

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
2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_2_1

УДК 616.34-002.191-002.44

¹Жилин И.В., ²Чашкова Е.Ю., ³Жилина А.А., ³Горбунов В.В.**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7;² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»;
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1;³ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;
672000, г. Чита, Горького, 39А

Цель исследования: изучить распределение полиморфных вариантов генов TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532) у пациентов с тяжелым течением язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. В исследование включено 70 человек с ЯК, проживающих на территории Иркутской области, республики Бурятия и Забайкальского края. Пациенты распределены в две группы: генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ; n = 22) и базисного лечения (n = 48). Контроль составили 115 здоровых добровольцев. Исследование генотипов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Для статистической обработки использовали критерий χ^2 , отношение шансов (ОШ), бинарный логистический регрессионный анализ с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ) при помощи программы «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

Результаты. У гомозигот ITGA4(rs1449263)GG шансы развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других полиморфных вариантов (ОШ = 2,580; 95% ДИ: 1,129-5,898; $\chi^2 = 5,266$; p = 0,022). Пациенты с внекишечными проявлениями (ВКП) в 3 раза чаще получали ГИБТ (ОШ = 3,000; 95% ДИ: 0,982-9,167; $\chi^2 = 3,878$; p = 0,049). Носители IL10(1800896)AA преобладали в группе пациентов базисной терапии (ОШ = 0,282; 95% ДИ: 0,089-0,890; $\chi^2 = 5,473$; p = 0,020). У лиц с гомозиготным вариантом ITGA4(rs1143674)CC в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077-11,603; $\chi^2 = 4,576$; p = 0,033). Результаты бинарной логистической регрессии демонстрировали, что гомозиготный генотип ITGA4(rs1143674)CC и ВКП являлись предикторами неблагоприятного прогноза ЯК, сопровождающегося назначением ГИБТ.

Заключение. Связи возраста дебюта заболевания, курения, полиморфных вариантов TNF α (rs1800629), IL10(1800871), ITGB7(rs11574532) с развитием и клиническими проявлениями ЯК не выявлено. У гомозигот ITGA4(rs1449263)GG заболевание развивалось в 2,5 раза чаще, чем у носителей других генотипов. Лица с полиморфным вариантом IL10(1800896)AA преобладали в группе пациентов базисной терапии. Помимо ранее известных ВКП, генотип ITGA4(rs1143674)CC может выступать как фактор риска развития тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Ключевые слова: язвенный колит, интегрин, фактор риска, осложненное течение, TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532).

¹Zhilin I.V., ² Chashkova E.Yu., ³ Zhilina A. A., ³Gorbunov V.V.

THE SIGNIFICANCE OF GENE POLYMORPHISM OF SOME PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH SEVERE ULCERATIVE COLITIS

¹ Regional Clinical Hospital, 7 Kokhansky Str., Chita, Russia, 672038;² Irkutsk Research Center for Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolyutsii Str., Irkutsk, Russia, 664003;³ Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

The objective of the study was to study the polymorphism of TNFa(rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532) genes in patients with severe ulcerative colitis (UC)

Materials and methods. The study included 70 people with UC who lived in the Irkutsk region, the Republic of Buryatia and the Zabaikalsky krai. Patients were divided into two groups: patients receiving genetically engineered biological therapy (GIBT; n = 22) and patients receiving basic therapy (n=48). The control consisted of 115 healthy volunteers. The genotypes were studied by real-time PCR. For statistical processing, we used the criterion χ^2 , the odds ratio (OR), binary logistic regression analysis with the calculation of 95% confidence interval (CI) using the program "IBM SPSS Statistics Version 25.0".

Results. Homozygotes of ITGA4(rs1449263)GG had 2.5 times higher chances of developing the disease than carriers of other polymorphic variants (OR = 2,580; 95% CI: 1,129-5,898; $\chi^2 = 5,266$; p = 0,022). Patients with extracellular manifestations (ECM) were 3 times more likely to receive GIBT (OR = 3,000; 95% CI: 0,982-9,167; $\chi^2 = 3,878$; p = 0,049). IL10 media(1800896)AA prevailed in the group of patients receiving basic therapy (OR = 0,282; 95% CI: 0,089-0,890; $\chi^2 = 5,473$; p = 0,020). Subjects with the homozygous variant of ITGA4(rs1143674)CC were 3.5 times more likely to have indications for the administration of GIBT (OR = 3,536; 95% CI: 1,077-11,603; $\chi^2 = 4,576$; p = 0,033). The results of binary logistic regression demonstrated that the homozygous genotype of ITGA4(rs1143674)CC and extraintestinal manifestations of the disease were predictors for an unfavorable prognosis of UC accompanied by the GIBT administration.

Conclusion. The association of the debut of the disease, smoking, polymorphic variants TNFa(rs1800629), IL10(1800871), ITGB7(rs11574532) with the UC development and clinical manifestations was not revealed. The disease developed 2,5 times faster in homozygote ITGA4(rs1449263)GG than in other genotype carriers. Subjects with polymorphic variant IL10(1800896)AA prevailed in the group of patients with basic therapy. In addition to the previously known extraintestinal manifestations of the disease, the ITGA4 genotype (rs1143674) CC can act as a risk factor for the development of severe UC, requiring the GIBT administration.

Keywords: ulcerative colitis, integrin, risk factor, complicated course, TNFa(rs1800629), IL10(1800871, 1800896), ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532)

Язвенный колит (ЯК) является аутоиммунным заболеванием толстой кишки [1]. Высокий уровень инвалидизации пациентов трудоспособного возраста усугубляет растущую социальную значимость этого заболевания [1]. По данным результатов национального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Российской Федерации, доля среднетяжелого и тяжелого течения ЯК достигает более 48% и 14%, соответственно [1]. Количество пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), за последние 8 лет увеличилось в 4 раза и составляет около 20% [2].

Своевременное назначение ГИБТ предотвращает развитие осложнений заболевания и позволяет достичь стойкого купирования воспалительного процесса [1–3]. В клинической практике большое внимание уделяется выявлению факторов риска неблагоприятного течения ЯК, что позволяет выделить группу лиц с потребностью раннего назначения препаратов ГИБТ [3]. Проблема своевременного назначения ГИБТ в дебюте ЯК до развития осложнений заболевания и побочных эффектов от глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов остается нерешенной и требует дальнейшего изучения.

Известно, что генетика играет важную роль в развитии ЯК [4]. В настоящее время сохраняется популярность исследований, посвященных изучению полиморфизмов (single nucleotide polymorphism (SNP)) генов с целью поиска факторов риска тяжелого течения ЯК [1, 4].

В нашей работе мы рассматривали полиморфизмы генов интерлейкина 10 (IL10), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ITGA4, ITGB7) как предикторы развития

заболевания, а также тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Цель исследования: изучить распределение полиморфных вариантов генов *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871, 1800896)* *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* у пациентов с тяжелым течением язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 70 генетически однородных пациентов, страдающих ЯК, и 115 здоровых добровольцев, в период с 01.01.2017 г. по 31.12.2020 г., в возрасте от 18 до 75 лет. Участники исследования получали лечение в центре ВЗК ГБУЗ «Иркутской Области» «Знак Почета» областной клинической больницы» (г. Иркутск) и в отделении колопроктологии ГУЗ «Краевой клинической больницы» (г. Чита). Согласно дизайну исследования, сформирована группа базисной терапии, в которой проводилось лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты, иммуносупрессантами ($n = 48$; медиана (Me) возраста – 37,5 (30; 52) лет). Лица с тяжелым течением ЯК, получающие ГИБТ, выделены в соответствующую одноименную группу ($n = 22$; Me возраста 37 (31; 50) лет). Контроль составили 115 здоровых добровольцев (Me возраста 42 (35; 54) лет), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерием включения в исследование считали установленный диагноз ЯК и принадлежность к европеоидам. Критериями исключения из исследования являлись: иная этническая принадлежность, онкологические заболевания, болезни крови, эндокринная патология в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, беременность и лактация, детский возраст, другая патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе болезнь Крона, недифференцированный колит. В работу не включались лица, которые не подписали добровольное информированное согласие. Здоровые добровольцы прошли обследование в виде видеоилеоскопии и эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ для исключения соответствующей патологии. Все участники исследования заполняли генеалогическое древо до третьего поколения для контроля генетической гомогенности групп. Установление диагноза, назначение терапии ЯК проводились согласно клиническим рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (2017 г.) [1].

Молекулярно-генетический анализ проводили с использованием ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови. Исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО ДНК-технология, Москва), применяли стандартные наборы праймеров *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871, 1800896)* *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* научно-производственной фирмы «Синтол» (Москва), согласно инструкции производителя. По техническим причинам количество исследований генетического полиморфизма в группах различалось. Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (№ 216 от 13.09.93 г.).

Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [5]. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности отвергалась, в связи с чем результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25%;75%)). Для сравнения значений численных характеристик групп использовали критерий Манна-Уитни. Возраст появления первых симптомов заболевания расценивали как дебют ЯК. Числовые значения возраста дебюта заболевания переведены в номинальные с помощью кластерного анализа методом К-средних, а затем разделены на два периода (до и после 40 лет), что соответствует Монреальской классификации возраста дебюта ЯК [6, 7]. Значимость различий распределения генотипов оценивали с использованием критерия хи квадрат Пирсона (χ^2), отношения шансов (ОШ) с учетом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех случаях. Связь с независимыми переменными (факторами риска) исследовали при помощи бинарной логистической регрессии. Статистическую обработку данных, осуществляли с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета Иркутского научного центра хирургии и травматологии, спланировано и проведено согласно Хельсинкской декларации 1975 года.

Результаты. Распределение частот полиморфизма изучаемых генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Изучение особенностей состава групп с учетом гендерной принадлежности, приверженности к курению, у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев не демонстрировало статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Различия частот встречаемости *SNP TNF α (rs1800629)*, *IL10 (rs1800896, rs1800871)*, среди здоровых добровольцев и пациентов не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Обнаружено, что у гомозигот *ITGA4(rs1449263)GG* шансы развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других полиморфных вариантов (ОШ = 2,580; 95% ДИ: 1,129–5,898; $\chi^2 = 5,266$; $p = 0,022$).

Выявлено, что у пациентов с внекишечными проявлениями в 3 раза чаще развивались показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,000; 95% ДИ: 0,982–9,167; $\chi^2 = 3,878$; $p = 0,049$). Возраст дебюта заболевания не влиял на частоту назначения ГИБТ ($p > 0,05$).

Полиморфные варианты *SNP TNF α (rs1800629)* и *IL10(rs1800871)* с одинаковой частотой встречались среди пациентов, получающих базисную терапию, и среди лиц, получающих ГИБТ (табл. 1). Гомозиготы *IL10(rs1800896)AA* преобладали в группе пациентов базисной терапии (ОШ = 0,282; 95% ДИ: 0,089–0,890; $\chi^2 = 5,473$; $p = 0,020$).

Таблица 1.

Распределение генотипов *TNF α (rs1800629)*, *IL10 (rs1800871)*, *IL10 (rs1800896)* среди групп пациентов стандартной и генно-инженерной биологической терапии

Генотип	Группы		χ^2 , df, p
	Стандартная терапия (n=47)	ГИБТ (n=22)	
<i>TNFα(rs1800629)</i>			$\chi^2=2,590$ df=2 p=0,274
GG	87% (41)	72% (16)	
GA	9% (4)	14% (3)	
AA	4% (2)	14% (3)	
<i>IL10(rs1800871)</i>			$\chi^2=1,416$ df=1 p=0,234
CC	68% (32)	82% (18)	
CT	32% (15)	18% (4)	
<i>IL10(rs1800896)</i>			$\chi^2=5,130$ df=2 p=0,077
GG	17% (8)	32% (7)	
GA	32% (15)	46% (10)	
AA	51% (24)	22% (5)	

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – количество наблюдений; χ^2 – критерий хи квадрат; df – степень свободы; p – уровень значимости

Статистически значимых различий частот встречаемости *SNP ITGA4(rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* в группе базисной терапии и среди ГИБТ не выявлено ($p > 0,05$). У гомозигот *ITGA4(rs1143674)CC* в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077–11,603; $\chi^2 = 4,576$; 0,033)

Распределение генотипов *ITGA4(rs1143674)*, *ITGA4(rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* среди групп пациентов стандартной и генно-инженерной биологической терапии

Генотип	Группы		χ^2 , df, p
	Базисная терапия	ГИБТ	
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	(n=45)	(n=16)	
ТТ	22% (10)	6% (1)	$\chi^2=5,130$ df=2 p=0,077
ТС	51% (23)	38% (6)	
СС	27% (12)	56% (9)	
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	(n=47)	(n=22)	
АА	28% (13)	32% (7)	$\chi^2= 2,674$ df=2 p=0,263
АG	40% (19)	55% (12)	
GГ	32% (15)	14% (3)	
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	(n=47)	(n=22)	
СС	81% (38)	82% (18)	$\chi^2=0,009$ df=2 p=0,924
СТ	19% (9)	18% (4)	

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – количество наблюдений; χ^2 – критерий хи квадрат; df – степень свободы; p – уровень значимости.

