.al. Depression, anxiety and stress in lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical research.* 2022. 26(2). 1391-1408. doi: 10.1007/s00784-021-04114-0.
10. Li D., Li J., Li S., et.al. Association of thyroid gland diseases and lichen planus of the oral cavity: literature review and meta-analysis. November 9th, 2017. 8. 310. doi:10.3389/fendo.2017.00310.
11. Otero Rey E.M., Yanez-Busto A., Rosa Henriques I.F., et.al. Lichen planus and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oral report.* 2019. July 25(5). 1253-1264. doi: 10.1111/odi.12977.
12. Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Buendia-Eisman et.al. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with lichen planus. *Am J Med.* 2011, June. 124(6). 543-548. doi:10.1016/j.amjmed.2010.12.025.
13. Ma J., Zhang J., Zhang Y., et.al. The degree of association between human papillomavirus and lichen planus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016, August 29. 11(8). e0161339. doi: 10.1371/journal.pone.0161339.
14. Shengyuan L., Songpo Yu., Wen V. et.al. Hepatitis C virus and lichen planus: a mutual relationship determined by meta-analysis. *Dermatology.* September 2009. 145(9). 1040-1047. doi: 10.1001/archdermatol.2009.200.
15. Banchenko G.V., Maksimovsky Yu.M., V.M.Green. Language is a "mirror" of the body. Moscow. Dentistry. 2000. in Russian.
16. Borovskiy E.V. Therapeutic dentistry. Moscow. Medical Information Agency. 2003. in Russian.
17. Akmalova G.M. On the issue of the atypical form of lichen planus on the oral mucosa. *Ural Medical Journal.* 2013. 5 (110). 30-31. in Russian.
18. Rodriguez-Archilla A., Fernandez-Torralbo S. Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2022 Jul-Aug;16(4):58-63.
19. Barer G.M., Volkov E.A., Gemonov V.V. Therapeutic dentistry. Diseases of the oral mucosa. Moscow. GEOTAR-Media. 2005. in Russian.
20. Danilevsky N.F., Leontiev V.K., Nesin A.F., et.al. Diseases of the oral mucosa. Moscow. Dentistry. 2001. in Russian.
21. Parlatescu I., Nicolae C., Tovar S., et.al. Association between Candida infection and lesions in oral lichen planus. *Maedica (Bucur).* 2021 Dec; 16(4):585-589. doi: 10.26574
22. Ma D., Yang S., Van M. Association between oral lichen planus and Candida albicans infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2024. 16 (8): 3462-3471. doi: 10.62347/WCDS1944.
23. Matsuda T., Ono S., Hirohata S. et.al. The efficacy of rebamipide as an adjunct therapy in the treatment of recurrent aphthous oral ulcers in patients with Behcet's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Research of medicines.* 2003. 4(1). 19-28. doi: 10.2165/00126839-200304010-00002.

Информация об авторах:

1. **Сандакова Долгор Цырендоржиевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, e-mail: sandakova.1963@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7489-8300>;
2. **Белокрылова Наталья Сергеевна**, ординатор кафедры терапевтической стоматологии, e-mail: natashadandelion@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6985-9389>.
3. **Пинелис Иосиф Семенович**, д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии, e-mail: pinelis1@mail.ru, ORCID ID: [org/0000-0002-6681-4563](https://orcid.org/0000-0002-6681-4563), ResearcherID: AAO-2246-2020, SPIN-код: 8977-6894, ScopusAuthorID: 7003754244.
4. **Пинелис Юрий Иосифович**, д.м.н., заведующий кафедрой хирургической стоматологии, e-mail: pinelis1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0664-702X>, ResearcherIDV-2939-2017, SPIN-код: 2252-8216, ScopusAuthorID: 55587198500.

5. **Зобнин Валерий Валерьевич**, к.м.н., заведующий кафедрой стоматологии ФДПО, e-mail: v.zobninstom@yandex, ORCID ID: <https://orcid.jrg/0009-0003-4116-1951>; SPIN-код6764-3579; AuthorID: 692134.

Author information:

1. **Sandakova D.T.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, e-mail: sandakova.1963@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7489-8300>.
2. **Belokrylova N.S.**, Resident of the Department of Therapeutic Dentistry, e-mail: natashadandelion@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6985-9389>.
3. **Pinelis I.S.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Surgical Dentistry Department, e-mail: pinelis1@mail.ru, ORCID ID: [org/0000-0002-6681-4563](https://orcid.org/0000-0002-6681-4563), ResearcherID: AAO-2246-2020, SPIN-код: 8977-6894, ScopusAuthorID: 7003754244.
4. **Pinelis Yu.I.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Dentistry, e-mail: pinelis1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0664-702X>, ResearcherIDV-2939-2017, SPIN-код: 2252-8216, ScopusAuthorID: 55587198500.
5. **Zobnin V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Dentistry, e-mail: v.zobninstom@yandex, ORCID ID: <https://orcid.jrg/0009-0003-4116-1951>; SPIN-код6764-3579; AuthorID: 692134.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

^{1,2}Эдельман Е.Ф., ^{1,2}Каюкова Е.В., ²Далаев А.Б.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПОЗДНИХ ПОРТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

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

²ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672027, Россия, г. Чита,
ул. Ленинградская, 104

В настоящее время в онкологической практике для обеспечения центрального сосудистого доступа наиболее часто используют установку полностью имплантируемых внутривенных порт-систем. Преимущество порт-систем над другими видами сосудистых доступов связано с минимизацией ранних осложнений, однако поздние осложнения по-прежнему остаются актуальными. В статье приведены клинические случаи поздних порт-ассоциированных осложнений, тактика ведения пациентов при их возникновении и возможные исходы. Проведена оценка частоты встречаемости поздних осложнений внутривенных порт-систем. Наиболее распространенными осложнениями являются инфекции, тромбозы и механические повреждения (защемление и фрагментация катетера - pinch-off-синдром, повреждение портальной камеры, дислокация камеры и катетера порт-системы и др.), которые могут стать причиной прерывания специализированного лечения, неэффективности противоопухолевой терапии, повлиять на исход заболевания и стать причиной летального исхода. К редким осложнениям относят такие, как прорезывание камеры (пролежень мягких тканей в области камеры порта) и экстравазацию цитостатических препаратов. Ключевым аспектом профилактики поздних порт-ассоциированных осложнений, является соблюдение, как медицинским персоналом, так и самим пациентом рекомендаций по уходу за системами длительного венозного доступа, изложенных в действующих клинических протоколах.

Ключевые слова: внутривенная порт-система, порт-ассоциированные осложнения, противоопухолевая терапия, тромбоз, инфекция, механические повреждения порт-систем

^{1,2}E.F. Edelman, ^{1,2}E.V. Kayukova, ²A.B. Dalaev

CLINICAL EXAMPLES OF LATE PORT-ASSOCIATED COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

¹Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
39a Gorky str., Chita, Russia, 672000;

²Zabaikalsky regional oncological dispensary, 104 Leningradskaya str., Chita, Russia, 672027

Currently, in oncological practice, the installation of fully implantable intravenous port systems has become most often used to provide central vascular access. The advantage of port systems over other types of vascular access is associated with minimizing very early and early complications, but late complications are still relevant. The article presents clinical cases of late port-associated complications, patient management tactics in case of their occurrence and possible outcomes. The frequency of late complications of intravenous port systems was assessed. The most common complications are infections, thrombosis and mechanical damage (pinching and fragmentation of the catheter - pinch-off syndrome, damage to the portal chamber, dislocation of the chamber and catheter of the port system, etc.), which can cause interruption of specialized treatment, ineffectiveness of antitumor therapy, affect the outcome of the disease and cause death. Rare complications include such as eruption of the chamber (bedsore of soft tissues in the area of the port chamber) and extravasation of cytostatic drugs. A key aspect of the prevention of late port-associated complications is compliance, both by medical personnel and by the patient himself, with the recommendations for the care of long-term venous access systems set out in current clinical protocols.

Keywords: *intravenous port system, port-associated complications, antitumor therapy, thrombosis, infection, mechanical injuries of port systems.*

Актуальность.

Имплантируемые венозные порт-системы (ИВПС) представляют собой системы длительного венозного доступа, используемые в онкологии для проведения химиотерапии, инфузионной терапии, парентерального питания и гемотрансфузий.

Установка порт-системы проводится в условиях операционной под местной анестезией с использованием рентгенологического контроля. Первым этапом осуществляется чрескожная катетеризация верхней полой вены (ВПВ) путем венепункции наружной яремной или подключичной вены. Успешная установка и эксплуатация ИВПС возможны только при расположении дистального конца катетера в просвете ВПВ. После установки катетера в нескольких сантиметрах от пункции создается подкожный «карман» и тоннель для катетера. Далее катетер соединяется с камерой порта, которая погружается в подготовленный «карман» и фиксируется отдельными швами к прилежащим тканям. Последним этапом ушивается кожный разрез (рис.1). На всех этапах проводится контроль состояния (проходимость) катетера и порта аспирацией крови из катетера или при пункции порта специальной иглой Губера. Порт может использоваться для проведения инфузий уже через несколько часов после установки.

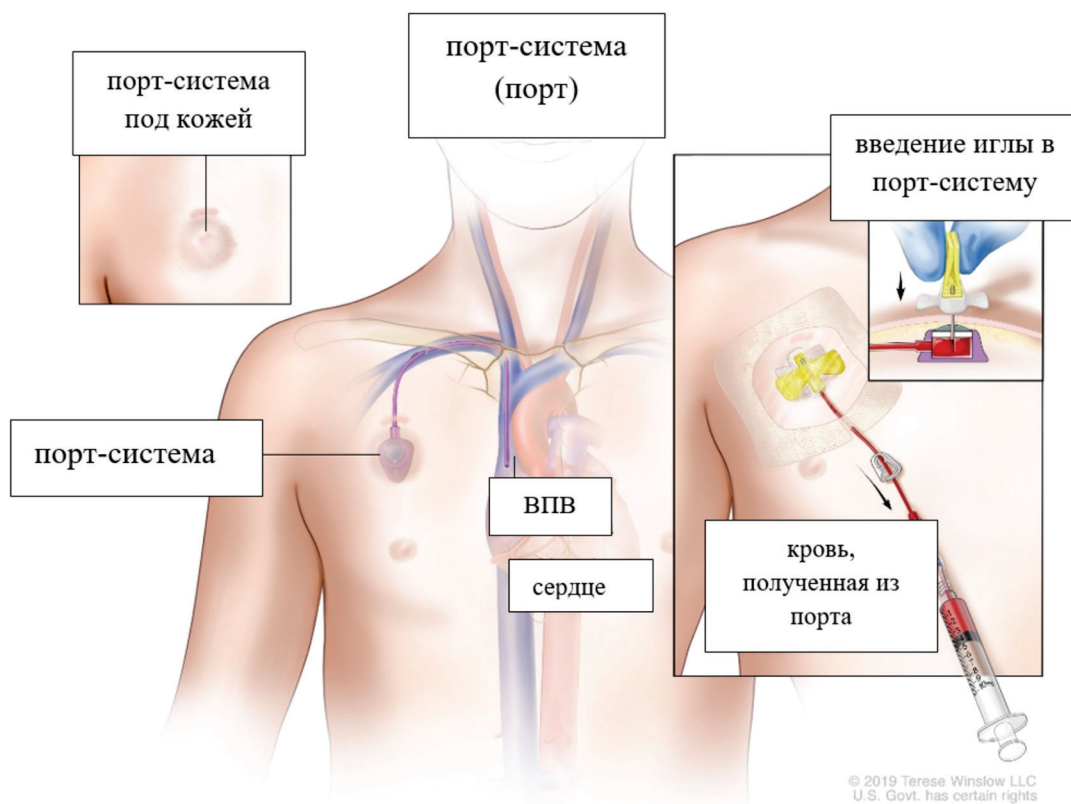


Рисунок 1 – Схема порт-системы

В России ежегодно устанавливается несколько тысяч устройств ИВПС онкологическим пациентам, что обусловлено значимыми преимуществами: возможность длительного использования от нескольких месяцев до 5 лет, меньший риск инфекционных и тромботических осложнений, отсутствие необходимости в регулярном специализированном уходе при сохранении качества жизни.