В результате проведенного бинарного логистического регрессионного анализа оказалось, что *SNP IL10(1800896)AA* выступил маркером благоприятного течения ЯК (табл. 3). А гомозиготный генотип *ITGA4(rs1143674)CC* и внекишечные проявления (ВКП) являлись предикторами неблагоприятного прогноза ЯК, сопровождающегося назначением генно-инженерной биологической терапии (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа

	B	Ср. кв. ош.	Вальд	ст. св.	Значимость	Exp (B)
Протяженность поражения	1,385	0,739	3,515	1	0,061	3,993
Наличие ВКП	2,249	0,914	6,054	1	0,014	9,475
Курение	0,776	0,682	1,294	1	0,255	0,46
TNF α (rs18006290)	0,967	0,606	2,548	1	0,11	2,631
IL10C819Trs1800871	-0,735	0,854	0,74	1	0,39	0,48
IL10(rs1800896)AA	-1,214	0,611	3,954	1	0,047	0,297
ITGA4(rs1143674)CC	1,541	0,765	4,057	1	0,044	4,67
ITGA4(rs1449263)	0,018	0,617	0,001	1	0,977	1,018
ITGB7(rs11574532)	1,521	1,089	1,95	1	0,163	4,579
Константа	-4,719	2,02	5,459	1	0,019	0,009

Примечание: ВКП – внекишечные проявления; B – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии; Ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка; Вальд – значения критерия Вальда; Exp (B) критерий значимости коэффициента B; p – уровень значимости; 95% ДИ для Exp (B) – 95% доверительный интервал.

Обсуждение. По мере растущей индустриализации ЯК представляет собой увеличивающуюся глобальную проблему, которая вызывает научный интерес авторов во всем мире. По данным многочисленных эпидемиологических исследований по изучению ЯК, связи гендерных характеристик с тяжестью течения заболевания не выявлено [1, 8]. В нашем исследовании также не обнаружено

особенностей заболевания между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$).

Существует мнение, что курение является важной клинической характеристикой, оказывающей защитное воздействие в механизмах иммунного воспаления при ЯК [9]. У бывших курильщиков риск возникновения ЯК увеличивается [10]. Г.Р. Бикбаева с соавт. (2023 г.) изучали ассоциативные взаимосвязи курения с особенностями течения ЯК у взрослого населения региона Западной Сибири. В исследование включено 157 пациентов с ЯК и 56 здоровых респондентов. Авторы пришли к выводу, что курение выступает в роли триггерного фактора, способствующего развитию ЯК, вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет. У курящих пациентов и прекративших курить значимо чаще в патологический процесс вовлекалась вся толстая кишка [10]. Сопоставимые результаты о негативном влиянии курения на аутоиммунную агрессию при ЯК получили И.А. Койнова с соавт. (2020 г.) у пациентов, проживающих в г. Томске [11]. Изучение влияния курения на развитие и тяжесть течения ЯК входило в дизайн нашей работы, однако упомянутые ассоциации не подтвердились ($p > 0,05$).

Внекишечные проявления (ВКП) ЯК характеризуют масштаб и интенсивность аутоиммунных процессов в организме и часто сопровождают тяжелое течение заболевания [1]. Распространенность ВКП среди пациентов достигает 35% [1]. В некоторых случаях ВКП выступают на первый план клинической картины, осложняя дифференциальную диагностику заболевания [1, 12]. В исследуемой когорте пациентов, получающих ГИБТ, достоверно чаще выявляли ВКП ($p < 0,05$), о чем сообщают многие авторы [1].

Известно, что ранний возраст дебюта заболевания является фактором риска неблагоприятного, агрессивного течения ЯК [1]. В нашем исследовании разницы частот распределения пациентов с поправкой на возраст не имели статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Вероятно, полученные результаты связаны с ограниченным размером выборки.

Важная роль $TNF\alpha$ в патогенезе ЯК доказана многочисленными исследованиями и практическим успешным многолетним применением антител к этому провоспалительному цитокину [1, 12]. Изучение у пациентов с ЯК $SNP\ TNF\alpha$ входит в дизайн многочисленных исследований по всему миру с целью выявления предиктора неблагоприятного течения заболевания [13]. Результаты этих публикаций носят достаточно противоречивый характер [14, 15]. Возможно, неоднозначность полученных сведений связана с неоднородностью исследуемых групп. В недавней публикации В.В. Рыбачкова с соавт. (2022 г.) мутации ряда генов, в том числе $TNF\alpha$, рассматривались как потенциальные факторы риска колпроктэктомии [16], однако связи гена $TNF\alpha$ с риском оперативного лечения не выявлено. В ранее проведенном исследовании Ю.И. Третьяковой с соавт. (2019 г.) в пермской популяции пациентов выявлена связь $SNP\ TNF\alpha(rs18006290)G/A$ с неблагоприятным течением ЯК [17]. Согласно нашим данным, статистически значимых особенностей распределения генотипов $TNF\alpha(rs18006290)$ с развитием и клиническими особенностями ЯК не выявлено ($p > 0,05$).

Интерлейкин 10 является мощным противовоспалительным цитокином, концентрация которого снижается в процессе цитокинового шторма при язвенном колите [18]. Роль гена $IL10$ в патогенезе ЯК изучалась в многочисленных исследованиях с противоречивыми результатами [18]. Публикации из Ближнего Востока представляют интерес благодаря генетической однородности исследуемых групп и традиционного образа жизни жителей с большим количеством межродственных браков. Ebrahimi Daryani N. et al (2017 г.) изучали роль ряда генов в том числе $IL10$ на иранской популяции пациентов [18]. Результаты исследования не продемонстрировали связи гена $IL10$ с развитием и течением ЯК [18]. В нашем исследовании у гомозигот $IL10(1800896)AA$ реже, чем у носителей других полиморфных вариантов появлялись показания к назначению ГИБТ. Полученные результаты подтвердились в бинарном логистическом регрессионном анализе, где $IL10(1800896)AA$ выступал в роли предиктора благоприятного течения заболевания ($p < 0,05$).

Доказано, что интегрины играют важную роль в процессе воспаления, осуществляя функцию межклеточных взаимодействий [19]. Важная роль интегрин $\alpha4\beta7$ в патогенезе ЯК подтверждена клиническим успешным многолетним применением моноклональных антител к интегину $\alpha4\beta7$. В отличие от многочисленных исследований с мета-анализами, посвященными роли генов $IL10$, $TNF\alpha$ в патогенезе ЯК, работы с изучением SNP кишечного интегрин $\alpha4\beta7$ у пациентов с ЯК представлены

единичными публикациями. Имеются сведения о влиянии *SNP ITGA4(rs1143674)* на аутоиммунные процессы нейровоспаления при аутизме, рассеянном склерозе [19]. И.А. Гончарова с соавт., 2020 г., обнаружили связь гена *ITGA4(rs1143674)* с развитием инфаркта миокарда [20]. В 2021 году мы проводили исследование с изучением роли *SNP ITGA4(rs1143674)* в появлении показаний к оперативному лечению ЯК. Согласно результатам, различия частот распределения генотипов *ITGA4(rs1143674)* в группах не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) [21]. В настоящей работе обнаружено, что у гомозигот *ITGA4(rs1143674)CC* в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077–11,603; $\chi^2 = 4,576$; $p = 0,033$). Полученные различия частот распределения согласуются с результатами бинарного логистического регрессионного анализа, где *ITGA4(rs1143674)* выступал в роли предиктора тяжелого течения ЯК ($p = 0,044$).

Известно, что делеция генов субъединиц $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 7$ в эксперименте являлась причиной тяжелых нарушений развития лимфоидной ткани ЖКТ и значительных изменений иммунного ответа [22]. В связи с этим, DA van Heel et. al. [23] изучали ген *ITGB7* как возможный фактор риска ВЗК. В работу включены наследственные случаи 254 респондентов с ЯК. Авторы не обнаружили связей полиморфизма *ITGB7* с развитием и фенотипическими проявлениями ЯК. Аналогично представленным результатам, в нашей работе различия встречаемости *SNPITGB7* между группами пациентов и контролем а также лиц получающих ГИБТ, не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Заключение. Несомненно, возможности лабораторно-генетической идентификации представляют как научный, так и практический интерес. Это определяет возможность составления индивидуальной стратегии лечения. Так, например, по данным нашего исследования, полиморфные варианты *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871)*, *ITGB7(rs11574532)* не влияют на развитие ЯК и частоту назначения ГИБТ; у гомозигот *ITGA4(rs1449263)GG* заболевание развивается 2,5 раза чаще, чем у носителей других генотипов; лица с полиморфным вариантом *IL10(1800896)AA* не нуждаются в назначении ГИБТ. В когорте наших пациентов генотип *IL10(1800896)AA* выступает в качестве предиктора клинически благоприятного течения ЯК, а полиморфный вариант *ITGA4(rs1143674)CC* – как фактор риска тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Дальнейшие исследования генетических особенностей пациентов с ЯК представляются перспективными с точки зрения выявления когорты лиц с неблагоприятным прогнозом заболевания. В отличие от изменения клинической картины лабораторных данных, постоянство генетических факторов риска позволит в дебюте заболевания помочь решить проблему раннего своевременного назначения ГИБТ и снизить социально-экономическое бремя, связанное с потребностью в оперативном лечении и инвалидизацией пациентов с язвенным колитом.

Сведения о финансировании исследования.

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

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Жилин И.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чашкова Е.Ю. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Жилина А.А. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.18 – внутренние болезни

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017. (1). 6–30.
2. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. Колопроктология. 2023. 22(1). 65-82. DOI: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82).
3. Мингазов А.Ф., Сушков О.И., Каланов Б.Р., Баранова Т.А., Ачкасов С.И. Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ). Колопроктология. 2024. 23 (1). 172–180. DOI: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180).
4. Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). Consilium Medicum. 2020. 22 (8); 85–89.
5. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. [International journal of nursing studies advances](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006). 2015. 52 (1). 5–9. DOI: [10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006).
6. Мудров В.А. Алгоритмы использования кластерного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 4. 215–221.
7. Silverberg M.S., Satsangi J. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology. 2005. 19 Suppl A:5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076.
8. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022. 21(2). 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39.
9. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E., Hornung C.A. Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006. 81(11):1462–1. DOI: 10.4065/81.11.1462.
10. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В., Третьякова Т.В., Панова Т.Ю. Влияние курения и употребления алкогольных напитков на возникновение язвенного колита и его течение у взрослого населения региона Западной Сибири. Медицинский алфавит. 2023. (18):19–22. DOI: [10.33667/2078-5631-2023-18-19-22](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-19-22).
11. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А. и соавт. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника во взаимосвязи с факторами внешней и внутренней среды. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 4, С. 75–81 DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-75-81.
12. Kilic Y., Kamal S., Jaffar F. et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflammatory bowel diseases. 2024. 1; 30 (2):230–239. DOI: 10.1093/ibd/izad061.
13. Yang W., Yang S.X., Xu C.L. et al. [An association of ulcerative colitis with tumor necrosis factor superfamily member 15 gene polymorphisms in Chinese patients]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. Chinese. 2018. 1;57(7):476-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.002.
14. Al-Meghaiseeb E.S., Al-Robayan A.A., Al-Otaibi M.M., Arfin M., Al-Asmari A.K. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Journal of inflammation research. 2016. 17;9:133-40. DOI: 10.2147/JIR.S101225.
15. Kumar M., Murugesan S., Ibrahim N., Elawad M., Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. [Journal of Translational Medicine](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05058-1). 2024. 16; 22 (1): 284. DOI: 10.1186/s12967-024-05058-1.
16. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сорогин С.А., Березняк Н.В., Тевяшов А.В. Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона. Пациенториентированная медицина и фармация. 2023. (3): 59-66.

17. Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа. Анализ риска здоровью. 2019. (2): 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16.
18. Ebrahimi Daryani N., Saghaizadeh A., Moossavi S., et al. Farhadi E., Rezaei N. Interleukin-4 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Immunological investigations. 2017. 46 (7): 714–729. DOI: 10.1080/08820139.2017.1360343.
19. Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. SpringerPlus. 2016. 5 (1): 1094. DOI: 1186/s40064-016-2502-0.
20. Гончарова И.А., Назаренко М.С., Бабушкина Н.П. и соавт. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. Молекулярная биология. 2020. 54 (2): 224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
21. Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А., Цыремпилова А.Ч. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы. Альманах клинической медицины. 2021. 49 (7). 469–476. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.
22. Etzioni A., Doerschuk C.M., Harlan J.M. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. Blood. 1999. 94 (10): 3281–8.
23. van Heel D.A., Carey A.H., Jewell D.P. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. Genes and immunity. 2001. 2(8):455-60. DOI: 10.1038/sj.gene.6363810.

References:

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Halif I.L. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologiya. 2017. (1). 6–30. in Russian.
2. Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the national Register. Koloproktologiya. 2023. 22(1). 65-82. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 in Russian.
3. Mingazov A.F., Sushkov O.I., Kalanov B.R., Baranova T.A., Achkasov S.I. Predictors of adverse outcome of corticosteroid therapy in patients with severe ulcerative colitis attack (systematic review and meta-analysis). Koloproktologiya. 2024. 23 (1). 172–180. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180. in Russian.
4. Livzan M.A., Bikbavova G.R., Lozinskaya M.Yu. Ulcerative colitis: description, genetics, implementation (family case of ulcerative colitis). Consilium Medicum. 2020. 22 (8). 85–89. in Russian.
5. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. International journal of nursing studies advances. 2015. 52 (1): 5–9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
6. Mudrov V.A. Algorithms for using cluster analysis in biomedical research using the SPSS software package. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2020. 4. 215–221. in Russian.
7. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology. 2005. 19 Suppl A:5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076.
8. Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern ideas about the mechanisms of development and predictors of the severity of ulcerative colitis. Doktor.Ru. 2022. 21 (2). 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39. in Russian.
9. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E., Hornung C.A., Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006. 81 (11): 1462–71. DOI: 10.4065/81.11.1462.

10. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tihonravova D.V., Tret'yakova T.V., Panova T.Yu. The effect of smoking and drinking alcoholic beverages on the occurrence of ulcerative colitis and its course in the adult population of the region of Western Siberia. *Medicinskij alfavit*. 2023. (18). 19–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-18-19-22. in Russian.
11. Kojnova I.A., Beloborodova E.V., Burkovskaya V.A. et al. Features of the clinical course of inflammatory bowel diseases in relation to factors of the external and internal environment. *Prakticheskaya medicina*. 2020. 18 (4). 75–81. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-75-81. in Russian.
12. Kilic Y., Kamal S., Jaffar F., et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2024. 1. 30 (2). 230–239. DOI: 10.1093/ibd/izad061.
13. Yang W., Yang S.X., Xu C.L., et al. [An association of ulcerative colitis with tumor necrosis factor superfamily member 15 gene polymorphisms in Chinese patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. Chinese. 2018. 1. 57 (7). 476–482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.002.
14. Al-Meghaiseeb E.S., Al-Robayan A.A., Al-Otaibi M.M., Arfin M., Al-Asmari A.K. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Journal of inflammation research*. 2016. 17 (9). 133–40. DOI: 10.2147/JIR.S101225.
15. Kumar M., Murugesan S., Ibrahim N., Elawad M., Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *Journal of Translational Medicine*. 2024. 16. 22 (1). 284. DOI: 10.1186/s12967-024-05058-1.
16. Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Sorogin S.A., Bereznyak N.V., Tevyashov A.V. The clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pacientorientirovannaya medicina i farmaciya*. 2023. (3). 59–66. in Russian.
17. Tret'yakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivcov A.V. Assessment of the risk of an adverse course of ulcerative colitis using the determination of polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019. (2). 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16. in Russian.
18. Ebrahimi Daryani N., Saghazadeh A., Moossavi S. et al. Interleukin-4 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Immunological investigations*. 2017. 46 (7). 714–729. DOI: 10.1080/08820139.2017.1360343.
19. Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. *SpringerPlus*. 2016. 5 (1). 1094.
20. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic predisposition to myocardial infarction in different age groups. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020. 54 (2). 224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
21. Zhilin I.V., Chashkova E.Yu., Zhilina A.A., Cyrempilova A.Ch. Polymorphism of ITGA4, ITGB7, TNFa, IL10 genes in patients with ulcerative colitis of the Buryat ethnic group. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2021. 49 (7). 469–476. DOI: [10.18786/2072-0505-2021-49-049](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-049). in Russian.
22. Etzioni A., Doerschuk C.M., Harlan J.M. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood*. 1999. 94 (10). 3281–8.
23. van Heel D.A., Carey A.H., Jewell D.P. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. *Genes and immunity*. 2001. 2 (8). 455–60. DOI: [10.1038/sj.gene.6363810](https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363810)

¹ Коростелев А.С., ² Потапов А.Ф., ² Иванова А.А., ² Худайназарова К.А., ¹ Булатов А.В.,
¹ Силина Н.Н., ¹ Захаров П.И., ¹ Ивлева Т.В.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

¹ ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины
им. М.Е. Николаева» Республика Саха (Якутия), г. Якутск, 677001, ул. Сергеляхское ш., 4,

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»
Республика Саха (Якутия), г. Якутск, 677001, ул. Белинского, 58

Цель исследования – сравнительный анализ частоты и выявление факторов развития острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с формированием и без формирования патологического зубца Q.

Материал и методы. Всего исследовано 134 пациента, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) ИМ с формированием патологического зубца Q ($n = 29$); 2 группа – больные ИБС ИМ без формирования зубца Q ($n = 105$). Критерии включения в исследование: впервые возникший ИМ, возраст старше 18 лет, повышение уровня сывороточного креатинина выше 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов и снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч, информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: терминальная хроническая почечная недостаточность, возраст младше 18 лет, хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 40%, ИМ в анамнезе, отказ от участия в исследовании.

Результаты исследования. Среди 134 пациентов с ИМ признаки ОПП выявлены у 40 (29,9%) пациентов. В 1-й группе среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составило $41,0 \pm 8,2$, во 2-й группе – $73,2 \pm 13,9$ мл/мин/1,73 м². Признаки ОПП в 1-й группе наблюдались у 20 (69,0%) больных, во 2-й группе – у 20 (19,0%) больных. Сравнительный анализ групп исследования показал, что у больных 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, был выше индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$), чаще наблюдалась сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) ($p < 0,001$), был характерен более низкий уровень гемоглобина ($p < 0,001$), а на догоспитальном этапе отмечалась артериальная гипотензия ($p = 0,034$). Кроме того, у больных 1-й группы чаще развивались осложнения – кровотечение в месте пункции артерии при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) ($p < 0,046$), отек легких ($p < 0,001$) и кардиогенный шок (КШ) ($p < 0,001$). Длительность пребывания больных 1-й группы в ОАРИТ составила $11,5 \pm 3,6$ койко-дней, 2-й группы – $9,6 \pm 3,9$ койко-дней ($p < 0,019$), умерло 8 (27,6%) пациентов и 1 (1,1%), соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Ранние признаки ОПП были выявлены среди 29,9% больных с ИМ, чаще встречалось это состояние в группе пациентов с ИМ, имевших сформированный патологический зубец Q (69%). Факторами, способствующими развитию ОПП, явились: высокий ИМТ ($p = 0,02$), повышение в крови уровней ЛПВП ($p < 0,006$) и общего холестерина ($p < 0,001$), снижение содержания в крови гемоглобина ($p = 0,001$), артериальная гипотензия ($p = 0,013$) и исходная ХБП ($p < 0,001$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, патологический зубец Q, острое повреждение почек, скорость клубочковой фильтрации.

¹ Korostelev A.S., ² Potapov A.P., ² Ivanova A.A., ² Hudaynazarova K.A., ¹ Bulatov A.V., ¹ Silina N.N.,
¹ Zakharov P.I., ¹ Ievleva T.V.

ACUTE KIDNEY INJURY OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Republican Hospital No.1 - National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev Republic of Sakha (Yakutia), 4 Sergelyakhskoe Highway, Yakutsk, Russia, 677001;

² North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov 58 Belinskogo Str., Yakutsk, Russia, 677001

Aim of research – the comparative analysis of the frequency and the identification of factors for the development of acute kidney injury (AKI) in patients with myocardial infarction (MI) with and without the formation of pathologic Q-tooth.

Material and methods. The total of 134 patients were studied and divided into 2 groups: Group 1 – patients with coronary heart disease (CHD) MI with pathologic Q tooth formation ($n = 29$); Group 2 – CHD MI patients without Q tooth formation ($n = 105$). Inclusion criteria are first-ever MI, age older than 18 years, increase in serum creatinine level above $26.5 \mu\text{mol/l}$ within 48 hours and decrease in diuresis less than 0.5 ml/kg/h , informed voluntary consent for participation in the study. Exclusion criteria are terminal chronic renal failure, age under 18 years, chronic heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) below 40%, MI anamnesis, refusal to participate in the study.

Results. Among 134 patients with MI, signs of AKI were detected in 40 (29,9%) patients. In group 1, the mean value of glomerular filtration rate (GFR) was $41,0 \pm 8,2$, in group 2 it was $73,2 \pm 13,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Signs of AKI in group 1 were observed in 20 (69,0%) patients, in group 2 in 20 (19,0%) patients. The comparative analysis of the study groups revealed that group 1 patients, compared to group 2 patients, had higher body mass index (BMI) ($p < 0,001$), more often concomitant chronic kidney disease (CKD) was observed ($p < 0,001$), lower hemoglobin level was typical ($p < 0,001$), and arterial hypotension was noted at prehospital stage ($p = 0,034$). In addition, group 1 patients were more likely to develop complications such as bleeding at the site of arterial puncture during percutaneous coronary intervention (PCI) ($p < 0,046$), pulmonary edema ($p < 0,001$) and cardiogenic shock (CS) ($p < 0,001$). The length of stay of group 1 patients in the Intensive Therapy and Resuscitation Department was $11,5 \pm 3,6$ bed days, group 2 was $9,6 \pm 3,9$ bed days ($p < 0,019$), and 8 (27,6%) patients and 1 (1,1%) died, respectively ($p < 0,001$).

Conclusion. Early signs of AKI were detected in 29,9% of patients with MI; this condition was more frequent in the group of patients with MI who had a formed pathologic Q wave (69%). High BMI ($p = 0,02$), increased blood levels of HDL ($p < 0,006$) and total cholesterol ($p < 0,001$), decreased blood hemoglobin ($p = 0,001$), arterial hypotension ($p = 0,013$) and initial CKD ($p < 0,001$) were the factors contributing to the development of AKI.

Keywords: myocardial infarction, pathologic Q wave, acute kidney injury, glomerular filtration rate.

При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в большинстве случаев развивается инфаркт миокарда (ИМ) с формированием или без формирования патологического зубца Q на ЭКГ [1]. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) чаще завершается мелкоочаговым ИМ без формирования зубца Q [2]. Клиническое течение ИМ может привести к различным тяжелым осложнениям, которые ухудшают прогноз болезни [3]. Наиболее частым осложнением у пациентов с ИМ является острое повреждение почек (ОПП) [4, 5]. По данным литературы, ОПП наблюдается у 50% и более пациентов с ИМ [6, 4, 7]. В основе ОПП на фоне ИМ лежит нарушение системной и почечной гемодинамики, снижение транспорта кислорода, введение рентгенконтрастных препаратов при коронарографии, а также другие факторы [8, 9]. ОПП, осложнившее течение ИМ, приводит к удлинению сроков лечения больных и повышению внутригоспитальной летальности [10].

Цель исследования – сравнительный анализ частоты и факторов развития ОПП у пациентов с ИМ с формированием и без формирования патологического зубца Q.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 134 пациентов (50 женщин и 84 мужчин), в возрасте от 27 до 91 лет (средний возраст $62,1 \pm 11,9$ лет). Всем больным было проведено чрескожное

коронарное вмешательство (ЧКВ) в условиях Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева» за период 2022–2023 гг. В послеоперационном периоде обследование и лечение больных проводилось в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (кардиологическое) и в отделении неотложной кардиологии.

Диагностика ОПП и оценка степени его тяжести проводились согласно клиническим рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [11]. Для оценки функционального состояния почек производили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [12, 13] на 1, 2, 3 сутки после диагностики ИМ. Сплошная выборка всех пациентов было разделена на две группы: 1 группа – больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) ИМ с формированием зубца Q ($n = 29$), 2 группа – больные с ИБС ИМ без формирования зубца Q ($n = 105$).

Все больные относились к III–IV категориям анестезиологического риска по классификации American Society of Anesthetists (ASA) [14]. Анестезиологическое обеспечение всех пациентов проводилось в соответствии с протоколом ведения больных с ИМ.

Всем пациентам проводились антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) при госпитализации, подсчет СКФ, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография в динамике, ЧКВ. Лабораторные исследования включали определение высокочувствительного тропонина I, коагулограммы, липидного профиля, кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов крови, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

Тип исследования – ретро- и проспективный, продольный обсервационный.

Критерии включения в исследование: впервые возникший ИМ, возраст старше 18 лет, повышение уровня сывороточного креатинина выше 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов и снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: терминальная хроническая почечная недостаточность, возраст младше 18 лет, хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 40%, ИМ в анамнезе, отказ от участия в исследовании.

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы SPSS, версия 23 и включала: определение на этапах исследования среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении ($M \pm SD$); медианы и интерквартильного размаха (Me , IQR Q1-Q3); регрессионный анализ для оценки предикторов снижения СКФ; двусторонний t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых групп; критерий χ^2 для сравнения дихотомических переменных. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди 134 больных, включенных в исследование, признаки ОПП были отмечены у 40 (29,9%) больных. Изменения со стороны выделительной и фильтрационной функций почек регистрировались у больных ещё до проведения ЧКВ и достигали максимума на 2-е сутки операции. Так, если в 1 группе, состоявшей из 29 человек, признаки ОПП наблюдались у 20 (69%) больных, то во 2 группе больных ОПП встречалось у 20 (19%).

Подробный сравнительный анализ данных клинических исследований и выполненных операций у больных в группах исследования представлен в таблице 1.