Однако, несмотря на очевидные преимущества, возможно возникновение ИВПС-ассоциированных осложнений.

Согласно классификации осложнений катетеризации центральных вен, предложенной Обществом интервенционных радиологов, возможны: периоперационные (в течение 24 часов после операции), ранние (в течение 30 суток после операции) и поздние (по истечении 30 суток после операции)

осложнения [1, 2].

Периоперационные осложнения: рвота, гематома, аллергическая реакция, кровотечение, сердечная аритмия, пункция артерии, выраженная боль, венозный тромбоз, пневмоторакс. Суммарная частота периоперационных осложнений составляет 1,33%.

Ранние осложнения: боль, обтурация катетера, гематома, отсоединение катетера от камеры порта, некроз кожи, инфицирование камеры, миграция катетера, инфицирование катетера и венозный тромбоз. Суммарная частота ранних осложнений – 3,28%.

Поздние осложнения включают: повреждение мембраны порта, боль, аллергическую реакцию, дислокацию камеры, некроз кожи, отсоединение катетера от камеры, инфицирование камеры, обтурацию катетера, миграцию катетера, венозный тромбоз, инфицирование катетера. Суммарная частота поздних осложнений составляет 9,38% [2, 3].

Приводим клинические случаи поздних порт-ассоциированных осложнений у онкологических пациентов.

Тромбоз в системе ВПВ с формированием коллатеральной сети.

Пациенту К., 40 лет, в июне 2020 г. выставлен диагноз – Кардиоэзофагеальный рак IVA стадия T4aN3M0, Зиверт II. Проведено комплексное лечение в 2021-22 годах (имплантация внутривенной порт-системы в правую подключичную вену, периоперационная химиотерапия по схеме FLOT суммарно 8 курсов, гастрэктомия 2F). Далее пациент направлен на динамическое наблюдение. В июле 2023 года ухудшение самочувствия – затруднение глотания твердой пищи. При обследовании выявлен локальный рецидив заболевания, подтвержден морфологически, назначена лекарственная терапия по схеме FLOT с последующей оценкой эффекта и решением вопроса об оперативном лечении. Начато химиотерапевтическое лечение, 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) перенес без осложнений. При явке на 3-й лечебный курс пациент предъявлял жалобы на боли, парестезии и отечность в области правой верхней конечности. При осмотре кожа правой верхней конечности бледная, гипотермия в сравнении с левой верхней конечностью, визуально определялся отек конечности, на внутренней поверхности плеча видна выраженная капиллярная венозная сеть, которая ранее не прослеживалась, при пальпации отмечалась болезненность в области плеча. Пациенту проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов верхних конечностей, плечевого пояса и шеи, по результатам которой визуализирован тромбоз подключичной (на всём протяжении), подмышечной (на всём протяжении), плечевой (верхней трети) вен справа, латеральной подкожной вены справа с неполной реканализацией (фрагментарный пристеночный кровоток), проксимальная граница тромба не визуализируется, тромб неподвижен на видимых участках. При уточнении анамнеза, со слов пациента, в марте 2023 года в результате дорожно-транспортного происшествия (ДТП) ударился грудью о руль автомобиля, спустя несколько дней отмечал выраженный отек и изменение цвета кожи (по типу цианоза) лица и шеи, которые купировались через неделю, за медицинской помощью по этому поводу не обращался. Не сообщил лечащему врачу, т.к. не придавал значения. Далее пациент консультирован сосудистым хирургом, выставлен диагноз подострый тромбоз вышеперечисленных вен, показана эксплантация порт-системы, альтернативные сосудистые доступы, назначена терапия антикоагулянтами, абсолютных противопоказаний к проведению ПХТ не выявлено. Пациенту была выполнена эксплантация внутривенной порт-системы под рентген-контролем (рис. 2), имплантация центрального венозного катетера (ЦВК) в левую яремную вену, проведен 3-й лечебный курс ПХТ. Далее при явке на 4-й лечебный курс повторно была выполнена имплантация ЦВК в левую яремную вену, на следующий день после установки у пациента появился выраженный отек лица, шеи и левой верхней конечности, выполнено УЗДГ сосудов верхних конечностей, плечевого пояса и шеи – выявлены признаки неокклюзионного тромбоза проксимальной трети внутренней яремной вены слева с умеренно подвижным тромбом. Пациент повторно консультирован сосудистым хирургом, скорректирована терапия, в дальнейшем рекомендован сосудистый доступ посредством системы нижней полой вены. Далее пациенту было проведено контрольное обследование, установлено прогрессирование заболевания – увеличение в размерах метастатически измененных лимфатических узлов средостения, обнаружены метастазы в парааортальных лимфоузлах, в костях. Рекомендована смена линии

химиотерапии – 2-ая линия по схеме FOLFIRI. Учитывая тромбоз системы верхней полой вены, доступ через подкожные вены нижних конечностей, принято решение о проведении химиотерапии иринотеканом с добавлением рамуцирумаба. После проведения 2-х лечебных курсов у пациента возникла полная непроходимость пищевода, выполнена гастростомия. Далее пациенту был проведен 3-й лечебный курс, парентеральное питание, перенес удовлетворительно. Спустя несколько дней после выписки из стационара пациент умер от осложнений основного заболевания.

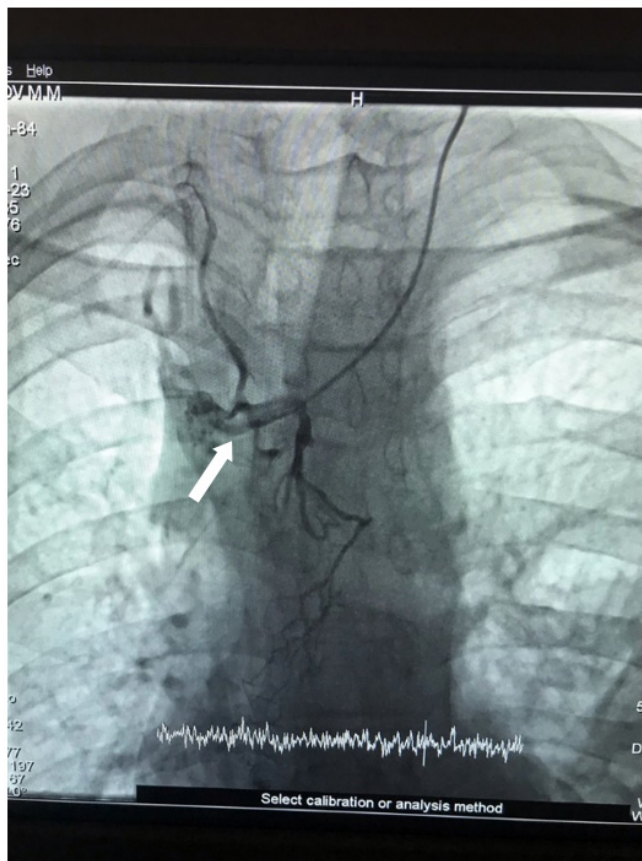


Рисунок 2 – Артерио-венозная коллатеральная сеть

Дислокация (перекрут) катетера порт-системы.

Пациент П, 63 года, 04.12.2023 года выставлен диагноз: Рак ректосигмоидного отдела толстой кишки IV стадия T3NxM1. Множественные метастазы в печень. По решению врачебного онкологического консилиума рекомендовано проведение лекарственной терапии по схеме FOLFOX-6 с добавлением моноклональных антител к 3-4 курсу согласно результатам молекулярно-генетического тестирования. Проведено 4 курса ПХТ без осложнений. Явился на 5-й лечебный курс. При промывании порт-системы было обнаружено нарушение ее функционирования, медленный ток физиологического раствора по катетеру. Пациент подан в рентген-операционную, проведено контрастирование порт-системы, выявлена дислокация катетера (перекрут) (рис. 3а). Врачом-хирургом была выполнена процедура по восстановлению нормального положения катетера (рис. 3б). Дальнейшее лечение без осложнений.

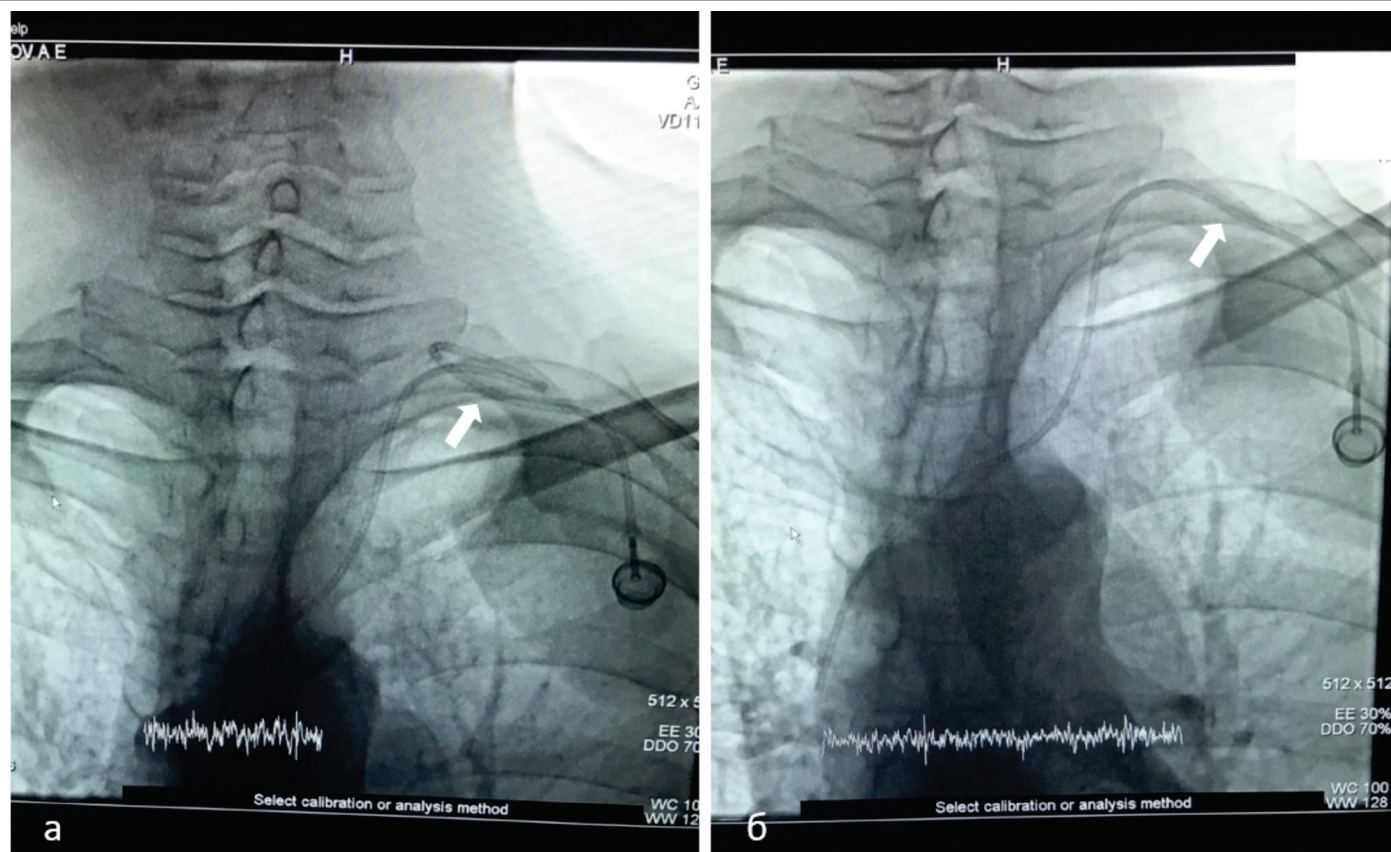


Рисунок 3 – Положение катетера: дислокация (а), нормальное положение (б)

Отсоединение катетера от камеры порт-системы, эмболия катетера в камеру сердца.