Показатели и динамика клинических исследований в группах исследования (M ± SD)

Показатель	Все пациенты (n = 134) M ± SD	Пациенты 1-й группы (n = 29) M ± SD	Пациенты 2-й группы (n = 105) M ± SD	Критерий χ^2	p
Возраст, год	62,1 ± 1,5	66,3 ± 10,3	60,9 ± 12,3	28,319	0,034*
ИМТ, кг/м ²	27,8 ± 4,5	29,5 ± 5,9	27,3 ± 4,25		0,02*
Осмолярность плазмы	282,3 ± 6,6	284,0 ± 7,6	282,0 ± 5,6		0,819
крови, мОсмол/л	1,08 ± 0,2	1,28 ± 0,23	1,1 ± 0,2		0,04*
ЛПВП, ммоль/л	2,5 ± 0,4	2,43 ± 0,36	2,5 ± 0,5		0,426
ЛПНП, ммоль/л	5,37 ± 1,3	6,71 ± 1,2	6,94 ± 1,26		0,031*
Общий холестерин,	1,42 ± 0,2	1,78 ± 0,2	1,71 ± 0,3		0,599
ммоль/л	123,1 ± 18,1	94,8 ± 14,2	104,3 ± 19,6		<0,001*
Триглицериды, ммоль/л	46 (34,3%)	22 (75,9%)	24 (22,9%)		<0,001*
Нв, г/л	41 (31%)	12 (42%)	17 (17%)		<0,001*
Диурез менее 0,5 мл/ кг/ч, n				8,502	
ХБП, n					
Количество стентов, Me(IQR)**	1(1;3)	1(1;2)	1(1;2)		0,695
Количество стентов, n (%)	134 (100%)	29 (23%)	105 (77%)		
1 стент	45 (35%)	30 (78%)	15 (22%)		
2 стента	11(5%)	9 (81,8%)	2 (19,1%)		
3 стента					
ФВЛЖ, %					
до операции	59,9 ± 6,1	53,6 ± 8,7	56,3 ± 7,5		0,262
после операции (2 сутки)	60,8 ± 6,1	53,4 ± 6,25	54,5 ± 6,6		0,332
Креатинин, мкмоль/л					
до ЧКВ	130,7 ± 25,3	276,3 ± 54,3	104,4 ± 21,7		<0,001*
2 сутки после операции	141 ± 28,9	255,7 ± 52,6	96,5 ± 20,5		<0,001*
3 сутки после операции	130,6 ± 22,7	245,4 ± 49,2	102,2 ± 21,4		0,013*
СКФ, мл/мин/1,73м ²					
в 1-е сутки	66,26 ± 14,3	41,0 ± 8,2	73,2 ± 13,9		<0,001*
на 2-е сутки	72,32 ± 15,2	44,3 ± 8,7	78 ± 14,6		
на 3-е сутки	73,4 ± 15,7	49,4 ± 9,1	79 ± 13,5		

Примечание: * – различия частоты фактора в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$), ** Me, IQR – медиана, интерквартильный размах Q1-Q3.

Сравнительный анализ групп исследования показал статистически значимые различия следующих показателей: возраста больного ($p < 0,034$), ИМТ ($p = 0,02$), уровня в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,31$), общего холестерина ($p < 0,031$), уровня гемоглобина ($p = 0,001$), креатинина крови ($p < 0,001$) и СКФ ($p < 0,001$). Заметим, что у больных 1 группы отмечалось исходное выраженное повышение креатинина крови, которое составило $276,3 \pm 54,3$ мкмоль/л, что выше данных больных 1 группы в 2,6 раза ($p < 0,001$). Соответственно, расчетный показатель СКФ, как объективный критерий выделительной функции почек, у больных 1 группы был снижен в 1,8 раза ($p < 0,001$). Представленные исходные значения креатинина и СКФ у больных с ИМ свидетельствуют о наличии у них хронической болезни почек (ХБП), которая чаще наблюдалась у больных 1 группы (отношение шансов (ОШ) 10,6; доверительный интервал (ДИ) = 4,04 – 27,83; $\chi^2 = 28,319$; ($p < 0,001$) (таблица 1).

Следует отметить, что больные с ХБП со сниженной функцией почек представляют собой особую группу риска ОПП. Так, было установлено, что у больных 1-й группы в первые сутки среднее значение СКФ составило $41,0 \pm 8,2$ мл/мин/1,73 м², что соответствует IIIб стадии ХБП.

Выявление факторов, влияющих на развитие ОПП, представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов ИМ с ОПП в группах исследования

Факторы риска ОПП	ОПП (n = 40)	1-я группа ОПП (n = 20)	2-я группа ОПП (n = 20)	Критерий χ^2	p
Возраст, год	61,8 ± 10,3	66,8 ± 11,8	61,8 ± 13,1		0,464
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 5,0	30,7 ± 6,4	29,6 ± 5,2		0,879
Осмолярность плазмы крови, мОсмол/л	284,0 ± 7,6	285,1 ± 6,3	284,21		0,819
ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,23	1,37 ± 0,21	1,16 ± 0,2		0,576
ЛПНП, ммоль/л	2,5 ± 0,32	2,56 ± 0,2	2,53 ± 0,3		0,933
Общий холестерин, ммоль/л	6,91 ± 1,1	5,92 ± 0,52	4,86 ± 0,6		0,114
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,12	1,64 ± 0,2		0,199
ФВЛЖ, %	51,3 ± 3,9	54,8 ± 4,9	55,3 ± 3,3		0,19
Нв, г/л	110,2 ± 14,2	99,1 ± 8,9	121,5 ± 13,3		0,01*
Количество больных со СрАД** < 60 мм рт. ст. до ЧКВ, абс. ч (%)	11(28%)	9(45%)	2(10%)	6,144	0,013*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – СрАД – среднее артериальное давление.

Среди представленных выше факторов у пациентов с ИМ, течение которого осложнилось ОПП, статистически чаще наблюдались низкий уровень гемоглобина крови ($p = 0,001$) и артериальная гипотензия до проведения ЧКВ (ср. АД < 60 мм рт. ст) (ОШ–7,36; ДИ–1,3–40,5; $\chi^2 = 6,144$, $p = 0,013$).

Анализ данных показал, что при ИМ с формированием патологического зубца Q (1-я группа) повышается риск развития ОПП (ОШ 9,4; ДИ 3,74–23,8; $\chi^2 = 24,7$, $p < 0,001$). При этом наряду с ОПП, у больных данной группы повышался риск кровотечений (ОШ = 0,9; 95% ДИ: 0,84–1,03; $\chi^2 = 0,043$, $p < 0,043$), отека легких (ОШ = 0,08; 95% ДИ: 0,025–0,3; $\chi^2 = 11,2$; $p < 0,001$) и (КШ) (ОШ = 0,016; 95% ДИ: 0,002–0,12; $\chi^2 = 33,7$, $p < 0,001$), (таблица 3).

Таблица 3.

Сравнение частоты осложнений в группах исследования (%)

Осложнения	Частота осложнений				р	χ2; ОШ; 95% ДИ
	1-я группа		2-я группа			
	абс. число	%	абс. число	%		
Аритмии	8	27,6	25	23,8	0,808	0,17; 0,8; [0,32-2,1]
Кровотечение	3	6,9	1	0	0,043*	4,0; 0,9; [0,84–1,03]
Инсульт	3	10,3	2	1,9	0,068	2,4; 0,1; [0,03–1,06]
Повторный ИМ	2	6,9	4	4,5	0,61	0,5; 0,5; [0,09–3,07]
Пневмония	5	17,2	7	6,7	0,133	2,3; 0,3; [0,1–1,75]
Отек легких	9	31	4	13	0,001*	11,2; 0,08; [0,05–0,3]
КШ	11	37,9	1	1	0,001*	33,7; 0,01; [0,02–0,12]
ОПП	20	69	20	19	0,001*	24,7; 0,1; [0,04–0,26]

Примечание: * – различия частоты фактора в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$)

Представленные в нашем исследовании осложнения ИМ не противоречат данным других исследований. Известно, что у пациентов с крупноочаговым ИМ часто встречаются нарушения ритма сердца [15], кровотечения в области катетеризации артерий при проведении ЧКВ на фоне догоспитальной тромболитической терапии [16], инсульты [17, 18], отек легких [19, 20] и КШ [21].

Различие клинического течения заболевания в группах исследования отразилось на результатах их лечения. Так, сроки пребывания больных 1 группы в ОАРИТ составили $11,5 \pm 3,6$ койко-дней, 2 группы – $9,6 \pm 3,9$ койко-дней ($p < 0,019$). Длительность проведения ИВЛ в 1 группе больных составила 68 [26–300] часов, против 68,5 [46–229] часов во 2 группе ($p = 0,864$). Летальность больных 1 группы составила

27,6%, пациентов 2 группы – 1,1% ($p < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 4.

Результаты лечения больных в группах исследования, Ме, М±SD

Показатель	Все пациенты (n=133)	1 группа (n = 29)	2 группа (n=105)	p
Длительность ИВЛ в ОА-РИТ, часы, Ме [IQR]**	68 [26-300]	68 [26-300]	68,5 [46-229]	0,864
Сроки лечения, койко-день, М±SD				
в ОАРИТ	10,1±1,7	11,5±3,6	9,6±3,9	0,019*
в стационаре	13,2±3,1	16,3±3,2	13,4±2,3	0,015*
Летальность, абс. (%)	9(6,7%)	8(27,6%)	1(1,1%)	<0,001*

Примечание: * – различия частоты фактора в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$), ** Ме [IQR] – медиана, интерквартильный размах [Q1–Q3].

Причиной высокой летальности у больных 1 группы стали тяжелые осложнения, усугубившие течение ИМ (отек легких, КШ, ОПП), которые привели к развитию тяжелой полиорганной недостаточности.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что ОПП является одним из частых осложнений, наблюдающихся у больных ИМ. Частота развития ОПП существенно выше при ИМ с формированием патологического зубца Q. Поэтому оценка исходного состояния функции почек, а также целенаправленная и своевременная профилактика ОПП должны быть обязательными на всех этапах лечения больных. Для определения непосредственной роли ОПП в течении и исходе ИМ требуется проведение дальнейших исследований. Следует детально изучить влияние на развитие ОПП коморбидного фона больных, тяжести исходной ХБП, а также рентгеноконтрастных препаратов, используемых при ЧКВ.

Выводы. В проведенном нами исследовании у больных ИМ ранние признаки ОПП выявлены в 29,9% случаев и были наиболее выражены на 2-е сутки после проведенного ЧКВ. ОПП наблюдали у 69% больных ИМ с формированием патологического зубца Q, против 19% больных ИМ без формирования зубца Q. В исследовании было установлено, что при развитии ИМ с формированием патологического зубца Q выше риск ОПП в 9,4 раза (ДИ 3,74–23,8; $\chi^2 = 24,7$, $p < 0,001$). Факторами, способствующими развитию ОПП, являлись высокий ИМТ ($p = 0,02$), повышение в крови уровней ЛПВП ($p < 0,006$) и общего холестерина ($p < 0,001$), снижение содержания в крови гемоглобина ($p = 0,001$), артериальная гипотензия ($p = 0,013$), а также исходная ХБП ($p < 0,001$).

Сведения о финансировании исследования и конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о вкладе каждого автора.

Коростелев А.С. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Потапов А.Ф. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Булатов А.В. – 5% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Худайназарова К.А. – 10% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме

исследования).

Силина Н.Н. – 5% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Захаров П.И. – 5% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Иевлева Т.В. – 5% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Соответствие научной специальности. Статья соответствует специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014. 2. 58.
2. Sochman J. The electrocardiogram in acute myocardial infarction with reperfusion: current concepts regarding Q waves and their dynamics. Vnitr. Lek. 2006. 52 (12). 1181–4.
3. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J. 2005. 149 (1). 67–73. DOI: [10.1016/j.ahj.2004.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.003).
4. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. 2012. Нефрология. 16 (1). 1–5. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-40-44>.
5. Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Захаров П.И., Булатов А.В. Острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим метаболическим синдромом при шунтирующих операциях. Забайкальский медицинский вестник. 2019. 3. 29–35. DOI: 10.52485/199861732019329.
6. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. Crit. Care Med. 2010. 38. 438–444. DOI: [10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b).
7. Wang C., Pei Y., Yun M. H. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. Chinese Medical Journal. 2019. 132 (14). 1660–1665. DOI: [10.1097/CM9.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000293).
8. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 3 (1). 261–262. DOI: [10.2215/CJN.04951107](https://doi.org/10.2215/CJN.04951107).
9. Кочергина А.М., Кашталап В.В., Кочергин Н.А. Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов различного возраста. «Кардиология в Беларуси». 2015. 38 (1). 12–33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5278>.
10. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. Am. Heart J. 2005. 150. 330–337. DOI: [10.1016/j.ahj.2004.09.055](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.055).
11. Brad H. R., Sharon G., Jonathan B., Frank B. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021. 100 (4). 753–779. DOI: [10.1016/j.kint.2021.05.015](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015).
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. (Suppl). 2012. 2 (1). 138. DOI: [10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007).
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney Int. (Suppl). 2013 (3). 1–150. DOI: [10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007).
14. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941. 2. 281–4.

15. Syun H.W., Lin C. L. Comparison of incidence of acute kidney injury, chronic kidney disease and end-stage renal disease between atrial fibrillation and atrial flutter: real-world evidences from a propensity score-matched national cohort analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2019. 14 (7). 1113–1118. DOI: [10.1007/s11739-019-02089-1](https://doi.org/10.1007/s11739-019-02089-1).
16. Zarka F., Tayler-Gomez A., Ducruet T., Duca A. Risk of incident bleeding after acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J. Crit. Care.* 2020. 59. 23–31. DOI: [10.1016/j.jcrc.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.003).
17. Syed F., Takeuchi T., Neyra J.A., Ramírez-Guerrero G., Rosner M. H. Acute kidney injury in neurocritical care. *Crit. Care.* 2023. 3 (27). 341–348. DOI: [10.1186/s13054-023-04632-1](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04632-1).
18. Paolisso P., Bergamaschi L., Gragnano F., Gallinoro E. Outcomes in diabetic patients treated with SGLT2-Inhibitors with acute myocardial infarction undergoing PCI: The SGLT2-I AMI PROTECT Registry. *Pharmacol. Res.* 2023. 187–192. DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106597](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106597).
19. Chuang C. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol.* 2016. 187. 84–93. DOI: [10.1159/000442368](https://doi.org/10.1159/000442368).
20. Chen X., Guo J., Mahmoud S., Vanga G. Regulatory roles of SP-A and exosomes in pneumonia-induced acute lung and kidney injuries. *Front Immunol.* 2023. 15. 14. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1188023](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188023).
21. Ghionzoli N., Sciacaluga C., Mandoli G. E., Vergaro G. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. *Heart Fail Rev.* 2021. 26 (3). 487–496. DOI: [10.1007/s10741-020-10034-0](https://doi.org/10.1007/s10741-020-10034-0).