Пациентка А, 54 года, 21.08.2023 года поступила в приемное отделение ЧУЗ «РЖД Медицина» с жалобами на острые боли в правой подвздошной области, некупируемые анальгетиками. Была обследована и далее госпитализирована в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: острый аппендицит. 21.08.2023 экстренно подана в операционную. Интраоперационно выявлена опухоль слепой кишки, выполнена лапаротомия, гемиколэктомия справа, илеотрансверзоанастомия, санация, дренирование брюшной полости. По результатам гистологического исследования операционного материала диагностирована умеренно-дифференцированная инфильтративная аденокарцинома купола слепой кишки с выходом в жировую клетчатку. Направлена в онкодиспансер, дообследована согласно стандарту, выставлен диагноз: Рак слепой кишки ПИВ стадии T4bN1cM0. Показана лекарственная терапия в адьювантном режиме по схеме FOLFOX-6 в течение 6 месяцев. На первом курсе адьювантной химиотерапии была установлена ИВПС. Пациентке проведено 9 адьювантных курсов, перенесла без осложнений. Явилась на 10-й курс, при проверке функционирования порт-системы было обнаружено нарушение ее проходимости (отсутствие обратного тока крови в шприц), при осмотре женщина жалоб не предъявляла, по ЭКГ определялась умеренная тахикардия. Пациентка была подана в операционную рентген-хирургического отделения, при проведении рентгенологических методов исследования обнаружено отсоединение катетера от камеры порт-системы и его миграция в правые отделы сердца (рис. 4). Пациентка направлена в региональный сосудистый центр. В ГУЗ «Краевая клиническая больница» была госпитализирована в кардиохирургическое отделение, проведена операция – удаление инородного тела правого желудочка (рис. 5), перенесла без осложнений. Далее явилась на 11-й курс химиотерапии, в отделении рентген-хирургии была удалена камера порт-системы, имплантирован ЦВК в яремную вену слева, также перенесла без осложнений. Женщина закончила лечение и была направлена на динамическое наблюдение.

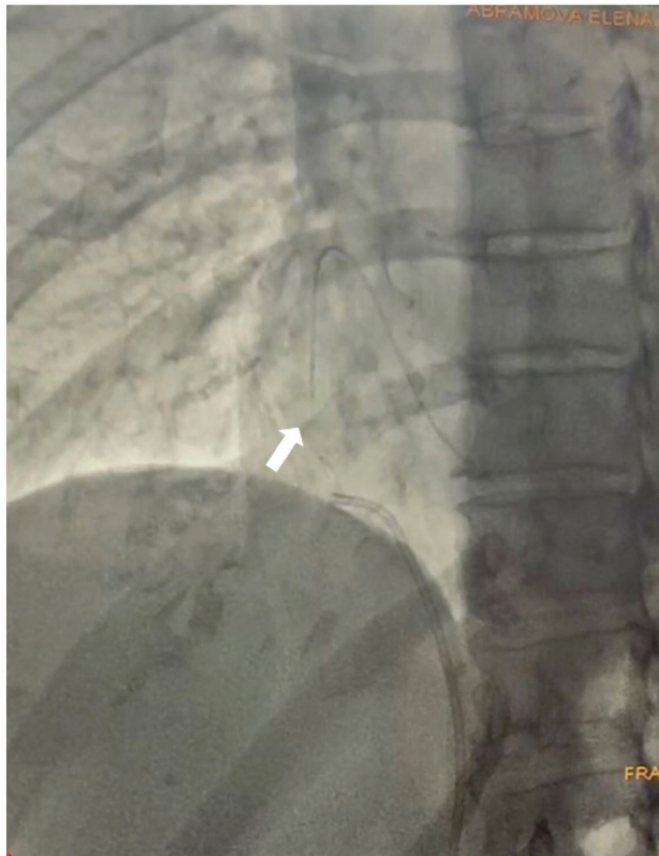


Рисунок 4 – Катетер порт-системы в полости правого предсердия

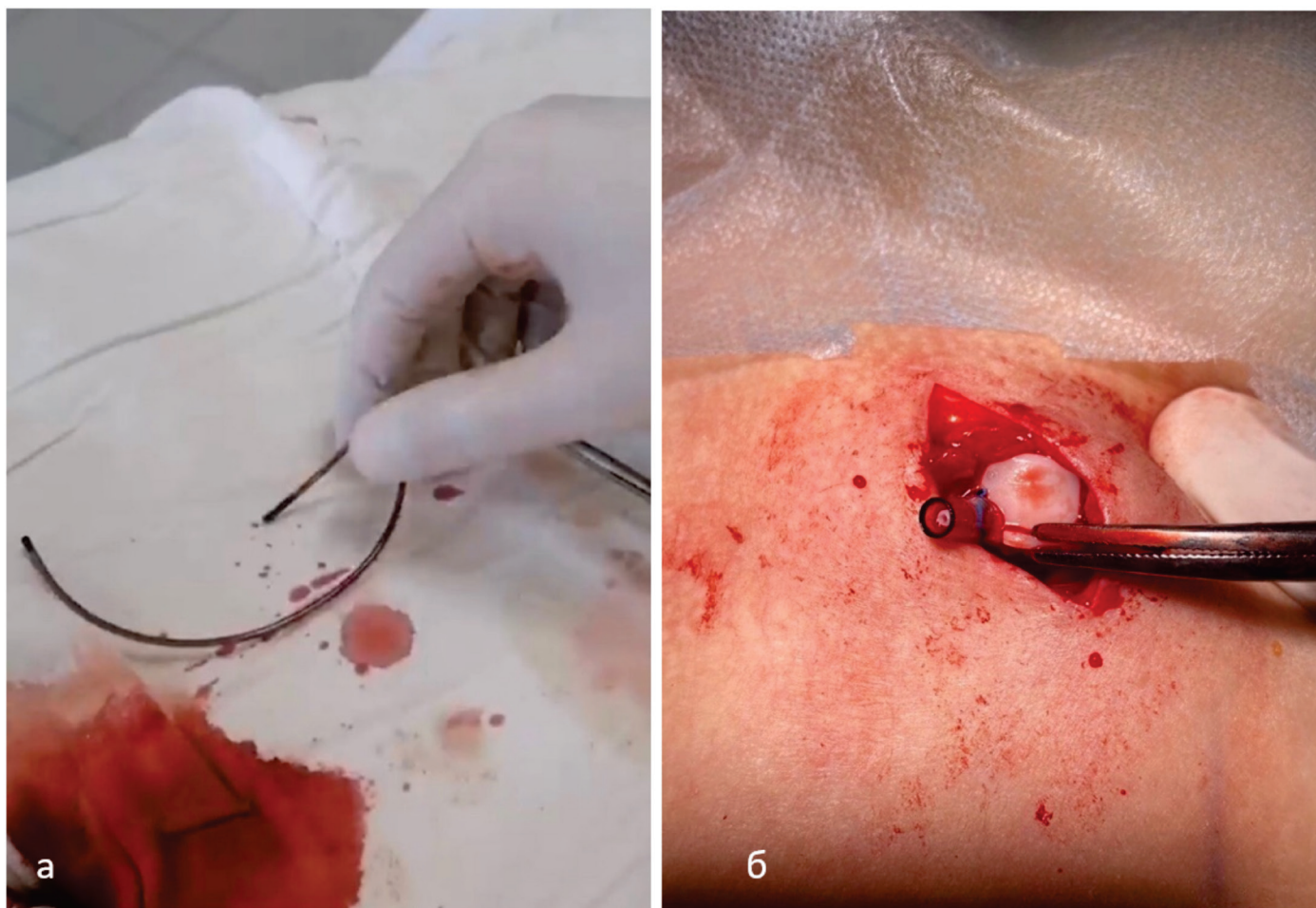


Рисунок 5 – Извлеченные катетер (а) и камера (б) порт-системы

Пролежень мягких тканей в области камеры порт-системы.

Пациент С, 64 года. 03.03.2023 года выставлен диагноз: Рак ректосигмоидного отдела толстой кишки IV стадия T2N1M1, множественные метастазы в легкие, печень. Запланировано проведение лекарственной терапии по схеме FOLFOX-6 с добавлением моноклональных антител к 3-4 курсу. Была имплантирована ИВПС в левую подключичную вену. Проведено 2 лечебных курса ПХТ по схеме FOLFOX-6 + 6 курсов ПХТ по схеме FOLFOX-6 + панитумумаб. На фоне лечения – стабилизация процесса. Проведено 8 поддерживающих курсов ПХТ по схеме De Gramont + панитумумаб, перенес без осложнений. При явке на 9-й курс при осмотре пациента обнаружено покраснение и небольшой отек в области камеры порт-системы (рис. 6а), проведено лечение, при выписке рекомендовано закрывать область камеры стерильной салфеткой с целью уменьшения трения кожи об одежду. При явке на 10-й курс обнаружен пролежень кожи в области камеры порт-системы (рис. 6б). Пациент осмотрен врачом-хирургом отделения рентген-хирургии, выполнена эксплантация порт-системы и имплантация ИВПС на противоположной стороне. Дальнейшее лечение без осложнений.



Рисунок 6 – Воспаление (а) и пролежень (б) мягких тканей в области камеры порт-системы

Экстравазация химиопрепарата (доксорубицин) с развитием некроза кожи в области камеры порт-системы.

Пациент К, 72 года. 30.06.2023 года выставлен диагноз: Лейомиосаркома мягких тканей левого бедра IV стадия T4N0M1, метастазы в кости: тело 2-го поясничного позвонка, правую подвздошную кость, солитарный метастаз в верхнюю долю правого легкого. Получал лечение по схеме АI. Во время проведения 2-го. лечебного курса, при введении препарата доксорубицин посредством помпы пациент стал предъявлять жалобы на жгучую боль в области камеры порт-системы. Инфузия была сразу же прекращена. При осмотре кожа в этой области гиперемирована, отечная, был обнаружен затек доксорубицина под кожу. Срочно наложен холод. При следующей явке при осмотре определялся струп в области затека доксорубицина (рис. 7). Для введения химиопрепаратов в дальнейшем использовался ЦВК.



Рисунок 7 – Некроз кожи в области камеры порт-системы в результате экстравазации химиопрепарата

Обсуждение.

Согласно данным литературы, общая частота поздних порт-ассоциированных осложнений у онкологических больных составляет от 7,2% до 12,5%, при этом наиболее распространенным является инфицирование порт-системы [4, 5]. Общая частота развития инфекционных осложнений, связанных с ИВПС, в пределах 2,5 – 9% [6].

Частота венозных тромбэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с установленной порт-системой и наличием онкологических заболеваний варьирует от 5,5% [7] до 12% случаев [8].

Механические осложнения включают защемление или фрагментацию катетера, окклюзию катетера, образование фибриновой оболочки и повреждение портальной камеры. Одним из осложнений, обусловленным механическим воздействием, является защемление катетера в пространстве между ключицей и I ребром, так называемый pinch-off-синдром [9]. Длительное трение катетера о костные структуры вызывает нарушение его целостности и утечку инфузируемой жидкости. В отдельных случаях при длительной эксплуатации могут возникнуть отрыв и миграция фрагмента катетера в полости сердца. Это редкое осложнение, частота которого составляет 1,1–5,0%, может привести к остановке сердечной деятельности и летальному исходу. Синдром отсоединения возникает только у 1% пациентов. Однако у 40% из них возникает эмболия катетера. Избежать этого возможно путем пункции не подключичной, а яремной вены [10, 11].

По данным литературы, прорезывание камеры (пролежень мягких тканей в области камеры ИВПС) развивается в 1% случаев [12]. Для предотвращения этого осложнения необходимо учитывать, что у пациентов с неразвитым подкожным жировым слоем следует предпочитать имплантацию порт-системы с низкопрофильной камерой, либо размещать камеру под фасцией большой грудной мышцы [13]. У тучных пациентов для профилактики необходима лигатурная фиксация камеры в ложе.

Данные литературы о частоте встречаемости вышеперечисленных осложнений представлены в таблице ниже (таб.1).