References:

1. Ruda M.Y., Averkov O.V., Golitsyn S.P., Gracianskij N.A. Diagnostics and treatments of patients myocardial infarction with elevation segment ST in electrocardiogram. *Vestnik of cardiology.* 2014. 2. 58. in Russian.
2. Sochman J. The electrocardiogram in acute myocardial infarction with reperfusion: current concepts regarding Q waves and their dynamics. *Vnitr. Lek.* 2006. 52 (12). 1181–4.
3. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005. 149 (1). 67–73. DOI: [10.1016/j.ahj.2004.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.003).
4. Menzorov M.V., SHutov A.M., Serov V.A., Mihajlova E.V. Acute kidney injury of patients myocardial infarction with elevation segment ST. *Nephrology.* 16 (1). 1–5. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-40-44>. in Russian.
5. Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A., Zakharov P.I., Bulatov A.V. Acute kidney injury in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2019. 3. 29–35. DOI: [10.52485/199861732019329](https://doi.org/10.52485/199861732019329). in Russian.
6. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit. Care Med.* 2010. 38. 438–444. DOI: [10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b).
7. Wang C., Pei Y., Yun M. H. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chinese Medical Journal.* 2019. 132 (14). 1660–1665. DOI: [10.1097/CM9.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000293).
8. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 3 (1). 261–262. DOI: [10.2215/CJN.04951107](https://doi.org/10.2215/CJN.04951107).
9. Kochergina A.M., Kashtalap V.V., Kochergin N.A. Hospital results and complications of percutaneous coronary interventions for myocardial infarction with ST segment elevation in patients of different ages. *Cardiology in Belorussia.* 2015. 38 (1). 12–33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5278>. in Russian.
10. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005. 150. 330–337. DOI: [10.1016/j.ahj.2004.09.055](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.055).
11. Brad H. R., Sharon G., Jonathan B., Frank B. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100 (4). 753–779. DOI: [10.1016/j.kint.2021.05.015](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015).
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl.)* 2012. 2 (1). 138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>.

[10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007).

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney Int. (Suppl.). 2013 (3). 1–150. [DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007).
14. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941. 2. 281–4.
15. Syun H.W., Lin C. L. Comparison of incidence of acute kidney injury, chronic kidney disease and end-stage renal disease between atrial fibrillation and atrial flutter: real-world evidences from a propensity score-matched national cohort analysis. Intern. Emerg. Med. 2019. 14 (7). 1113–1118. [DOI: 10.1007/s11739-019-02089-1](https://doi.org/10.1007/s11739-019-02089-1).
16. Zarka F., Tayler-Gomez A., Ducruet T., Duca A. Risk of incident bleeding after acute kidney injury: A retrospective cohort study. J. Crit. Care. 2020. 59. 23–31. [DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.003).
17. Syed F., Takeuchi T., Neyra J.A., Ramírez-Guerrero G., Rosner M. H. Acute kidney injury in neurocritical care. Crit. Care. 2023. 3 (27). 341–348. [DOI: 10.1186/s13054-023-04632-1](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04632-1).
18. Paolisso P., Bergamaschi L., Gragnano F., Gallinoro E. Outcomes in diabetic patients treated with SGLT2-Inhibitors with acute myocardial infarction undergoing PCI: The SGLT2-I AMI PROTECT Registry. Pharmacol. Res. 2023. 187–192. [DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106597](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106597).
19. Chuang C. Fluid Management in Acute Kidney Injury. Contrib. Nephrol. 2016. 187. 84–93. [DOI: 10.1159/000442368](https://doi.org/10.1159/000442368).
20. Chen X., Guo J., Mahmoud S., Vanga G. Regulatory roles of SP-A and exosomes in pneumonia-induced acute lung and kidney injuries. Front Immunol. 2023. 15. 14. [DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188023](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188023).
21. Ghionzoli N., Sciacaluga C., Mandoli G. E., Vergaro G. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. Heart Fail Rev. 2021. 26 (3). 487–496. [DOI: 10.1007/s10741-020-10034-0](https://doi.org/10.1007/s10741-020-10034-0)

¹ Куцый М.Б., ¹ Альтшулер Н.Э., ¹ Паринов О.В., ² Попугаев К.А.
**СОЧЕТАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИЙ, ВЫЗВАННОЕ
 КРИТИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ УПРАВЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРОЙ
 ТЕЛА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Цель исследования: изучить влияние терапии надпочечниковой и тиреоидной дисфункций на течение и исходы критического состояния (КС) при управлении температурой тела.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое когортное исследование был включен 51 пациент, нуждающийся в проведении управления температурой тела (УТТ).

Результаты. В группу I (с надпочечниковой и тиреоидной дисфункциями) вошло 39 (76,5%) пациентов на УТТ, в группу II (без надпочечниковой и тиреоидной дисфункций) вошло 12 (23,5%) пациентов без эндокринопатий. У пациентов при УТТ надпочечниковая дисфункция развивалась на сутки (С) 0 и проявлялась только клинически в виде сосудистой недостаточности. При оценке клинко-лабораторных данных у пациентов при проведении УТТ тиреоидную дисфункцию диагностировали на С1, С2 и С3. Проявление надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов при УТТ обусловлено, прежде всего, повреждением центральной нервной системы, а не сепсисом. Лечение надпочечниковой и тиреоидной дисфункций проводилось гидрокортизоном и левотироксином.

Заключение. Формирование сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при УТТ приводит к развитию полиорганной дисфункции, не связанной с развитием септических осложнений. Своевременная диагностика и адекватная коррекция надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов, находящихся в КС и нуждающихся в проведении УТТ, позволяет достоверно снизить летальность.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, левотироксин, управление температурой тела, надпочечниковая дисфункция, тиреоидная дисфункция

¹ Kutcyi M.B ¹ Altshuler N.E., ¹ Parinov O.V., ² Popugaev K.A.
**COMBINED CRITICAL ILLNESS-RELATED CORTICOSTEROID AND THYROID
 INSUFFICIENCY DURING TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT:
 A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

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

² National Medical Research Center of Pediatrics, building 1, 2, Lomonosov prospect, Moscow, Russia, 119991

Objective. To study the effect of therapy for adrenal and thyroid dysfunction on the course and outcomes of critical care.

Materials and methods. 51 patients requiring targeted temperature management (TTM) were included in a single-center prospective cohort study.

Results. Group I (with adrenal and thyroid dysfunction) included 39 (76,5%) patients on TTM, group II (without adrenal and thyroid dysfunction) included 12 (23,5%) patients without endocrinopathies. In patients on TTM, adrenal dysfunction developed on day (D) 0 and manifested only clinically in the form of vascular insufficiency. When evaluating clinical and laboratory data in patients at TTM, thyroid dysfunction was diagnosed at D1, D2, and D3. The manifestation of adrenal and thyroid dysfunction in patients at is primarily

due to central nervous system injury rather than sepsis. Treatment of adrenal and thyroid dysfunction was performed with hydrocortisone and levothyroxine.

Conclusion. *Formation of combination of adrenal and thyroid dysfunction at TTM leads to the development of multiple organ dysfunction not associated with the development of septic complications. Timely diagnosis and adequate correction of adrenal and thyroid dysfunction in patients undergoing critical illness and requiring TTM allows to reliably reduce mortality.*

Keywords: *critical illness, hydrocortisone, levothyroxine, Targeted Temperature Management, adrenal dysfunction, thyroid dysfunction*

Последние десятилетия синдром эутиреоидной патологии при критических состояниях (КС) рассматривался как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень и не требующий заместительной терапии [1]. В основе отрицания применения тиреоидных гормонов в интенсивной терапии лежало давнее убеждение, что тиреоидные гормоны могут усугубить ишемию миокарда за счет увеличения скорости метаболизма.

На сегодняшний день не существует единого мнения о необходимости проведения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия пациентам в подострой и хронической фазах КС. Сомнения в назначении заместительной терапии основаны на отсутствии доказательной базы в отношении наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции; ограниченном числе рандомизированных контролируемых исследований и небольшой выборке пациентов. Кроме того, несогласованность в длительности, дозировке и различные комбинации гормональных препаратов (левотироксина натрия, трийодтиронина и их сочетание или тиреотропин-рилизинг гормона совместно с соматотропным гормоном) также усложняют построение концепции заместительной гормональной терапии тиреоидной дисфункции при КС. Некоторые исследователи считают нецелесообразным проведение заместительной терапии из-за негативного влияния терапии на белковый и жировой обмен, увеличения потребности миокарда в кислороде, вазоспазма коронарных артерий и, как следствие, увеличения смертности [1]. Однако за последние годы знаковые экспериментальные исследования опровергли существующее негативное мнение о терапии тиреоидными гормонами, показав, что эффекты тиреоидных гормонов различны в физиологических и патофизиологических условиях [2, 3].

Применяемое управление температурой тела (УТТ) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии с целью нейропротекции и коррекции внутричерепного давления дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях (КС) [4]. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма, с последующей терапевтической нормо/гипотермией даёт толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека [5]. На сегодняшний день работ на тему диагностики и лечения сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов при проведении УТТ не найдено.

В проведенных ранее исследованиях эндокринные нарушения в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники или гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа рассматриваются изолированно вне понятий надпочечниковой/тиреоидной дисфункции; не рассматривается сочетание диагностика / лечение надпочечниковой и тиреоидной дисфункций, вызванных критическим состоянием (НД, ТД) [6–11]. Проведенный анализ литературных данных, с одной стороны, подчеркнул высокую актуальность проблемы НД и ТД. С другой стороны, методы диагностики надпочечниковой дисфункции (НД) и тиреоидной дисфункцией (ТД) при КС должны отличаться от диагностических подходов в классической эндокринологии. Ярким доказательством этой концепции является ставший уже общепринятым подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке [12]. Сам по себе диагноз септический шок является показанием для назначения гидрокортизона с заместительной целью с отсутствием необходимости проведения каких-либо подтверждающих НД диагностических эндокринологических лабораторных тестов. Одной из задач представленного исследования является уточнение показаний для начала терапии гидрокортизоном и левотироксином у пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ. Решение этой задачи делает представленную работу чрезвычайно актуальной для современной реаниматологии.

Цель исследования – изучить влияние терапии надпочечниковой и тиреоидной дисфункции на течение и исходы критического состояния при управлении температурой тела.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) определить частоту развития надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов критического состояния при управлении температурой тела; 2) определить влияние заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином на течение критического состояния у пациентов, требующих применения управления температурой тела.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России применялся внутренний "Протокол помощи при острой неотложной неврологической и нейрохирургической патологии". Из 59 пациентов управляемую гипотермию (УГ) использовали у 43 больных для церебропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении мозга после остановки кровообращения ($n = 3$ (7%)) и для коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ), не корригируемой менее агрессивными методами интенсивной терапии, при нарушении венозного оттока после удаления менингиомы, закрытии дуральной артериовенозной фистулы и иссечении сосудистой мальформации ($n = 8$ (18,7%)), при тяжелой черепно-мозговой травме ($n = 4$ (9,3%)), злокачественном ишемическом инсульте ($n = 17$ (39,5%)), вазоспазме и вторичной ишемии после аневризматического субарахноидального кровоизлияния ($n = 3$ (7%)), геморрагическом инсульте ($n = 6$ (13,9%)), геморрагическом пропитывании очага ишемии при ишемическом инсульте ($n = 2$ (4,6%)). Управляемую нормотермию (УН) проводили у нейрореанимационных пациентов при лихорадке, не корригируемой фармакологическими методами, при ЧМТ, $n = 3$ (18,7%), ишемическом инсульте, $n = 2$ (12,5%), аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии, $n = 4$ (25%), геморрагическом инсульте, $n = 7$ (43,8%). Под управляемой нормотермией (УН) понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 36,5–37 °С. Под управляемой гипотермией (УГ) понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 35–35,5 °С. Менее низкие температурные режимы в представленном исследовании не использовали. УН и УГ объединяли понятием "управление температурой тела" (УТТ). В проспективное одноцентровое когортное исследование был включен 51 пациент из 59, нуждающихся в проведении УТТ. Все пациенты получали весь комплекс необходимой интенсивной терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями [13, 14]. Показаниями для седации были: внутричерепная гипертензия, десинхронизация с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ), психомоторное возбуждение, мышечная дрожь на фоне использования УТТ. Всем пациентам выполнялась эхокардиограмма. Из 51 пациента у 39 (76,5%) пациентов на УТТ было диагностировано сочетание НД и ТД – группа I (НД+, ТД+); в группу II (НД-, ТД-) вошло 12 (23,5%) пациентов без эндокринопатий. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерий включения в группу – пациенты старше 18 лет при проведении УТТ. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний надпочечников, щитовидной железы. Наблюдение за пациентами при проведении УТТ осуществлялось в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. УН использовали при необходимости коррекции лихорадки, для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии, УГ – для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии [4]. УТТ проводили методом наружного охлаждения в режиме автоматического управления системой BLANKETROL II (CSZ, USA). Мониторинг центральной температуры тела осуществлялся путем установки зонда серии 400 в пищевод. Целевая центральная температура составляла: при УГ – 35 °С, при УН – 36 °С. Длительность УТТ составила от 48 часов до 7 суток в зависимости от того, какое состояние было показанием для УТТ. Осуществлялся тщательный контроль за состоянием пациента, направленный на раннее выявление мышечной дрожи. При ее возникновении начинали ступенчатый протокол коррекции мышечной дрожи [4].