Осложнения, вызванные механическими повреждениями систем длительного венозного доступа, встречаются относительно редко, значительно чаще системы подвержены осложнениям, связанным с инфицированием и тромбозами. Главная цель ухода за ИВПС — профилактика их инфицирования и тромбозов. Предупреждение катетер-ассоциированной инфекции заключается в строгом соблюдении правил асептики на протяжении всего периода эксплуатации [15]. Профилактика тромбозов включает оценку рисков ВТЭО, подбор соответствующих доз антикоагулянтов, наблюдение за пациентом и регулярный контроль показателей гемостаза. Также необходимо наблюдение за правильной эксплуатацией порт-системы вне противоопухолевой терапии (промывать порт-системы следует не реже 1 раза в 6–8 недель) [16].

Таблица 1

Частота встречаемости поздних порт-ассоциированных осложнений, по данным публикаций

Автор	Год издания	Количество пациентов	Вид осложнения	Тактика, исходы
Biffi R., de Braud F., Orsi F., Pozzi S., Mauri S., Goldhirsch A., Nolè F., Andreoni B. [14]	1998	333	1. Бактериемия, связанная с ИВПС – 2,4%, в т.ч. инфекция кармана – 0,3% 2. Венозный тромбоз – 1,5% 3. «Pinch-off синдром» и эмболия катетера - 1,5%	1. Системная антибактериальная и противогрибковая терапия, удаление ИВПС. 2. Антикоагулянтная терапия, удаление ИВПС. 3. Экстренное эндоваскулярное вмешательство, удаление ИВПС.
Лянгузов А.В., Калинина С.Л., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Разин М.П. [15]	2020	149	Порт-ассоциированные инфекции – 4,7%: инфекция мягких тканей в области камеры порта – 1,3%, воспалительные изменения по ходу туннеля катетера – 1,3%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока – 1,3%, бактериальный эндокардит – 0,7%.	Системная антибактериальная и противогрибковая терапия, удаление ИВПС.

Войцицкая А.С., Мелехов С.П., Чапанов А.А., Красильников С.Э., Войцкий В.Е. [16]	2023	73	Венозные тромбозные осложнения 5,2%: окклюзионный тромб внутри порта – 1,3%, пристеночный тромб в области правой яремной вены – 2,6%, пристеночный тромб ВПВ, флотирующий в правое предсердие – 1,3%.	Антикоагулянтная терапия, удаление ИВПС, у одной пациентки удалось сохранить порт-систему.
Akila Subramaniam, Kenneth H. Kim, Shannon A. Bryant, Kristopher J. Kimball, Warner K. Huh, J. Michael Straughn, Jacob M. Estes, Ronald D. Alvarez [17]	2011	112	Механические осложнения 8,7% (n = 10): 1 случай – утечка в месте установки порта, 2 – перелом катетера, 7 – перелом с эмболизацией катетера в сердце или лёгочную артерию, чаще всего – в правый желудочек.	Удаление ИВПС и имплантация новой.
Mirza B, Vanek VW, Kupensky DT [9]	2004	112 случаев	pinch off синдром и эмболизация катетера в камеры сердца	Удаление ИВПС, экстренные эндоваскулярные вмешательства, летальный исход
Veda Padma Priya Selvakumar, Rudra Prasad Acharya, Naveen Bhamri [18]	2018	1 клинический случай	pinch off синдром и эмболизация катетера в правое предсердие	Экстренное эндоваскулярное вмешательство – извлечение катетера, удаление ИВПС
Chuah J.S., Wong W.L., Bakin S., Ming Lim R.Zh., Lee E.P., Tan J.H. [19]	2021	1 клинический случай	pinch off синдром и эмболизация катетера в правый желудочек	Экстренное эндоваскулярное вмешательство – извлечение катетера, удаление ИВПС
Matta A., Chavernac P., Pouche M., Cantié Ph. [20]	2023	1 клинический случай	pinch off синдром и эмболизация катетера в правый желудочек	Экстренное эндоваскулярное вмешательство – извлечение катетера, удаление ИВПС
Gandhi V.G., Rali P., Shah P., Cheema T. [21]	2017	1 клинический случай	pinch off синдром и эмболизация катетера в правую легочную артерию	Экстренное эндоваскулярное вмешательство – извлечение катетера, удаление ИВПС
Ilhan B.M., Sormaz I.C.,Türkay R. [22]	2018	5 клинических случаев	pinch off синдром и эмболизация катетера в камеры сердца	Экстренное эндоваскулярное вмешательство – извлечение катетера, удаление порт-системы

Выводы.

Несмотря на значительные преимущества ИПВС по сравнению с другими видами сосудистых доступов, поздние осложнения остаются по-прежнему актуальными. Возникновение поздних осложнений может стать причиной оказания помощи не в полном объеме, увеличения промежутка между курсами химиотерапии, что в дальнейшем может сказаться на эффективности лечения и прогнозе заболевания, а также стать прямой угрозой для жизни пациента. Приведенные случаи демонстрируют клинические проявления и тактику ведения онкологических пациентов с поздними порт-ассоциированными осложнениями.

С целью профилактики возникновения последних большое значение имеет обучение как самого пациента, так и среднего медицинского персонала, врачей общего профиля правилам ухода за ИПВС.

Консенсус китайских экспертов, рекомендации Российского общества клинической онкологии включают несколько правил ухода за ИВПС. После имплантации ИВПС и заживления раны пациенты могут принимать душ и выполнять упражнения низкой интенсивности, при этом следует избегать интенсивных упражнений, таких как подтягивания. В случае возникновения болевого синдрома в груди, руке, лихорадки и озноба следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Необходимо избегать местного трения одеждой, лямками бюстгалтера и плечевыми ремнями рюкзака, чтобы предотвратить разрыв кожи. Пациенты должны посещать больницу каждые 4 недели для профессионального обслуживания порта. Во время КТ или МРТ-исследований контрастное вещество нельзя вводить под высоким давлением, если не имплантирован порт, устойчивый к

высокому давлению.

Профилактика, своевременная диагностика и коррекция порт-ассоциированных осложнений помогут избежать фатальных последствий, влияющих на прогноз заболевания, обеспечить качество жизни на фоне сохранения функциональной задачи – венозный доступ.

Сведения о вкладе авторов.

Далаев А.Б. – анализ литературы (25%).

Каюкова Е.В. – дизайн статьи, редактирование, утверждение итогового варианта статьи (30%).

Эдельман Е.Ф. – написание статьи (40%).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Список литературы:

1. Silberzweig J., Sacks D., Khorsandi A., et al. Reporting Standards for Central Venous Access. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2003. 14 (9). 443–452. doi.org/10.1097/01.rvi.0000094617.61428.bc.
2. Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В. Центральный венозный доступ. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024. 14 (3s2). 333–345. doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-18.
3. Teichgräber U., Kausche S., Nagel S., et al. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol*. 2011. 21 (6). 1224–1232. doi.org/10.1007/s00330-010-2045-7.
4. Nakamura T., Sasaki J., Asari Y., et al. Complications after implantation of subcutaneous central venous ports (PowerPort®). *Annals of Medicine and Surgery*. 2017. 17. 1–6. doi:10.1016/j.amsu.2017.03.014.
5. Kakkos A., Bresson L., Hudry D., et al. Complication-related removal of totally implantable venous access port systems: does the interval between placement and first use and the neutropenia-inducing potential of chemotherapy regimens influence their incidence? A four-year prospective study of 4045 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2017. 43 (4). 689–695. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.020.
6. Madabhavi I., Patel A., Sarkar M., et al. A Study of Use of «PORT» Catheter in Patients with Cancer: A Single-Center Experience. *Clin. Med. Insights. Oncol*. 2017. 11. 1–6. doi.org/10.1177/1179554917691031.
7. Dridi M., Mejri N., Labidi S., et al. Implantable port thrombosis in cancer patients: a monocentric experience. *Cancer Biol Med*. 2016. 13 (3). 384–388. doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0057.
8. Cortelezzi A., Moia M., Falanga A., et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol*. 2005. 129 (6). 811–817. doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05529.x.
9. Mirza B., Vanek V.W., Kupensky D.T. Pinch-off syndrome: case report and collective review of the literature. *Am Surg*. 2004. 70 (7). 635–644.
10. Ko S., Park S., Hwang J., et al. Spontaneous fracture and migration of catheter of a totally implantable venous access port via internal jugular vein — a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2016. 11 (50). 1–4. doi.org/10.1186/s13019-016-0450-y.
11. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Иванова О.Д., Сладких Д.В. Многолетний опыт катетеризации верхней полой вены. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. 1. 188–200. doi.org/10.52485/19986173_2023_1_188.
12. Lorch H., Zwaan M., Kagel C., et al. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2001. 24 (3). 180–184.

13. Cil B.E., Canyiğit M., Peynircioğlu B., et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2006. 12 (2). 93–98.
14. Biffi R., F. de Braud, Orsi F., et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol*. 1998. 9 (7). 767–773. doi: 10.1023/a:1008392423469.
15. Лянгузов А.В., Калинина С.Л., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Разин М.П. Опыт использования полностью имплантируемых венозных порт-систем у больных гемобластозами. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. 15 (4). 484–488. doi.org/10.14300/mnnc.2020.15113.
16. Войщицкая А.С., Мелехов С.П., Чапанов А.А., Красильников С.Э., Войщицкий В.Е. Порт-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Серия клинических случаев. *Вопросы онкологии*. 2023. 69 (6). 1099–1103. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1099-1103.
17. Akila S., Kenneth H.K., Shannon A.B., et al. Incidence of mechanical malfunction in low-profile subcutaneous implantable venous access devices in patients receiving chemotherapy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2011. 123 (1). 54–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.012.
18. Veda Padma P.S., Rudra P.A., Naveen B. Pinch-Off Syndrome and Fracture Embolization: a Preventable Complication of TIVADS Indian J. Surg Oncol. 2018. 10 (1). 77–79. doi: 10.1007/s13193-018-0817-8.
19. Jun S.C., Wei L.W., Salinawati B., et al. Pinch-off syndrome from a chemoport catheter successfully managed with endovascular retrieval. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021. 65 (102294). doi: 10.1016/j.amsu.2021.102294.
20. Anthony M., Pascal C., Marion P., Philippe C. Successful percutaneous transvenous approach for pinch-off syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023. 7 (3). doi: 10.1093/ehjcr/ytad111.
21. Viral G.G., Parth R., Pankti S., et al. Catheter pinch-off syndrome. *Lung India*. 2017. 34 (5). 470–471. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_14_17.
22. Burak M.I., İsmail C.S., Rüştü T. Pinch-Off Syndrome, a Rare Complication of Totally Implantable Venous Access Device Implantation: A Case Series and Literature Review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. 51(5). 333-337. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.5.333.

References:

1. Silberzweig J., Sacks D., Khorsandi A., et al. Reporting Standards for Central Venous Access. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2003. 14(9). doi.org/10.1097/01.rvi.0000094617.61428.bc
2. Isyangulova A.Z., Shin A.R., Petkau V.V. Central venous access. Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant tumors 2024. 14(3s2). 333–345. (In Russ.) doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-18
3. Teichgräber U., Kausche S., Nagel S., et al. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol*. 2011. 21(6). 1224-1232. doi.org/10.1007/s00330-010-2045-7
4. Nakamura T., Sasaki J., Asari Y., et al. Complications after implantation of subcutaneous central venous ports (PowerPort®). *Annals of Medicine and Surgery*. 2017. 17. 1–6. doi:10.1016/j.amsu.2017.03.014
5. Kakkos A., Bresson L., Hudry D., et al. Complication-related removal of totally implantable venous access port systems: does the interval between placement and first use and the neutropenia-inducing potential of chemotherapy regimens influence their incidence? A four-year prospective study of 4045 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2017. 43(4). 689–695. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.020.
6. Madabhavi I., Patel A., Sarkar M., et al. A Study of Use of «PORT» Catheter in Patients with Cancer: A Single-Center Experience. *Clin. Med. Insights. Oncol*. 2017. 11. 1-6. doi.org/10.1177/1179554917691031
7. Dridi M., Mejri N., Labidi S., et al. Implantable port thrombosis in cancer patients: a monocentric experience. *Cancer Biol Med*. 2016. 13(3). 384-388. doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0057
8. Cortelezzi A., Moia M., Falanga A., et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol*. 2005. 129(6). 811-817. doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05529.x.

9. Mirza B., Vanek V.W., Kupensky D.T. Pinch-off syndrome: case report and collective review of the literature. *Am Surg*. 2004. 70(7). 635-644.
10. Ko S., Park S., Hwang J., et al. Spontaneous fracture and migration of catheter of a totally implantable venous access port via internal jugular vein — a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2016. 11(50). 1-4. doi.org/10.1186/s13019-016-0450-y
11. Yamshikov O.N., Marchenko A.P., Emelyanov S.A., et al. Long-term experience in catheterization of the superior cava vein. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2023. 1. 188-200. (In Russ.) doi.org/10.52485/19986_173_2023_1_188
12. Lorch H., Zwaan M., Kagel C., Weiss H.D. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2001. 24(3). 180-184.
13. Cil B.E., Canyigit M., Peynircioglu B., et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2006. 12(2). 93-98.
14. Biffi R., F. de Braud, Orsi F., et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol*. 1998. 9(7). 767-773. doi: 10.1023/a:1008392423469
15. Lyanguzov A.V., Kalinina S.L., Sergunina O.Yu., et al. Experience of using fully implantable venous port systems in patients with hemoblastoses. *North Caucasus Medical Bulletin*. 2020. 15(4). 484-488. (In Russ.) doi.org/10.14300/mnnc.2020.15113
16. Vojcickaya A.S., Melekhov S.P., Chapanov A.A., et al. Port-associated thrombosis in patients with oncological diseases. Case series. *Issues of oncology*. 2023. 69(6). 1099–1103. (In Russ.) doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1099-1103
17. Akila S., Kenneth H.K., Shannon A.B., et al. Incidence of mechanical malfunction in low-profile subcutaneous implantable venous access devices in patients receiving chemotherapy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2011. 123(1). 54-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.012.
18. Veda Padma P.S., Rudra P.A., Naveen B. Pinch-Off Syndrome and Fracture Embolization: a Preventable Complication of TIVADS Indian *J. Surg Oncol*. 2018. 10(1). 77–79. doi: 10.1007/s13193-018-0817-8
19. Jun S.C., Wei L.W., Salinawati B., et al. Pinch-off syndrome from a chemoport catheter successfully managed with endovascular retrieval. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021. 65(102294). doi: 10.1016/j.amsu.2021.102294
20. Anthony M., Pascal C., Marion P., Philippe C. Successful percutaneous transvenous approach for pinch-off syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023. 7(3). doi: 10.1093/ehjcr/ytad111
21. Viral G.G., Parth R., Pankti S., Tariq C. Catheter pinch-off syndrome. *Lung India*. 2017. 34(5). 470–471. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_14_17
22. Burak M.I., İsmail C.S., Rüştü T. Pinch-Off Syndrome, a Rare Complication of Totally Implantable Venous Access Device Implantation: A Case Series and Literature Review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. 51(5). 333-337. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.5.333.

Информация об авторах:

1. **Эдельман Е.Ф.**, ассистент кафедры онкологии; врач-онколог химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии, e-mail: funnysadness9@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5052-0181, SPIN код: 5143-1677, AuthorID: 1272980; ResearcherID: LXU-8927-2024.
2. **Каюкова Е.В.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой онкологии, врач-хирург онколог отделения опухолей женской репродуктивной системы, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, SPIN код: 1066-9708; Author ID: 57201131617; Researcher ID: Q-6603-2017.
3. **Далаев А.Б.**, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заведующий отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, e-mail: dalaev-94@mail.ru.

Author information:

1. **Edelman E.F.**, Assistant of the Oncology Department, oncologist-chemotherapist of the Department of Antitumor Drug Therapy, e-mail: funnysadness9@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5052-0181, SPIN код: 5143-1677, AuthorID: 1272980; ResearcherID: LXU-8927-2024ю
2. **Каукова Е.К.**, Doctor of Medical Science, Head of the Oncology Department, Surgeon-oncologist of the Department of Tumors of the Female Reproductive system, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, SPIN код: 1066-9708; Author ID: 57201131617; Researcher ID: Q-6603-2017ю
3. **Dalaev A.B.**, Head of the Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, e-mail: dalaev-94@mail.ru.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

Степанова Е.Д.

ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РАЗЛИЧНЫХ РАСОВЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*Государственное автономное учреждение здравоохранения**«Городская поликлиника № 6» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, 670034,**Улан-Удэ, ул. Московская, дом 1*

Резюме: Детское и подростковое ожирение стало актуальной проблемой во всем мире с интенсивно прогрессирующей распространенностью и долгосрочными негативными последствиями для здоровья. Рост избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков как в развитых, так и в развивающихся странах за последние три десятилетия подтверждает, что детское ожирение является глобальной эпидемией. В обзорной статье представлены результаты исследований по проблеме детского и подросткового ожирения у различных расовых и этнических групп, проведенных в России, Европе, США, Мексике, Китае, Южной Корее, Японии, Африке, Австралии, опубликованные за 2010-2025 гг. Проанализированы факторы ожирения, в том числе поведенческие, культурные и социально-экономические, а также генетические. Результаты исследований демонстрируют, что существуют расовые и этнические факторы предрасположенности к детскому и подростковому ожирению, например, у детей афроамериканского и латиноамериканского происхождения. Обоснована необходимость углубленных исследований проблем ожирения у детей и подростков финно-угорских и кавказских народов России ввиду отсутствия специальных научных работ по данной тематике.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, этнический фактор, расовый фактор, распространённость, дети, подростки.

Stepanova E.D.

OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN DIFFERENT RACIAL AND ETHNIC GROUPS: A REVIEW OF CURRENT STUDIES*State Autonomous Health Care Institution «City Polyclinic No. 6» Ministry of Health of the Republic of Buryatia, 1 Moskovskaya St., Ulan-Ude, Russia, 670034*

Summary: Childhood and adolescent obesity has become a pressing problem worldwide with intensely progressive prevalence and long-term negative health consequences. The increase in overweight and obesity among children and adolescents in both developed and developing countries over the past three decades confirms that childhood obesity is a global epidemic. The review article presents the results of studies on childhood and adolescent obesity in different racial and ethnic groups conducted in Russia, Europe, USA, Mexico, China, South Korea, Japan, Africa, Australia, published in recent decades (2010-2025). Factors of obesity including behavioral, cultural, socioeconomic and genetic were analyzed. Overall, the findings demonstrate that there are racial and ethnic predisposition factors for childhood and adolescent obesity, such as African American and Hispanic children. The need for in-depth research on obesity in children and adolescents of the Finno-Ugric and Caucasian peoples of Russia was substantiated due to the lack of special scientific works on this topic.

Keywords: obesity, overweight, ethnic factor, racial factor, prevalence, children, adolescents

Введение. Проблема детского и подросткового ожирения приобрела мировую актуальность из-за стремительного роста и серьезных долгосрочных последствий для здоровья. Увеличение показателей избыточного веса и ожирения среди детей и подростков как в развитых, так и в развивающихся странах за последние тридцать лет подтверждает, что детское ожирение стало глобальной эпидемией.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает ожирение как одну из главных проблем мирового общественного здравоохранения [1].

Ожирение – это многофакторное заболевание, возникающее в результате сочетанного действия генетических и внутренних (поведенческих, пищевых) факторов, а так же окружающей среды. Накопление жира в организме – очень сложное явление, регулируемое целым рядом физиологических механизмов, некоторые из которых до сих пор мало изучены. Анализ проблем ожирения у детей и подростков в различных расовых и этнических группах – актуальное направление научных исследований по всему миру. Следует отметить, что масштаб исследований обозначенной проблематики отличается некоторой неравномерностью (основной массив исследований проводится в США и Китае), многообразием научных методов и подходов, однако цели исследования в большинстве проанализированных источников одинаковы – оценка распространенности ожирения среди детей и подростков с учётом расового и этнического факторов и выработка национальной стратегии борьбы с ожирением как с серьезной медико-социальной проблемой.

Материалы и методы. На основе систематического поиска в PubMed, Web of Science, Elibrary была отобрана и проанализирована научная литература по вопросам ожирения у детей и подростков в различных расовых и этнических группах. Поиск был основан на использовании таких ключевых слов как ожирение, избыточный вес, дети, подростки, расовая и этническая группа.

Результаты и обсуждение. Проблемам детского и подросткового ожирения в целом посвящен значительный массив научной литературы, в том числе публикаций ведущих отечественных педиатров и эндокринологов [2,3,4,5,6,7, 8], при этом современные исследователи, представляющие как правило различные медицинские специальности, в большинстве своем учитывают фактор расовой и этнической принадлежности как значимый в этиологии ожирения.

В диссертационной работе Ж.Г. Аюровой изучались факторы риска возникновения ожирения у подростков азиатских (буряты, сойоты) и славянского (русские) этносов в сельской местности Республики Бурятия, включая особенности образа жизни и социально-демографические характеристики. Установлено, что для азиатских этносов значимыми факторами риска являются нерегулярные приемы пищи, неполная семья, а также статус матери-домохозяйки, а для славянской группы – употребление пищи в ночное время. Полученные данные позволили применить результаты для создания программ первичной и вторичной профилактики основных неинфекционных заболеваний с учётом как территории проживания подростков, так и их принадлежности к конкретной социальной группе [9]. Большим достоинством исследования Ж.Г. Аюровой является оценка показателей связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ).

В статье Т.Г. Дмитриевой и А. В. Рыбочкиной подчеркивается, что ожирение представляет собой серьёзную проблему, связанную с его «эпидемическим» распространением на глобальном уровне, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, прогрессирующим характером и неблагоприятными прогнозами. Отмечено, что во многих странах мира, включая Россию, наблюдается рост числа детей с избыточной массой тела и ожирением. В работе приводится обзор литературы, посвящённой эпидемиологии ожирения среди детей в мире, России и, в частности, в Якутии. Представлена связь между ожирением и этнической (расовой) принадлежностью. Частота ожирения выше среди детей африканского, латиноамериканского и азиатского происхождения. Лидерами по распространенности ожирения являются Индия, Китай и США. В России рост ожирения отмечен в Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Центральном федеральных округах. По половому составу отмечено преобладание ожирения у мальчиков как в России, так и во всем мире. По возрасту отмечена тенденция к более раннему ожирению у детей дошкольного и младшего школьного возраста, его более высокая распространенность отмечена в городской местности. При распределении обследованных детей с ожирением по месту жительства в Якутии, так и по данным разных авторов, в России отмечено преобладание городских детей. Зафиксирован рост числа детей и подростков с ожирением в период пандемии COVID-19 как в России, так и во всем мире. Кроме того, подтверждено, что заболевание протекает тяжелее у больных с избыточным весом и ожирением [10].

В статье профессора А.В. Шулаева с соавторами отмечено увеличение распространенности

заболеваемости эндокринной системы среди подростков Республики Татарстан, включая двухкратный рост уровня ожирения среди пациентов в возрасте 15-17 лет, что обуславливает необходимость детального изучения и оперативного принятия мер [11].

Проведенный нами анализ отечественной научной литературы выявил неравномерность исследований по проблемам ожирения у детей и подростков различных этнических групп Российской Федерации - практически отсутствуют работы по обозначенной проблеме у финно-угорских народов России (мордва, марийцы, коми – зыряне, коми-пермяки, карелы, саамы, ханты, манси и др.). Отметим, что в 2021 г. успешно защищена диссертационная работа М.А. Ларионовой, посвященная проблеме ожирения у детей и подростков Удмуртской Республики, однако в ней отсутствует анализ фактора этнической принадлежности обследованных групп [12]. Остались вне поля зрения исследователей и проблемы ожирения у детей и подростков народов Кавказа (дагестанские народы, вайнахи, абхазо-адыгские народы и др.).