Определение уровня кортизола, адренокортикотропного (АКТГ) в плазме крови, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3) в плазме крови, выполнялись в день поступления (до начала индукции УТТ), на первые сутки (фаза поддержания),

далее – каждые двое суток, на 7 сутки начиналась фаза согревания и в последние сутки наблюдения – прекращение УТТ. Референсные значения: ТТГ (0,4–4,0 мЕД/л), св. Т3 (3,1–6,8 пмоль/л) и св. Т4 (12–22 пмоль/л), АКТГ (4,7–48,8 пг/мл) и общего кортизола (171–536 нмоль/л).

При выявлении НД, которая выражалась сосудистой недостаточностью и потребностью в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин [12], дополнительно к лечению норадреналином в группе I (НД+, ТД+) была назначена внутривенная заместительная гормональная терапия гидрокортизоном с целью поддержания систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше или среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки составляла 300 мг (100 мг внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки, болюсно), вторые и последующие сутки – по 200 мг 4 раза в сутки (6.00 – 12.00 – 18.00 – 24.00) [12]. Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно, осуществлялось по 25–50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона.

ТД диагностировали при сочетании трех и более критериев: брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 ударов в минуту, не связанная с нарушением сердечного ритма и проводимости или приемом медикаментов, уменьшающих ЧСС; гастростаз; кишечная дисфункция; нижняя граница референсного значения или низкий уровень ТТГ, низкий уровень св. Т3 и св. Т4 [15].

Всем пациентам при проведении УТТ производили установку назогастрального зонда. Под гастростазом понимали сброс содержимого желудка в объеме более 500 мл за 6 часов при сохраненной моторике кишечника. Препаратом выбора при гастростазе был эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в/в; также назначали блокатор дофаминовых рецепторов – метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, в/в. Кормление производили через установленный за связку Трейца назогастральный зонд. При развитии пареза кишечника прекращали энтеральное кормление и начинали парентеральное. Назогастральный зонд открывали каждые 6 часов, оценивая объем содержимого желудка, после чего желудок промывали, вводили по зонду вазелиновое масло в объеме 50–100 мл и после этого начинали введение в зонд кристаллоидного раствора со скоростью 50–100 мл/час. Эти действия повторяли каждые 6 часов. Вместе с этим пациентам вводили неостигмина метилсульфат (1,5 мг 3 раза в сутки) каждые 6 часов, эритромицин (600 мг/сут.), метоклопрамид (40 мг/сут.).

Заместительная терапия левотироксином проводилась следующим образом: стартовая доза левотироксина 3 мкг/кг в первые сутки, на вторые сутки 1,6–2,2 мкг/кг в сутки [16]. Обязательным условием для назначения левотироксина было отсутствие у пациента НД [17]. Назначение исходно левотироксина в дозе 3 мкг/кг было основано на высокой вероятности нарушения всасывания левотироксина: применение ингибиторов протонной помпы, гастростаз, отек кишечной стенки. Аналогичный подход в дозе левотироксина при развитии полиорганной дисфункции рассматривался в работе А.Л. Винагре [16].

При одновременном выявлении ТД и НД первым этапом назначали гидрокортизон и затем, на вторые сутки, левотироксин. Ежедневно проводили оценку температуры тела, ЧСС, усвоение энтерального питания, раз в двое суток – определение уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3. Во время начала питания производился контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии свыше 10,0 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. При развитии лихорадки (выше 38,3 °С) дозу левотироксина снижали на 50% от исходной дозы. При достижении коррекции ТД дозу левотироксина снижали по 25–50 мкг в сутки каждые двое суток. Период наблюдения пациентов начинался с момента проведения УТТ и велся до его завершения.

Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен согласно медицинской документации. Исследование уровней гормонов в плазме крови проводилось в день перед началом УТТ, далее на первые, третьи, пятые сутки (С1, С3, С5) и в день прекращения УТТ. Гормональные исследования включали в себя оценку систем «гипофиз–щитовидная железа» (ТТГ, св. Т3, и св. Т4) и «гипофиз–надпочечники» (общий кортизол, АКТГ). Время забора крови на ТТГ, св. Т4, св. Т3, АКТГ и общий кортизол до момента начала УТТ зависело от времени начала УТТ. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась с 6.0 до 8.00 из центрального венозного

катетера. Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), можно получить по запросу у корреспондента. Учитывая то, что часть пациентов получала гидрокортизон, было проанализировано влияние гидрокортизона на уровни АКТГ и кортизола в плазме крови. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие влияния экзогенного гидрокортизона на уровень АКТГ и эндогенного кортизола в плазме крови. Введение экзогенного гидрокортизона не влияло на уровень эндогенного кортизола и АКТГ у пациентов в критическом состоянии ($p > 0,1$).

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, 25% – первая квартиль и 75% – третья квартиль). Для проверки нормальности выборки использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении исследуемого показателя был использован параметрический критерий. Учитывая, что большинство показателей не подчинялось нормальному распределению, мы воспользовались непараметрическими критериями. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 . Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). Проводился однофакторный дисперсионный анализ или точный тест Фишера. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $< 0,05$.

Результаты. У пациентов при УТТ НД развивалась на C0, C1, C2 и проявлялась только клинически в виде сосудистой недостаточности. Проявление НД у пациентов при УТТ обусловлено, прежде всего, повреждением ЦНС, а не сепсисом. Несмотря на развитие прогнозируемых осложнений, а именно органной дисфункции, сепсиса, септического шока в группе I (СН+, НД+), на фоне проводимой терапии гидрокортизоном удалось достичь стабилизации состояния и снизить летальность по сравнению с группой II (СН-, НД-). При оценке клинико-лабораторных данных (подробно рассмотрены в разделе «Материалы и методы») у подавляющего большинства пациентов при проведении УТТ диагностировали ТД и начинали терапию левотироксином на C1, C2 и C3. Тактики снижения дозы гидрокортизона и левотироксина подробно изложены в «Материалах и методах».

В таблице 1 приведены только те критерии, которые статистически значимо ($p < 0,05$) отличались в группах или заслуживали отдельного внимания и тщательной интерпретации.

Таблица 1.

Сравнение групп I (НД+, ТД+) и II (НД-, ТД-) по демографическим показателям, спектру коморбидности и тяжести состояния.

Параметры, Me (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	P
Возраст, лет	54 (38–63)	52 (35–67)	0,3
Пол, мужчины/женщины, n (%)	20/19	10-Feb	0,03
SOFA	8 (6,5–11)	7 (6–8)	0,01
<i>Сопутствующая патология</i>			0,01
Гипертоническая болезнь	20 (51,3%)	9 (75%)	–
Аортокоронарное шунтирование	1 (2,6%)	0	–
Гепатит С	2 (5,1%)	0	0,01
Сахарный диабет 2 типа	4 (10,2%)	3 (25%)	0,02
Болезнь Паркинсона	2 (5,1%)	1 (2,6%)	

<i>Показания к нормотермии, n = 14</i>			
ЧМТ	0	2 (5,1%)	
Ишемический инсульт	0	1 (2,6%)	
Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние	3 (7,7%)	1 (2,6%)	
Геморрагический инсульт	5 (12,8%)	2 (2,6%)	0,02 0,01
Параметры, Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	Р
<i>Показания к гипотермии, n = 37</i>			
Ишемический инсульт	7 (17,9%)	4 (33,3%)	0,01
Геморрагический инсульт	6 (15,4%)		
Гипоксически-ишемические повреждения мозга после остановки кровообращения	1 (2,6%)	2 (16,7%)	0,001
ЧМТ	4 (10,3%)	0	—
Венозный инсульт	8 (20,5%)	0	—
Вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния	3 (7,7%)	0	—
Геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте	2 (5,1%)	0	—
<i>Управляемая нормотермия, n (%)</i>	8 (20,5%)	4 (33,3%)	0,01
<i>Управляемая гипотермия, n (%)</i>	31 (79,5%)	8 (66,7%)	0,01
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	16 (41%)	2 (16,7%)	0,04
Сутки от момента заболевания до начала УТТ	2 (1-3)	1	0,001

Перед началом УТТ пациенты группы I (НД+, ТД+) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) по сравнению с пациентами группы II, что, очевидно, свидетельствует о том, что такое сочетание эндокринопатий существенно утяжеляет состояние пациентов. Количество дней от момента заболевания до инициации УТТ было статистически значимо выше в группе I (НД+, ТД+) по сравнению с группой II. Это обусловлено переводом пациентов в группу I (НД+, ТД+) из клиник первичной госпитализации. В группе II пациенты исходно были госпитализированы в наш центр. В группе I (НД+, ТД+) преобладали патология и состояния, требующие применения УГ, а не УН (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнение групп I (НД+, ТД+) и II (НД-, ТД-) по лабораторным данным в динамике

Параметры (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	Р
<i>Исследовательская точка 1 (непосредственно перед началом УТТ (C0))</i>			
Натрий, ммоль/л	150 (145-158)	140 (137-143)	0,03
Хлор, ммоль/л	115 (108-122)	104 (100-114)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,33 (0,16-0,60)	0,11 (0,05-0,14)	0,02
АЛТ, ммоль/л	41 (19-71)	14 (11-28)	0,03
ТТГ, (мЕД/л)	0,48 (0,2 - 1)	0,19 (0,05 - 2,1)	0,3
св. Т4, пмоль/л	16,7 (14,1 - 18,5)	14,6 (10-16,2)	0,1
св. Т3, пмоль/л	3,1 (2,5-4,1)	4,3 (3,2-6,0)	0,02
АКТГ, пг/мл	8,2 (4,1-12)	11 (3,9-18,4)	0,2
Общий кортизол, нмоль/л	451 (248-720)	757 (451-930)	0,04
<i>Исследовательская точка 2 (первые сутки (C1) УТТ)</i>			
Натрий, ммоль/л	153 (144-161)	139 (138-146)	0,02
Хлор, ммоль/л	112 (101-120)	108 (100-112)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,36 (0,22-0,61)	0,14 (0,09-0,15)	0,001
АЛТ, ммоль/л	60 (41-118)	18 (15-45)	0,02
ТТГ, (мЕД/л)	0,4 (0,12 - 0,93)	0,35 (0,19 - 2,3)	0,8
св. Т4, пмоль/л	15,7 (11,4 - 18,0)	14,2 (11,8 - 18)	0,3
св. Т3, пмоль/л	3,3 (2,6-3,4)	3,3 (3,1-5,9)	0,3
АКТГ, пг/мл	6,4 (3,2-11)	3,7 (2,3-14,2)	0,7

Общий кортизол, нмоль/л	421 (201-654)	523 (501-721)	0,2
<i>Исследовательская точка 3 (С2 УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,2 (0,11-0,20)	0,05 (0,03-0,09)	0,01
АЛТ, ммоль/л	29 (16-80)	17 (11-20)	0,02
Параметры (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	p
<i>Исследовательская точка 4 (С3 УТТ)</i>			
АЛТ, ммоль/л	188 (70-348)	18 (15-29)	0,001
АСТ, ммоль/л	105 (59-187)	21 (11-35)	0,001
<i>Исследовательская точка 5 (С5 УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,13 (0,06-0,25)	0,05	0,01
ТТГ, мЕд/л,	0,31 (0,11 - 1,09)	0,32 (0,19 - 3,1)	0,5
св. Т4, пмоль/л	15 (12,2 - 18,4)	13,9 (13,1- 18,9)	0,6
св. Т3, пмоль/л	3,1 (3,1 - 4,4)	3,9 (2,7)	0,05
АКТГ, пг/мл	8,2 (6-15)	10,1 (6-29,1)	0,7
Общий кортизол, нмоль/л	367 (201-723)	403 (189-678)	0,6
<i>Исследовательская точка 6 (последние сутки проведения УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,12 (0,02-0,27)	0,03 (0,01-0,09)	0,04
С-реактивный белок, мг/л	122 (72-201)	73 (28-91)	0,02
ТТГ, мЕд/л	0,3 (0,05-0,61)	1 (0,73-1,57)	0,03
св. Т4, пмоль/л	15,6 (11,5 - 16,8)	14 (13 - 15,5)	0,5
св. Т3, пмоль/л	3,8 (3,1 - 4,7)	4,1 (2,9)	0,06
АКТГ, пг/мл	11,2	5,9 (5,4-13,5)	0,14
Общий кортизол, нмоль/л	474 (310-591)	701 (501-1112)	0,03

В группе I (НД+, ТД+) уровень натрия и хлора был достоверно выше непосредственно перед началом УТТ и в первые сутки УТТ. Печеночная дисфункция в группе I (НД+, ТД+) достоверно отличалась непосредственно перед началом УТТ, на С1 и С3. Также непосредственно перед началом (С0) УТТ, С1, С2, С5, и в последние сутки проведения УТТ потребность в норадреналине в группе I (НД+, ТД+) была достоверно выше по сравнению с группой II (НД-, ТД-). В группе I (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень С-реактивного белка. Гипернатриемия в группе I (НД+, ТД+) была обусловлена применением гипертонического раствора натрия хлорида с целью коррекции внутричерепной гипертензии. В группе I (НД+, ТД+) уровень св. Т3 в плазме крови достоверно отличался от группы II (НД-, ТД-) непосредственно перед началом (С0) УТТ и в первые сутки (С1) УТТ, при этом значения уровня св. Т3 были в рамках референсных значений. Уровень ТТГ в последние сутки проведения УТТ был ниже референсных значений в группе I (НД+, ТД+) и достоверно отличался от группы II (НД-, ТД-).

При оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уровень плазменного кортизола в группе II (НД-, ТД-) был выше референсных значений и достоверно отличался от группы I (НД+, ТД+) непосредственно перед началом УТТ и в последние сутки проведения УТТ (табл. 3).

Таблица 3.

Частота осложнений и сроки их развития в группе I (НД+, ТД+) и в группе II (НД-, ТД-) в период проведения УТТ

Типы осложнений Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	p
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	6 (15,4 %)	3 (25%)	0,03
Сроки развития, сутки	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (10,3%)	0	-
Сроки развития, сутки	0	1	
Эпилептический статус, n (%)	2 (5,1%)	1(8,3%)	0,01
Сроки развития, сутки	0	0	

Несахарный диабет, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	3 (7,7%) 2 (3)	0 –	–
ТЭЛА, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	1 (2,6%) 1	1 (8,3%) 3	0,01
Типы осложнений Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	p
Брадикардия, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	39 (100%) 1-2	0 –	– –
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	2 (5,1%) 2	0 –	–
Пневмония, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	17 (43,6%) 4 (3-6)	4 (33,3%) 5 (3-6)	0,01
Антифосфолипидный синдром, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	2 (5,1%) 1 (0)	0 –	–
Инфекция ЦНС, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	3 (7,7%) 5 (6)	0 4	–
Сепсис <i>Сроки развития, сутки</i>	17 (43,6%) 6 (5-7)	2 (16,7%) 7	0,001
Кишечная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	39 (100%) 1 (2-3)	2 (16,7%) 6 (8)	–
Почечная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	16 (41%) 3 (2-5)	4 (33,3%) 4 (6)	0,02
Печеночная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	10 (25,6%) 3 (2-6)	2 (16,7%) 4 (6)	0,04
Панкреатит, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	1 (2,4%) 3	0 –	–
Септический шок, частота развития, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	14 (35,9%) 6 (4-6,5)	1 (8,3%) 6	0,01
Обратимость септического шока	8/14 (57,1%)	–	
Общая летальность, n (%)	12 (30,8%)	5 (41,7%)	0,01

Частота органной дисфункции, сепсиса, септического шока впоследствии была статистически значимо выше в группе I (НД+, ТД+) по сравнению с группой II (НД-, ТД-). Наблюдаемый гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения потребности в норадреналине и разрешения септического шока является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии. Причина смерти в группе I (НД+, ТД+): септический шок – 6; остановка кровообращения – 3; повторный ишемический инсульт – 1; повторный геморрагический инсульт – 2. Причина смерти в группе II (НД-, ТД-): септический шок – 1; остановка кровообращения – 2; повторный геморрагический инсульт – 2. Мы не исключаем, что пациентов в группе I (НД-, ТД-), нуждающихся в норадреналине $< 0,2$ мкг/кг/мин., также необходимо рассматривать в рамках СН и назначать гидрокортизон. Требуется дальнейшие исследования.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование посвящено проблеме эндокринопатий у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения высокоагрессивного метода интенсивной терапии – УТТ. С патофизиологической точки зрения, для выживания пациента, находящегося в КС, наибольшую значимость имеет функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [12, 18, 1]. У 39 пациентов (66,1%) из 59 пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ по поводу повреждения головного мозга различного генеза, развивалось сочетание НД и ТД. Это вполне закономерно, поскольку пациенты, нуждающиеся в проведении УТТ, имели острую неврологическую или нейрохирургическую патологию. Первичное повреждение диэнцефальной области приводило к развитию эндокринопатий в этой популяции исследованных

пациентов. Мы наблюдали НД и ТД у пациентов на УТТ вследствие вторичной и/или третичной эндокринной дисфункций. Фактически у этой группы пациентов развивается пангипопитуитаризм. При анализе полученных результатов было показано, что длительность КС, а именно момент его развития до применения УТТ, повышает степень развития эндокринопатий при КС. При проведении УТТ терапия гидрокортизоном и левотироксином в группе I (НД+, ТД+) достоверно показала их эффективность в отношении выживаемости. Следует обратить внимание на то, что, в отличие от пациентов с сочетанием НД+ и ТД+, которые нуждались в применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и большинство которых перед подключением к ЭКМО [18] имели сепсис, пациенты на УТТ развивали НД раньше других органных дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не является причиной развития НД и других органных дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ. При этом летальность преобладала в группе II (НД-, ТД-), несмотря на то, что частота органной дисфункции, сепсиса, септического шока была достоверно выше в группе I (НД+, ТД+).

Мы можем предположить, что своевременная компенсация эндокринопатий у пациентов на УТТ повышает обратимость естественного течения КС. В отличие от пациентов на ЭКМО [18], мы наблюдали высокий уровень кортизола в группе II (НД-, ТД-) непосредственно перед УТТ и в последние сутки проведения УТТ, поскольку этот метод высокоагрессивного лечения всегда используют в острейшем периоде заболевания. Данный факт также демонстрирует, что пациенты с потребностью в норадреналине менее $< 0,2$ мкг/кг/мин развивают НД. Темой дальнейшего исследования является оценка влияния гидрокортизона на пациентов с минимальной потребностью в норадреналине (менее $0,2$ мкг/кг/мин) при развитии КС. Нельзя исключить, что потребность в норадреналине ниже $0,2$ мкг/кг/мин является также признаком надпочечниковой дисфункции.

Отсутствие описания феномена ТД как самостоятельного явления в медицине КС неминуемо приводит к отсутствию общепризнанного клинико-лабораторного симптомокомплекса, на основании которого ТД могла бы быть своевременно диагностирована и скорректирована у пациентов в КС. По этой же причине в настоящее время отсутствует даже приблизительное понимание частоты развития ТД. Представленное исследование является уникальным, поскольку его результаты доказали целесообразность диагностического подхода, заключающегося в достаточности для диагностики ТД наличия у пациента, находящегося в КС, сочетания брадикардии, не связанной с сопутствующей кардиальной патологией, и пареза желудочно-кишечного тракта. Представленное исследование продемонстрировало отсутствие необходимости основываться только на исследовании уровней тиреоидных гормонов и ТТГ в плазме крови у пациентов, находящихся в КС. Такой диагностический подход к выявлению эндокринопатий, ассоциированных с КС, напоминает общепризнанный на сегодня подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке, когда его диагноз является достаточным основанием для назначения заместительной гормональной терапии без необходимости исследования уровней АКТГ, кортизола, свободного кортизола и без необходимости проведения стимуляционных тестов с кортикотропином.

Выводы. Формирование сочетания НД и ТД при УТТ приводит к развитию полиорганной дисфункции, не связанной с развитием септических осложнений. Своевременная диагностика и адекватная коррекция НД и ТД у пациентов, находящихся в КС и нуждающихся в проведении УТТ, позволяет достоверно повысить выживаемость пациентов.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Куцкий М.Б. – 35% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Альтшулер Н.Э. – 35 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

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

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

Данные о соответствии научной специальности.

Научная специальность 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Список литературы:

1. Ganesan K., Anastasopoulou C., Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. 2022 Dec 8. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2024 Jan.
2. Mourouzis I.; Apostolaki V.; Trikas A.; Kokkinos L.; Alexandrou N.; Avdikou M.; Giannouloupoulou M.; Vassi A.; Tseti I.; Pantos C. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022. 19. 8063. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138063>.
3. Saha D., Chattopadhyay S., Dutta S.S., Roy A.K. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction. *J Crit Care*. 2023. 78. 154384. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154384.
4. Dankiewicz J., Cronberg T., Lilja, G. et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial. Rationale and design. *American Heart Journal*. 2019. Jun: 23–31. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.012.
5. Tripathy S., Mahapatra A.K. Targeted temperature management in brain protection: An evidence-based review. *Indian J Anaesth*. 2015. 59 (1). 9–14. doi: 10.4103/0019-5049.149442.
6. Scaramuzzo R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress*. 2014. 18 (1). 129-133. doi.org/10.3109/10253890.2014.987120.
7. de Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2008 Sep. 78 (3). 281. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
8. Jagt van der M., Knoop S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxine during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care*. 2015. 23 (2). 198–204. doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8.
9. Iltumur K., Olmez G., Ariturk Z. et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005. 9. 416–424. doi.org/10.1186/cc3727.
10. Meissner W., Krapp C., Kauf E., et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2003. 29. 44–48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
11. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011. 25. 799–812. doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.003.
12. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegon M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022. 37 (1). 14–23. doi.10.15605/jafes.037.01.03.
13. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47 (11). 1181–1247. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.
14. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2015. 79 (6). 100–106. <https://doi.org/10.17116/neiro2015796100-106>.
15. Beck-Peccoz P., Rodari G., Giavoli C., Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol*. 2017. 13 (10). 588–598. doi: 10.1038/nrendo.2017.47.

16. Vinagre A.L., Souza M.V. Levothyroxine absorption and difficult management of hypothyroid patients in the intensive care unit: two case reports and a literature review. Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011. 23 (2). 242–248. PMID: 25299727.
17. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Центральный гипотиреоз: современные представления о диагностике и лечении. *Терапевтический архив*. 2019. 91 (10). 135–138. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000358.
18. Альтшулер Н.Э., Куцкий М.Б., Кругляков Н.М. и др. Надпочечниковая дисфункция и ее коррекция при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное когортное исследование. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. 2. 1–19. DOI 10.52485/19986173_2023_2_1.

References:

1. Ganesan K., Anastasopoulou C., Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. 2022 Dec 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2024 Jan.
2. Mourouzis I.; Apostolaki V.; Trikas A.; Kokkinos L.; Alexandrou N.; Avdikou M.; Giannouloupoulou M.; Vassi A.; Tseti I.; Pantos C. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022. 19. 8063. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138063>.
3. Saha D., Chattopadhyay S., Dutta S.S., Roy A.K. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction. *J Crit Care*. 2023. 78. 154384. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154384.
4. Dankiewicz J., Cronberg T., Lilja, G. et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial. Rationale and design. *American Heart Journal*. 2019. Jun: 23–31. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.012.
5. Tripathy S., Mahapatra A.K. Targeted temperature management in brain protection: An evidence-based review. *Indian J Anaesth*. 2015. 59 (1). 9-14. doi: 10.4103/0019-5049.149442.
6. Scaramuzza R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress*. 2014. 18 (1). 129-133. doi.org/10.3109/10253890.2014.987120.
7. de Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2008 Sep. 78 (3). 281. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
8. Jagt van der M., Knoops S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxine during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care*. 2015. 23 (2). 198–204. doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8.
9. Iltumur K., Olmez G., Ariturk Z. et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005. 9. 416-424. doi.org/10.1186/cc3727.
10. Meissner W., Krapp C., Kauf E., et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2003. 29. 44-48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
11. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011. 25. 799-812. doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.003.
12. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegon M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022. 37 (1). 14-23. doi.10.15605/jafes.037.01.03.
13. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47 (11). 1181–1247. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.
14. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilov A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Petrikov S.S., Talypov A.E., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Solodov A.A. Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2015. 79 (6). 100-106. <https://doi.org/10.17116/neiro2015796100-106>. in Russian.

15. Beck-Peccoz P., Rodari G., Giavoli C., Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol.* 2017. 13 (10). 588–598. doi: 10.1038/nrendo.2017.47.
16. Vinagre A.L, Souza M.V. Levothyroxine absorption and difficult management of hypothyroid patients in the intensive care unit: two case reports and a literature review. *Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura.* *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011. 23 (2). 242-248. PMID: 25299727.
17. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosian N.S. Central hypothyroidism: modern concepts in diagnostics and treatment. *Therapeutic Archive.* 2019. 91 (10). 135–138. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000358 . in Russian.
18. Altshuler N.E., Kutsyi M.B., Kruglyakov N.M. et al. Adrenal dysfunction and its correction during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort study. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2023. 2. 1-19. DOI 10.52485/19986173_2023_2_1.

¹ Лазарева О.В., ^{3,4} Шифман Е.М., ¹ Баринов С.В., ² Шкабарня Л.Л., ² Толкач А.Б.,

¹ Тирская Ю.И., ¹ Кадцына Т.В., ¹ Пуха А.Е., ¹ Чуловский Ю.И.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У РОДИЛЬНИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ АКУШЕРСКИЕ СОСТОЯНИЯ

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12;

² БУЗ «Областная клиническая больница», 644111, г. Омск, ул. Березовая, 3;

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129090, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования: выявить прогностические факторы развития сепсиса у родильниц, перенесших критические акушерские состояния (КАС).

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 39 родильниц после КАС, которые были разделены на группы: А – основная, с развившимся сепсисом ($n = 18$), В – группа контроля без сепсиса ($n = 21$). Проведен анализ клинических данных при поступлении. Результаты обрабатывались при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel и в среде R.