Оценка современной научной литературы по проблемам детского и подросткового ожирения и его взаимосвязи с расовым и этническим факторами показала, что серьезные межстрановые исследования в обозначенном направлении проводятся по инициативе и при участии ВОЗ. Новейшее исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC), проводимое под эгидой ВОЗ, представляет собой ценный источник информации о здоровье подростков. Хотя в этой работе не представлен углубленный анализ о связи ожирения и этнической принадлежности, она, безусловно, заслуживает внимания, так как представляет собой классический пример лонгитюдного когортного исследования обозначенной проблемы, разработанного с применением очень грамотной научной методологии. Это масштабное международное исследование, которое каждые четыре года изучает здоровье, поведение и социальную среду мальчиков и девочек в возрасте 11, 13 и 15 лет. Более 25 лет HBSC собирает данные о пищевых привычках, физической активности, малоподвижном образе жизни, а также, в последнее время, об избыточном весе и ожирении среди подростков, что позволяет сравнивать ситуацию в разных странах и отслеживать изменения во времени [13]. Отчет ВОЗ анализирует тенденции ожирения, питания, физической активности и малоподвижного образа жизни среди европейских подростков, выявляя гендерные и социально-экономические различия. Несмотря на выявленное улучшение здоровья детей в Европе, отчет вызывает обеспокоенность ростом ожирения и нездорового образа жизни. Уровни ожирения продолжают расти почти во всех странах и регионах, особенно в развивающихся государствах из-за перемен в рационе питания и увеличения сидячего образа жизни. В европейских странах также наблюдается устойчивый рост числа детей и подростков с избыточной массой тела, ожирение встречается примерно у каждого третьего мальчика и каждой пятой девочки в возрасте от шести до девяти лет, особенно в южной Европе [13].

Важные результаты представлены в статье британского профессора Saxena S. с соавторами. В ключевые задачи исследования входило определение процента детей и молодых людей с ожирением или избыточным весом в различных этнических и социально-экономических группах британского общества. Субъекты исследования: 5689 детей и молодых взрослых в возрасте от 2 до 20 лет. Результаты исследования показали, что 23% детей (n=1311) имеют избыточный вес и ожирение. При этом больше девочек, чем мальчиков имели избыточный вес (24% против 22% соответственно) [14]. Заметные различия наблюдались между этническими группами. Девочки афро-карибского происхождения чаще имели избыточный вес, а девочки афро-карибского происхождения и пакистанки чаще страдали ожирением, чем девочки из общей популяции. У китайских девочек была выявлена самая низкая распространенность избыточного веса и ожирения. Мальчики из Индии и Пакистана чаще страдали избыточным весом и ожирением. Напротив, среди мальчиков из Бангладеш и Китая наблюдалась самая низкая распространенность избыточного веса (14%) и наименьшая вероятность избыточного веса по сравнению с общей популяцией. Мальчики из Бангладеш имели низкую распространенность ожирения (3%) и были менее склонны к нему. Авторы установили, что процент детей и молодых взрослых с ожирением и избыточным весом различается по этническим группам и полу, но не по социальному классу. У британских девочек афро-карибского и пакистанского происхождения повышен риск ожирения, а у индийских и пакистанских мальчиков – риск

избыточного веса по сравнению с населением в целом. Эти дети могут подвергаться большому совокупному риску заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Британские исследователи пришли к выводу, что этническая принадлежность и пол в большей степени, чем социальный класс, определяют наличие у детей ожирения или избыточного веса [14].

Американские ученые Pineros-Leano M., Grafft N. и Aguayo L. представили в своей статье важные научные данные о проблеме ожирения у различных расовых и этнических групп детей в США. Они отмечают, что в этой стране более чем каждый пятый ребенок имеет избыточный вес или ожирение [15]. Данным исследованием установлено, что ожирение непропорционально чаще затрагивает «чернокожих» и латиноамериканских детей. Методологически исследование американских ученых выстроено на модели траектории ИМТ от рождения до 9 лет среди «белых», «черных» и латиноамериканских детей. Изучались расовые/этнические факторы риска, характерные не только для детей, но и их матерей. Выявлено, что ИМТ матери до беременности связан с траекторией набора веса у «чернокожих» и латиноамериканских детей, в том время как частое употребление фастфуда напрямую связано с набором веса у «белых» детей. Результаты исследования указывают на расовые/этнические различия в факторах риска детского ожирения, что требует тщательного изучения перед внедрением универсальных мер профилактики детского ожирения [15].

Isong I.A. с соавторами установили что, распространённость факторов риска ожирения также существенно различается в зависимости от расы и этнической принадлежности. Проведенное данными учеными исследование показало, что наибольшая распространённость факторов риска наблюдалась у афроамериканских детей, а наименьшая – у азиатских [16]. Исследование включало детей разных этнических групп (американских индейцев, азиатов, латиноамериканцев, афроамериканцев). Показатели ИМТ у азиатских детей были ниже, чем у американских индейцев, как в 2 года, так и при поступлении в детский сад. Латиноамериканские, афроамериканские и американские индейские дети чаще находились в неблагоприятных социально-экономических условиях, чем азиатские и белые. Афроамериканские дети имели наибольшую распространённость факторов риска ожирения, а азиатские — наименьшую. Азиатские дети чаще получали грудное вскармливание, употребляли больше фруктов и овощей, а у их матерей реже наблюдалось курение во время беременности [16].

Примечательно, что важным аспектом при анализе проблем ожирения детей и подростков различных расовых и этнических групп является показатель связанного со здоровьем качества жизни. Так, в статье Дж. Уоллондер с соавторами отмечается, что немногие исследователи изучали влияние ожирения на качество жизни, связанное со здоровьем (Health related quality of life - HRQOL). Авторами проведено когортное исследование, в котором приняли участие 4824 латиноамериканских, афроамериканских и «белых» пятиклассников, проживающих в столичных районах США [17]. По весу и росту детей классифицировали на детей с недостаточным весом (1%), нормальным весом (52%), избыточным весом (19%), ожирением (13%) и сильным ожирением (14%). Выявлено, что пятиклассники с избыточным весом, ожирением и сильным ожирением имеют худший показатель индекса качества жизни, связанного со здоровьем, чем дети с нормальным весом, особенно в психосоциальных сферах, включая самооценку и отношения со сверстниками, независимо от расы/этнической принадлежности. Американские исследователи отмечают, что выявленные ими результаты исследования противоречат предыдущим исследованиям детского населения США, в которых была обнаружена более ограниченная связь между ожирением и индексом качества жизни, связанного о здоровьем (HRQOL). Снижение этого показателя наблюдалось только в группе респондентов с ожирением, а не с избыточным весом, либо только в физической, а не в психосоциальной сфере [18; 19].

Исследования проблем детского и подросткового ожирения проводятся и в странах Южной Америки, причем на основе международных научных коллабораций. Aceves-Martins M. с соавторами установили, что уровень ожирения в Мексике растет в последние десятилетия. Такие показатели печально характерны для населения младше 18 лет: по оценкам экспертов, к 2018 г. более 8% младенцев (возраст 0-4 года), 35% детей школьного возраста (возраст 5-11 лет) и почти 40%

подростков (возраст 12-19 лет) имели избыточный вес или ожирение [20]. Важно отметить, что мероприятия по профилактике и лечению ожирения среди мексиканских детей и подростков редко учитывают культурные факторы и направлены только на изменение поведения детей и подростков. Поэтому выявление культурных факторов, связанных с ожирением среди детей и подростков в мексиканской культуре, является неотъемлемой частью эффективной борьбы с ним. В статье дана подробная характеристика проекта «Детское и подростковое ожирение в Мексике: факты, проблемы и возможности», направленная на обобщение и использование данных для понимания масштабов [20].

На наш взгляд, наиболее серьезно и масштабно к изучению проблем детского и подросткового ожирения подходят китайские ученые. Liu W. С соавторами провели исследование, в которое был включен 5781 ребенок в возрасте 8-12 лет из 29 школ, средний возраст составил 9,7 года, 54,5% участников исследования – мальчики, 45,5% – девочки, 70 % - учащиеся государственных школ. Выявлено, что более 20% детей имели проблемы с весом, из них избыточный вес – 13%, ожирение – 7,4%. Распространённость избыточного веса/ожирения была выше в государственных школах по сравнению с частными. В целом, результаты исследования не подтвердили наличия тесной связи между избыточным весом/ожирением и качеством жизни, связанным со здоровьем, среди детей в возрасте от 8 до 12 лет в Гуанчжоу. Тем не менее, исследование показало, что дети с избыточной массой/ожирением демонстрируют значительно более низкие показатели социального функционирования, чем дети с нормальным весом, хотя абсолютная разница в оценках была небольшой [21].

В статье Yuan C. и соавторов отмечено, что в Китае проводились многочисленные исследования, которые оценивали распространённость ожирения среди детей с использованием определенных критериев [22]. По данным китайским национальных опросов о конституции и здоровье студентов, которые охватывали 92% китайского студенческого населения, распространённость ожирения среди детей и подростков в возрасте 7-18 лет в Китае увеличилась с 1% до 9% с 1985 г. по 2019 г. в 75 раз. Эти данные также подтверждаются данными Китайского национального исследования питания, в которых сообщается о распространённости ожирения среди детей и подростков в возрасте 7-18 лет на уровне 2-1% в 2002 году и 7-9% в 2010-2017 гг. Растущая распространённость детского ожирения в Китае – серьезная угроза здоровью, к 2030 г. прогнозируется его рост до 15%. В 2019 г. ожирение чаще встречалось у мальчиков, что указывает на гендерные различия. Существуют региональные различия, с наиболее высокими показателями на севере и северо-востоке Китая. Причины включают экологические, культурные и социально-экономические факторы, а также особенности питания. Социально-экономические изменения с 1980-х годов и политика ограничения рождаемости (1979-2015 гг.) также способствовали росту ожирения среди детей. Дети, не имеющие братьев и сестер, во время политики «одного ребенка» демонстрировали более быстрый рост показателей ожирения. Влияние политики «двух детей», начатой в 2015 г., на детское ожирение требует дальнейших исследований [22].

Китайские исследователи обнаружили генетические вариации (rs 17782313, rs G2G5, rs 10938397, rs 9939G09), влияющие на аппетит, распределение жира и метаболизм, что повышает риск ожирения у детей. Подтверждено интерактивное влияние генов (MTHFR, FGF5) и факторов окружающей среды (недостаток физической активности) на развитие ожирения. Отмечаются гендерные различия в распространённости ожирения, чаще встречающиеся у мальчиков. Внутритрубные факторы и факторы ранней жизни также могут усиливать риск ожирения [22].

В статье китайских ученых Guo S. с соавторами, проведен комплексный научный анализ с целью определения тенденций и распространённости избыточного веса и недоедания среди детей в большой популяции китайских этнических меньшинств с 1991 по 2010 гг. [23]. Обследованы учащиеся 7-18 лет, отобранные случайным образом по полу и региону, среди которых были представители китайской этнической группы хань, которая является крупнейшей народностью не только в Китае, но и во всем мире, и 26 китайских этнических меньшинств. За период исследования общая распространённость избыточного веса увеличилась с 5,8% до 13,5%, а тенденция к недоеданию увеличилась с 3,6% до 4,1% среди детей и подростков из числа этнических меньшинств. Более того, результаты исследования

показали, что корейские и монгольские дети чаще чем дети народности хань, страдали ожирением. Дети народностей шуй, халха, лис реже страдали от избыточного веса и недоедания по сравнению с детьми из этнической группы хань [23].

Китайские национальные опросы о конституции и здоровье студентов (CNSSCH) – это серия комплексных многоступенчатых перекрестных общенациональных обследований физической подготовки и состояния здоровья студентов в Китае. Став непрерывным исследованием в 1985 году, CNSSCH публикует данные каждые 5 лет. В нём приняли участие школьники в возрасте 7-18 лет, отобранные случайным образом в 31 провинции Китая. Участники были разделены по полу и месту проживания (городской или сельский) в пределах каждой провинции и разделены на четыре группы с равными размерами выборки из трех социально-экономических классов (высшего, среднего и низшего) [23].

Китайское исследование 2010 года охватило этнические меньшинства (7-18 лет) из 13 провинций, включая монголов, хуэйцев, уйгуров, чжуан и корейцев, отобранных по полу и региону. Самая высокая распространенность избыточного веса наблюдалась у корейцев (30,6%), за ними следовали монголы (22,3%). У народности лис - самая низкая распространенность избыточного веса (3,7%) и высокая распространенность недоедания (10,7%). У детей народностей шуй, халхасцев, лис отмечалась низкая распространенность обеих проблем. Распространенность избыточного веса и недоедания у детей хань составила 19,2% и 4,2%, соответственно. С 1991 по 2010 год корейцы и монголы чаще страдали ожирением, чем ханьцы [23].

Jeong S.-M. и соавторы опубликовали результаты анализа распространенности ожирения, проведенные в Южной Корее, у взрослых, подростков и детей с 2012 по 2021 годы. Отмечен рост распространенности ожирения у детей с 9,7 % в 2012 году до 19,3 % в 2021 году, причем среди мальчиков он был более существенным. Исследователи констатируют, что необходима разработка современной национальной стратегии борьбы с детским и подростковым ожирением [24].

Корейский исследователь Lee M.S. также выразил крайнюю обеспокоенность ростом детского и подросткового ожирения на своей родине и подчеркнул, что эта проблема в будущем чревата большими социально-экономическими последствиями, ведь лечение и реабилитация взрослых, страдающих тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными приобретенным еще в детском и юношеском возрасте ожирением, потребует колоссальных затрат со стороны государства [25].

Fujiwara S. с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором отражены тенденции детского ожирения в Японии. Анализ показал, что с 2012 по 2021 гг. распространенность ожирения среди японских детей увеличилась во всех возрастных группах, причем наибольший рост наблюдался в группе 9-летних мальчиков. Однако с 2021 г. распространенность ожирения во всех детских возрастных группах стала снижаться, за исключением групп девочек 11 и 12 лет. Авторами была отмечена необходимость постоянного мониторинга данных показателей на национальном уровне [26].

Анализ научной литературы показал, что проблема детского и подросткового ожирения актуальна и для стран Африки – континента, известного наиболее высокими показателями детского недоедания. Choukem S.-P. и соавторами исследована проблема избыточного веса и ожирения у африканских детей, проживающих в странах южнее пустыни Сахара. Исследователи установили, что распространенность избыточного веса и ожирения нарастает быстрыми темпами. Основными причинами данных изменений являются гиподинамия, нездоровое питание, высокий социально-экономический статус, пол и высокий индекс массы тела матери. Камерунские ученые выявили у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела высокую распространенность сопутствующих состояний: метаболический синдром, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе. Авторы отмечают, что сегодня отсутствуют рекомендации и согласованный план действий по лечению избыточного веса/ожирения у детей рассматриваемого региона, что требует немедленного реагирования со стороны органов государственного управления [27].

Объектом исследования еще одной группы камерунских специалистов стали дети и подростки с

инвалидностью, проживающие в столице государства – г. Яунде. Результаты указывают на значимость диетических и психосоциальных факторов в отношении ожирения в этой группе. Полученные данные подчеркивают необходимость реализации комплексных мер, направленных на гармонизацию как физических, так и психосоциальных факторов и индикаторов в обозначенной когорте [28].

Nomatshila S.C. с соавторами представили результаты анализа распространённости детского и подросткового ожирения и связанных с ним факторов риска в Восточной Капской провинции (ЮАР). В исследовании участвовали дети и подростки в возрасте 9-18 лет, всего было обследовано 209 человек, у 13,4% был выявлен избыточный вес либо ожирение, причем все они имели плохие пищевые привычки (несбалансированное питание, пропуск приемов пищи и т.д.), вели малоподвижный образ жизни. Авторы пришли к выводу, что эти факторы риска необходимо устранить и придерживаться здорового образа жизни на протяжении всей жизни [29].

Заслуживает внимания и публикация Ntimana C.V. и соавторов, в которой раскрыты детерминанты ожирения у детей и подростков и связанные с ним осложнения в Южной Африке. Однако авторы отнесли к первым не сколько этническую/расовую принадлежность, а пол, особенности полового созревания, возраст родителей, социально-экономический статус семьи и пищевые привычки [30].

Наконец, проблема детского и подросткового ожирения не осталась без внимания австралийских ученых. В статье Ваг L.A. справедливо отмечено, что масштабы проблемы ожирения в большинстве промышленно развитых стран означают, что для предотвращения дальнейшего роста заболеваемости необходимо применять стратегии на уровне популяции, а не на локальных и этнических уровнях. Мероприятия, направленные на простое обучение людей и сообществ изменению поведения, имеют ограниченный успех либо не имеют его вовсе [31]. Вместо этого, необходимо срочно создавать среду, поддерживающую здоровое питание и физическую активность во всем обществе [31].

Новейшие результаты лонгитюдного исследования проблемы ожирения австралийских детей представлены в статье Lung T. и соавторов. Ученые пришли к выводу, что распространенность избыточного веса и ожирения во многом зависит от культурных особенностей [32].

Опубликованы и значимые результаты исследований проблем детского ожирения у коренных народов Австралии в статье Sherriff S.L. с соавторами, где констатируются необходимость срочных мер для борьбы с эпидемией детского ожирения среди детей-аборигенов. Наиболее эффективными в борьбе с ожирением среди детей-аборигенов, вероятно, будут подходы, основанные на сильных сторонах всего сообщества, опирающиеся на самоопределение и направленные на одновременное устранение многочисленных факторов риска. Оценка и распространение результатов должны быть приоритетными при разработке программ, наряду с соответствующим финансированием и поддержкой для содействия формированию кадров здравоохранения аборигенов для разработки, координации, реализации и оценки программ [33].

Заключение. Таким образом, проведенный нами анализ литературы убедительно показал, что ожирение детей и подростков является актуальнейшей мировой медико-социальной проблемой, требующей постоянного мониторинга и принятия ряда чрезвычайных мер как профилактического, так и лечебного характера на всех уровнях управления, разработки эффективных стратегических программ. Результаты исследований демонстрируют наличие факторов расовой и этнической предрасположенности к детскому и подростковому ожирению. Продемонстрировано что, повышение уровня жизни в Китае и решение проблемы дефицита питания, способствовало увеличению распространенности ожирения среди детей и подростков, как основной этнической группы – хань, так и многочисленных этнических меньшинств. Отмечено влияние на динамику детского ожирения в Китае политики ограничения рождаемости. Исследователи убедительно показали нарастающую проблему детского ожирения на Африканском континенте. Российские ученые также успешно проводят исследования в обозначенном направлении, однако не все крупные этносы и этнические группы в настоящий момент являются объектами исследования. На наш взгляд, в Российской Федерации требуется усиление реализации существующих программ борьбы с детским и подростковым ожирением и разработка более масштабной единой федеральной стратегии с учётом всех этнических и региональных особенностей.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе автора.

Степанова Е.Д. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Сведения о соответствии статьи научной специальности: Статья соответствует научной специальности: 3.1.21 – Педиатрия.

Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела. 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Ожирение у подростков в России. Ожирение и метаболизм. 2006. 3(4). 30-34. DOI: 10.14341/2071-8713-5141.
3. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков. Ожирение и метаболизм. 2013. 10(1). 18-21. DOI: 10.14341/2071-8713-5066.
4. Конь И.Я., Коростелева М.М., Тутельян В.А. и соавт. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2014. 93(5). 28-31.
5. Шикалева А.А., Шулаев А.В., Титова С.А., Зиатдинов А.И. Метаболический синдром и ожирение у детей как социально-гигиеническая проблема. Российский вестник гигиены. 2022. 4. 10-13. DOI: 10.24075/rbh.2022.059.
6. Дахкильгова Х.Т. Детское ожирение: современное состояние проблемы. Вопросы детской диетологии. 2019. 17(5). 47-53. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-5-47-53.
7. Ларионова М.А., Коваленко Т.В. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике. Ожирение и метаболизм. 2019. 16(1). 47-54. DOI: 10.14341/omet9612
8. Коваленко Т.В., Ларионова М.А. Трекинг ожирения в детском возрасте. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019. 98(4). 128-135. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-128-135.
9. Аюрова Ж.Г. Ожирение в различных этнических группах подростков: факторы риска, клинико-метаболические особенности [диссертация ... канд. мед. наук]. Иркутск. ФГБУН «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 2018.
10. Дмитриева Т.Г., Рыбочкина А.В. Региональные, этнические и социально-экономические аспекты ожирения у детей. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Медицинские науки. 2022. 2. 12-19. DOI: 10.25587/SVFU.2022.27.2.002.
11. Шулаев А.В., Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В. и соавт. Клинико-статистический анализ уровня заболеваемости эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков в Республике Татарстан. Вестник современной клинической медицины. 2021. 14(6). 82–93. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).82-9.
12. Ларионова М.А. Распространенность и клинико-метаболические особенности ожирения у детей и подростков [диссертация ... канд. мед. наук]. Ижевск. ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 2021.
13. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 годы. 2022. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/item/9789289052405>.
14. Saxena S., Ambler G., Cole T.J., Majeed A. Ethnic group differences in overweight and obese children and young people in England: cross-sectional survey. Arch Dis Child. 2004. 89. 30–36.
15. Pineros-Leano M., Grafft N., Aguayo L. Childhood obesity risk factors by race and ethnicity. Obesity (Silver Spring). 2022. 30(8). 1670–1680. DOI: 10.1002/oby.23500.

16. Isong I.A., Rao S.R., Bind M.A. Racial and ethnic disparities in early childhood obesity. *Pediatrics*. 2018. 141(1). DOI: 10.1542/peds.2017-0865.
17. Wallander J.L., Kerbawy S., Toomey S., Lowry R., Elliott M.N. et al. Is obesity associated with reduced health-related quality of life in Latino, black and white children in the community? *Int J Obes (Lond)*. 2013. 37. 920–925. DOI: 10.1038/ijo.2013.31.
18. Arif A.A., Rohrer J.E. The relationship between obesity, hyperglycemia symptoms, and health-related quality of life among Latino and non-Latino white children and adolescents. *BMC Fam Pract*. 2006. 7. 3. DOI: 10.1186/1471-2296-7-3.
19. Swallen K.C., Reither E.N., Haas S.A., Meier A.M. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics*. 2005. 115. 340–347. DOI: 10.1542/peds.2004-0678.
20. Aceves-Martins M., Lopez-Cruz L., García-Botello M. et al. Cultural factors related to childhood and adolescent obesity in Mexico: a systematic review of qualitative studies. *Obes Rev*. 2022. 23. 1–29. DOI: 10.1111/obr.13461.
21. Liu W., Lin R., Liu W. et al. Relationship between weight status and health-related quality of life in Chinese primary school children in Guangzhou: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016. 14. 166. DOI: 10.1186/s12955-016-0567-7.
22. Yuan C., Dong Y., Chen H. et al. Childhood obesity in China: determinants of childhood obesity in China. *Lancet Public Health*. 2024. 9. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00246-9.
23. Guo S., Zhao C., Ma Q., Sun H.-p., Pan C.-w. Prevalence of overweight and malnutrition among ethnic minority children and adolescents in China, 1991–2010. *Sci Rep*. 2016. 6. DOI: 10.1038/srep37491.
24. Jeong S.-M., Jung J.-H., Yang Y.S. et al. 2023 Obesity Fact Sheet: prevalence of obesity and abdominal obesity in adults, adolescents, and children in Korea from 2012 to 2021. *J Obes Metab Syndr*. 2024. 33(1). 27–35. DOI: 10.7570/jomes24012.
25. Lee M.S. The prevalence and prevention strategies of pediatric obesity: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2024. 41(3). 141–149. DOI: 10.12701/jyms.2024.00346.
26. Fujiwara S., Harada K., Hagiya H. et al. Trends in childhood obesity in Japan: a nationwide observational study from 2012 to 2021. *Clin Obes*. 2024. 14(2). e12636. DOI: 10.1111/cob.12636.
27. Choukem S.-P., Tochie J.N., Sibetcheu A.T., Nansseu J.R., Hamilton-Shield J.P. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2020. 6. DOI: 10.1186/s13633-020-0076-7.
28. Fombo E.J., Clovis N.S., Budzi M.N. et al. Prevalence and factors associated with obesity among children and adolescents living with disability in Yaoundé, Cameroon. *SAGE Open*. 2023. 15(1). 21582440251. DOI: 10.1177/21582440251314287.
29. Nomatshila S.C., Mabunda S.A., Puoane T., Apalata T.R. Prevalence of obesity and associated risk factors among children and adolescents in the Eastern Cape Province. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(5). 2946. DOI: 10.3390/ijerph19052946.
30. Ntimana C.B., Seakamela K.P., Mashaba R.G., Maimela E. Determinants of central obesity in children and adolescents and associated complications in South Africa: a systematic review. *Front Public Health*. 2024. 12. 1324855. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1324855.
31. Baur L.A. Child and adolescent obesity in the 21st century: an Australian perspective. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002. 11(Suppl). 524–528. DOI: 10.1046/j.1440-6047.11.supp3.9.x.
32. Lung T., Killedar A., Taki S., Wen L.M. Differences in weight status among Australian children and adolescents from priority populations: a longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2024. 48. 702–708. DOI: 10.1038/s41366-024-01471-0.
33. Sherriff S.L., Baur L.A., Lambert M.G. et al. Aboriginal childhood overweight and obesity: the need for Aboriginal designed and led initiatives. *Public Health Res Pract*. 2019. 29(4). DOI: 10.17061/phrp2941925.

References:

1. World Health Organization. Obesity and overweight. n.d. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Obesity in adolescents in Russia. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2006. 3(4). 30–34. DOI: 10.14341/2071-8713-5141. in Russian.
3. Krasnoperova O.I., Smirnova E.N., Chistousova G.V. Factors contributing to obesity in children and adolescents. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2013. 10(1). 18–21. DOI: 10.14341/2071-8713-5066. in Russian.
4. Kon I.Ya., Korosteleva M.M., Tutelyan V.A., et al. Prevalence of obesity and overweight among children in the Russian Federation: a multicenter study. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2014. 93(5). 28–31. in Russian.
5. Shikaleva A.A., Shulaev A.V., Titova S.A., Ziatdinov A.I. Metabolic syndrome and obesity in children as a socio-hygienic issue. *Rossiyskiy Vestnik Gigieny*. 2022. 4. 10–13. DOI: 10.24075/rbh.2022.059. in Russian.
6. Dakhkilgova Kh.T. Childhood obesity: current state of the problem. *Voprosy Detskoy Dietologii*. 2019. 17(5). 47–53. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-5-47-53. in Russian.
7. Larionova M.A., Kovalenko T.V. Epidemiological features of obesity in children and adolescents in the Udmurt Republic. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2019. 16(1). 47–54. DOI: 10.14341/omet9612. in Russian.
8. Kovalenko T.V., Larionova M.A. Obesity tracking in childhood. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2019. 98(4). 128–135. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-128-135. in Russian.
9. Ayurova Zh.G. Obesity in various ethnic groups of adolescents: risk factors, clinical and metabolic features [dissertation]. Irkutsk. Research Center for Family Health and Human Reproduction. 2018. in Russian.
10. Dmitrieva T.G., Rybochkina A.V. Regional, ethnic and socio-economic aspects of childhood obesity. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta im. M.K. Ammosova. Medical Sciences*. 2022. 2. 12–19. DOI: 10.25587/SVFU.2022.27.2.002. in Russian.
11. Shulaev A.V., Shaidullina M.R., Valeeva F.V., et al. Clinical and statistical analysis of endocrine system diseases, nutritional and metabolic disorders among children and adolescents in the Republic of Tatarstan. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*. 2021. 14(6). 82–93. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).82-9. in Russian.
12. Larionova M.A. Prevalence and clinical-metabolic features of obesity in children and adolescents [dissertation]. Izhevsk. Sechenov University. 2021. in Russian.
13. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. 2022. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/9789289052405>.
14. Saxena S., Ambler G., Cole T.J., Majeed A. Ethnic group differences in overweight and obese children and young people in England: cross-sectional survey. *Arch Dis Child*. 2004. 89. 30–36.
15. Pineros-Leano M., Grafft N., Aguayo L. Childhood obesity risk factors by race and ethnicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2022. 30(8). 1670–1680. DOI: 10.1002/oby.23500.
16. Isong I.A., Rao S.R., Bind M.A. Racial and ethnic disparities in early childhood obesity. *Pediatrics*. 2018. 141(1). DOI: 10.1542/peds.2017-0865.
17. Wallander J.L., Kerbawy S., Toomey S., Lowry R., Elliott M.N., et al. Is obesity associated with reduced health-related quality of life in Latino, black and white children in the community? *Int J Obes (Lond)*. 2013. 37. 920–925. DOI: 10.1038/ijo.2013.31.
18. Arif A.A., Rohrer J.E. The relationship between obesity, hyperglycemia symptoms, and health-related quality of life among Latino and non-Latino white children and adolescents. *BMC Fam Pract*. 2006. 7. 3. DOI: 10.1186/1471-2296-7-3.
19. Swallen K.C., Reither E.N., Haas S.A., Meier A.M. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics*. 2005. 115. 340–347. DOI: 10.1542/peds.2004-0678.
20. Aceves-Martins M., Lopez-Cruz L., García-Botello M., et al. Cultural factors related to childhood and adolescent obesity in Mexico: a systematic review of qualitative studies. *Obes Rev*. 2022. 23. 1–29.

DOI: 10.1111/obr.13461.

21. Liu W., Lin R., Liu W., et al. Relationship between weight status and health-related quality of life in Chinese primary school children in Guangzhou: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016. 14. 166. DOI: 10.1186/s12955-016-0567-7.
22. Yuan C., Dong Y., Chen H., et al. Childhood obesity in China: determinants of childhood obesity in China. *Lancet Public Health*. 2024. 9. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00246-9.
23. Guo S., Zhao C., Ma Q., Sun H.-p., Pan C.-w. Prevalence of overweight and malnutrition among ethnic minority children and adolescents in China, 1991–2010. *Scientific Reports*. 2016. 6. DOI: 10.1038/srep37491.
24. Jeong S.-M., Jung J.-H., Yang Y.S., et al. 2023 Obesity Fact Sheet: prevalence of obesity and abdominal obesity in adults, adolescents, and children in Korea from 2012 to 2021. *J Obes Metab Syndr*. 2024. 33(1). 27–35. DOI: 10.7570/jomes24012.
25. Lee M.S. The prevalence and prevention strategies of pediatric obesity: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2024. 41(3). 141–149. DOI: 10.12701/jyms.2024.00346.
26. Fujiwara S., Harada K., Hagiya H., et al. Trends in childhood obesity in Japan: a nationwide observational study from 2012 to 2021. *Clin Obes*. 2024. 14(2). e12636. DOI: 10.1111/cob.12636.
27. Choukem S.-P., Tochie J.N., Sibetcheu A.T., Nansseu J.R., Hamilton-Shield J.P. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2020. 6. DOI: 10.1186/s13633-020-0076-7.
28. Fombo E.J., Clovis N.S., Budzi M.N., et al. Prevalence and factors associated with obesity among children and adolescents living with disability in Yaoundé, Cameroon. *SAGE Open*. 2023. 15(1). 21582440251. DOI: 10.1177/21582440251314287.
29. Nomatshila S.C., Mabunda S.A., Puoane T., Apalata T.R. Prevalence of obesity and associated risk factors among children and adolescents in the Eastern Cape Province. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(5). 2946. DOI: 10.3390/ijerph19052946.
30. Ntimana C.B., Seakamela K.P., Mashaba R.G., Maimela E. Determinants of central obesity in children and adolescents and associated complications in South Africa: a systematic review. *Front Public Health*. 2024. 12. 1324855. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1324855.
31. Baur L.A. Child and adolescent obesity in the 21st century: an Australian perspective. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002. 11(Suppl). 524–528. DOI: 10.1046/j.1440-6047.11.supp3.9.x.
32. Lung T., Killedar A., Taki S., Wen L.M. Differences in weight status among Australian children and adolescents from priority populations: a longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2024. 48. 702–708. DOI: 10.1038/s41366-024-01471-0.
33. Sherriff S.L., Baur L.A., Lambert M.G., et al. Aboriginal childhood overweight and obesity: the need for Aboriginal designed and led initiatives. *Public Health Res Pract*. 2019. 29(4). DOI: 10.17061/phrp2941925.

Информация об авторе:

1. Степанова Екатерина Дмитриевна, врач-педиатр, e-mail: katestep00@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-0630-8186.

Author information:

1. Stepanova E.D., paediatrician, e-mail: katestep00@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-0630-8186.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Брынза Н.С., Горбунова О.П., Стрельников С.С., Ушакова О.М., Сунгатуллина А.М., Туров Р.С.
ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ КАНО ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРИОРИТЕТОВ СОТРУДНИКОВ В
КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММАХ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ.....3

Галеев И.Р., Погорельчук В.В., Миронов П.И.
ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ
ПРОСТАТЭКТОМИИ.....15

Исакова Д.Н., Трошина И.А., Евгеньева Е.А., Евстафьева Ю.В., Петров И.М.
ПОКАЗАТЕЛИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ПРЕДИАБЕТОМ.....22

Кулаков В.В., Губайдуллин Р.Р.
ЗНАЧЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ КОРРЕКЦИИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ДЛЯ РАННЕГО НАЧАЛА ФИЗИЧЕСКОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ.....30

Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Неболсина А.П., Бубнов А.М.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЦИНКА И МАКРОНУТРИЕНТОВ ПРИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....39

Торунова А.М., Федоришина О.В., Решина И.В., Протасов К.В.,
СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ
СПИРОНОЛАКТОНА К СТАНДАРТНОЙ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
ТЕРАПИИ.....49

Шапошников Б.С., Обедин А.Н., Голубева М.В., Быков Ю.В., Ишкова Н.М., Мусаелян О.А.
СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРА И ТРОМОБОЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ИСХОДА ПРИ КРИТИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ.....60

Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Молоков А.В., Яковлева И.В., Жуков Д.В.
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ.....72

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Быков Ю.В.
ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЛКАЛОЗ: РЕДКОЕ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНОЕ СОСТОЯНИЕ В
ПРАКТИКЕ НЕОТЛОЖНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ.....84

Зайцев Д.Н., Слободская И.В., Василенко П.В.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО
ОБМЕНА.....95

Логвиненко Д.П., Шатохин Ю.В., Нагорная Г.Ю., Дегтерева Е.В. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ РИТУКСИМАБОМ.....	106
Макогонов И.В., Тарасов А.Н. ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ У ДЕТЕЙ: ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ.....	120
Шишигин Д.В., Николаева Т.Я., Таппахов А.А. ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ НА ЭТИОЛОГИЮ, ГЕНЕТИКУ И ПАТОГЕНЕЗ.....	130
Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Дмитриенко Д.В., Петров А.В., Каскаева Д.С., Евсюков А.А. ПАТТЕРН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА.....	140
Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Игнатова С.А., Македонская И.В., Марченко Н.А. ПЛОСКОСТНЫЕ РЕГИОНАРНЫЕ БЛОКАДЫ.....	152
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ Батаева Е.П., Богомолова И.К., Калинина Л.Р. КОНЦЕПЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	164
Полякова Л.В., Панибрашина У.Д., Щербак В.А., Казанцева А.Н., Щербак Н.М. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....	176
Сандакова Д.Ц., Белокрылова Н.С., Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Зобнин В.В. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАНДИДОЗОМ.....	186
Эдельман Е.Ф., Каюкова Е.В., Далаев А.Б. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПОЗДНИХ ПОРТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....	197
Степанова Е.Д. ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РАЗЛИЧНЫХ РАСОВЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	211

Забайкальский медицинский вестник

электронное научное издание

№2 2025

Компьютерная верстка Э.О. Никифорова

Корректор А.Н. Тришкина

Подписано в печать 06.06.2025

Опубликовано 24.06.2025