Результаты. Статистически значимо чаще пациентки основной группы были родоразрешены до 34 недели беременности, $p = 0,04$. Около 50% обследуемых родоразрешены в учреждениях первого уровня. Преэклампсия и акушерские кровотечения являлись основными причинами развития КАС. Геморрагический шок имел место у 84,6% обследуемых. Всем женщинам выполнена тотальная гистерэктомия. Сепсис развивался на 9 (4; 9) сутки после родоразрешения. Было показано, что шанс развития акушерского сепсиса в 28 раз выше в случае продленной ИВЛ и наличии AVPU, в 10 раз – при РДС взрослых, в 7 раз – при развившейся почечной недостаточности, в 6 раз – при отеке головного мозга. При оценке состояния родильниц с использованием интегральных шкал APACHE II, APACHE III, SOFA, NEWS2 статистически значимым ОШ в развитии сепсиса остается только для индекса NEWS2, при оценке в 4 балла полученная модель прогнозирует развитие сепсиса. Риск развития акушерского сепсиса связан с $MHO \geq 1,13$, $ЦВД \geq 6$ и аспаратамиотрансфераза ≥ 45 – при наличии хотя бы одного из этих факторов он увеличивается в 7-8 раз в терминах отношения шансов (ОШ).

Заключение. Риск развития акушерского сепсиса при критических акушерских состояниях связан с наличием ИВЛ и AVPU, РДС взрослых, почечной недостаточности, отека головного мозга, оценкой по шкале NEWS2 в 4 и более баллов, $MHO \geq 1,13$, $ЦВД \geq 6$ и аспаратамиотрансфераза ≥ 45 . Эффективность разработанной прогностической модели: чувствительность – 94,5%, специфичность – 90,5%.

Ключевые слова: акушерский сепсис, критические акушерские состояния, послеродовый период, прогностические факторы, родильницы

¹Lazareva O.V., ^{3,4}Shifman E.M., ¹Barinov S.V., ²Tolkach A.B., ¹Tirskaya Y.I., ¹Kadtsyna T.V.,
¹Pukha A.E., ¹Chulovskij J.I.

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SEPSIS IN POSTPARTUM WOMEN WHO HAVE SUFFERED CRITICAL OBSTETRICAL CONDITIONS

¹ Omsk State Medical University, 12 Lenin str., Omsk, Russia, 644099;

²Omsk regional clinical hospital, 3 Berezovaya str., Omsk, Russia, 644111;

³ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shepkina str., Moscow, Russia, 129090;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitjanova str., Moscow, Russia, 117513

The aim of the research. To identify prognostic factors for the development of sepsis in postpartum women who have suffered critical obstetric conditions (CAC).

Materials and methods. We retrospectively examined 39 postpartum women after CAC, who were divided into groups: A – main group, with advanced sepsis ($n = 18$), B – control group without sepsis ($n = 21$). An analysis of clinical data upon admission was carried out. The results were processed using Statistica 12.0, Microsoft Excel and in the R environment.

Results. Statistically significantly more often, patients in the main group gave birth before the 34th week of pregnancy, $p = 0.04$. About 50% of the subjects gave birth in first-level maternity facility. Preeclampsia and obstetric hemorrhage were the main causes of CAC development. Hemorrhagic shock occurred in 84,6% of subjects. All women underwent total hysterectomy. Sepsis developed on day 9 (4; 9) after delivery. It was shown that the chance of developing obstetric sepsis is 28 times more often in the case of artificial ventilation and at AVPU, 10 times – in case of adult respiratory distress syndrome, 7 times – in case of developed kidney failure, 6 times – in case of cerebral edema. When assessing the condition of postpartum women using the integral scales APACHE II, APACHE III, SOFA, NEWS2, a statistically significant OR in the development of sepsis remains only for the NEWS2 index; with a score of 4 points, the resulting model predicts the development of sepsis. The risk of developing obstetric sepsis is associated with $MNO \geq 1,13$, $CVP \geq 6$ and $ASAT \geq 45$; in the presence of at least one of these factors, it increases by 7-8 times in terms of odds ratio (OR).

Conclusion. The risk of developing obstetric sepsis in critical obstetric conditions is associated with the presence of mechanical ventilation and AVPU, adult RDS, renal failure, cerebral edema, a NEWS2 score of 4 or more points, $MNO \geq 1,13$, $CVP \geq 6$ and $ASAT \geq 45$. The effectiveness of the developed prognostic model is: sensitivity – 94,5%, specificity – 90,5%.

Key words: obstetric sepsis, critical obstetric conditions, postpartum period, prognostic factors, postpartum women

Список сокращений:

АД – Артериальное давление; ДИ – Доверительный интервал; ИВЛ – Искусственная вентиляция легких; КАС – Критическое акушерское состояние; ЛИИ – Лейкоцитарный индекс интоксикации; МНО – Международное нормализованное отношение; ОШ – Отношение шансов; ПОНРП – Преждевременная отслойка нормально-расположенной плаценты; РДС – Респираторный дистресс-синдром; ЦВД – Центральное венозное давление; ЦНС – Центральная нервная система; ЧСС – Частота сердечных сокращений; APACHE – Система оценки тяжести состояния пациента (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation); AVPU – Система реагирования уровня сознания пациента (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive); AUC – Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve); NEWS2 – Шкала оценки степени тяжести пациента (National Early Warning Score); ROC-кривая – Графическая характеристика, позволяющая оценить качество бинарной классификации; SOFA – Шкала для оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment).

Основная цель современного акушерства – снижение материнской заболеваемости и смертности за счет активного воздействия на предотвратимые факторы и управляемые причины, ассоциированные с беременностью и родами, такие как кровотечение, преэклампсия, септические осложнения. Именно на

них приходится основная доля в структуре причин развития критических акушерских состояний (КАС) – заболеваний, синдромов, которые требуют проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности, в родах и в течение 42 дней послеродового периода [1]. Всемирная организация здравоохранения выделила перечень потенциально опасных для жизни женщин состояний: массивное послеродовое кровотечение, тяжелая преэклампсия, эклампсия, сепсис, разрыв матки. В связи с этим Декларацией ВОЗ принята Цель No 3 устойчивого развития «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте», согласно которой: «К 2030 г. подлежат ликвидации все прямые случаи материнской смерти, которые признаны ВОЗ предотвратимыми: кровотечения, сепсис, преэклампсия, аборт» [2].

Многие годы преэклампсия, акушерские кровотечения и септические осложнения занимают ведущие позиции в структуре причин материнской смертности, несмотря на развитие новых медицинских технологий. В то время как в течение последних 10 лет отмечается снижение числа материнских смертей от кровотечения и преэклампсии, число умерших женщин от септических осложнений увеличилось на 22,2%. В большинстве случаев септические осложнения являются закономерным следствием перенесенных тяжелой преэклампсии и кровотечения, сопровождающихся полиорганной недостаточностью [3]. Недооценка тяжести состояния и задержка с радикальной санацией очага инфекции по-прежнему остаются главной проблемой, приводящей к материнской смерти, связанной с сепсисом и септическим шоком [4].

Вопросы прогнозирования имеют не преходящую актуальность в клинической медицине. Алгоритмы, используемые для прогнозирования, могут предсказать вероятность развития определенных заболеваний и осложнений. Это позволяет принимать меры для предотвращения или управления заболеваниями, разрабатывать индивидуальные планы лечения на основе данных о пациенте и результатах исследований, мониторить состояние пациента и корректировать лечение в реальном времени с применением индивидуальных и более экономичных методов терапии [5]. В связи с этим, определение значимых критериев прогноза развития септических осложнений после КАС будет способствовать успешной терапии и благоприятному исходу лечения.

Цель исследования – выявить прогностические факторы развития сепсиса у родильниц, перенесших КАС.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе гинекологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» – многопрофильного стационара, оказывающего помощь родильницам с КАС послеродового периода. Объем выборки составил 39 родильниц, перенесших КАС. Все пациентки были разделены на 2 группы: А – группа с акушерским сепсисом ($n = 18$); В – группа контроля, где акушерский сепсис не наблюдался ($n = 21$).

Проведен анализ данных анамнеза, особенностей родоразрешения, течения послеродового периода. Оценивался соматический статус, проведена интегральная оценка состояния родильниц с использованием шкал APACHE II, APACHE III, SOFA, NEWS2 [6], лабораторных (развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, показатели кислотно-основного состояния, площади интоксикации) показателей.

Для первичного анализа данных использовались методы описательной статистики, в частности: для нормально распределенных переменных вычислялось среднее значение, стандартное отклонение, для ненормально-распределенных переменных вычислялись медиана (Me), 1-й и 3-й квартили Q1 и Q3 в форме Me (Q1; Q3). Статистическая значимость различия значений между двумя группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистическая значимость частот проверялась критерием хи-квадрат (χ^2) или точным критерием Фишера. Для однофакторного и многофакторного анализа факторов риска развития акушерского сепсиса, как числовых, так и категориальных, применялся метод простой и множественной логистической регрессии соответственно. Разработка прогностической модели, оценка информативности вероятных предикторов акушерского сепсиса и выборка наиболее значимых из них проводилась методом логистической регрессии с пошаговым исключением независимых переменных под контролем индекса Акаике в качестве критерия оптимальности отбора. Для каждой полученной прогностической модели была построена ROC-кривая,

а также тренды точности, чувствительности и специфичности, по которым выбиралась оптимальная точка классификации. Также рассчитывался параметр ROC-кривой – AUC (англ. Area Under Curve, площадь под кривой), по которому оценивалась прогностическая эффективность модели. Уровень статистической значимости различия, а также регрессионных коэффициентов и отношения шансов был принят равным 0,05.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи интегральных систем комплексного статистического анализа программ Statistica 12.0, Microsoft Excel и в среде R с использованием специализированных библиотек для статистического анализа данных. Для реализации некоторых методов статистического анализа и визуализации результатов были написаны скрипты на языке R.

Результаты. Средний возраст родильниц составил $29,8 \pm 6,5$ лет. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту: в основной группе – $30,2 \pm 6,2$ лет, в группе контроля – $29,5 \pm 6,9$ лет. Гестационный срок родоразрешения пациенток составил 34 (32; 37) недели беременности: в основной группе – 34 (31,25; 36,5) недели, в группе контроля – 35 (33; 37) недель. До 34 недель в основной группе родоразрешены 11/18 (61,1%), в группе контроля 6/21 (28,6%) женщин, $p = 0,04$. Клиническая характеристика обследуемых представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациенток.

Признак	Основная группа, n = 18	Группа контроля, n = 21	Всего, n = 39	p-значение
Паритет				
1-е роды	7 (38,9%)	4 (19,1%)	11 (28,2%)	0,17
2-4-е роды	10 (55,6%)	14 (66,7%)	24 (61,5%)	0,48
5 и более роды	1 (5,6%)	3 (14,3%)	4 (10,3%)	0,37
Уровень родовспомогательного учреждения, в котором произошли роды				
1 уровень	10 (55,56%)	11 (52,38%)	21 (53,8%)	0,84
2 уровень	5 (27,78%)	3 (14,29%)	8 (20,5%)	0,29
3 уровень	3 (16,67%)	7 (33,33%)	10 (25,6%)	0,23
Гестационный срок родоразрешения				
22-27,6 недель	1 (5,5%)	–	1 (2,5%)	0,27
28-31,6 недель	4 (22,2%)	3 (14,3%)	7 (17,9%)	0,52
32-33,6 недель	6 (33,3%)	3 (14,3%)	9 (23,1%)	0,16
34-36,6 недель	3 (16,7%)	9 (42,9%)	12 (30,8%)	0,08
37 и более	4 (22,2%)	6 (28,6%)	10 (25,6%)	0,65
Соматические заболевания				
Железодефицитная анемия	18 (100%)	21 (100%)	39 (100%)	1
Болезни почек	2 (11,1%)	3 (14,3%)	5 (12,8%)	0,77
Ожирение	3 (16,7%)	4 (19,1%)	7 (17,9%)	0,85
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 (5,6%)	2 (9,5%)	3 (7,7%)	0,06
Гестационный сахарный диабет	–	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0,35
Факторы развития критических акушерских состояний				
Тяжелая преэклампсия	12 (66,7%)	15 (71,4%)	27 (69,2%)	0,75
Эклампсия	2 (11,1%)	–	2 (5,1%)	0,11
HELLP-синдром	4 (22,2%)	3 (14,3%)	7 (17,9%)	0,52
а-ГУС	1 (5,6%)	–	1 (2,6%)	0,27
ПОНРП	8 (44,4%)	16 (76,2%)	24 (61,5%)	0,04
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	13 (72,2%)	9 (42,9%)	22 (56,4%)	0,06
Геморрагический шок	15 (83,3%)	18 (85,7%)	33 (84,6%)	0,84
Антенатальная гибель плода	9 (50,0%)	10 (47,6%)	19 (48,7%)	0,88

Синдром массивной гемотрансфузии	7 (38,9%)	3 (14,3%)	10 (25,6%)	0,08
Осложнения после перенесенного КАС				
Продленная ИВЛ	18 (100,0)	12 (57,1)	30 (76,9)	<0,05
Острое повреждение почек	16 (88,9)	11 (52,4)	27 (69,2)	0,02
Печеночная недостаточность	12 (66,7)	11 (52,4)	23 (59,0)	0,56
ЦНС - отек мозга	7 (38,9)	2 (9,5)	9 (23,1)	0,05
ЦНС - энцефалопатия	10 (55,6)	18 (87,7)	28 (71,9)	0,05
РДС взрослых	17 (94,4)	13 (61,9)	30 (76,9)	0,02
Сердечная недостаточность	7 (38,9)	7 (33,3)	14 (35,9)	0,98
Респираторная поддержка	18 (100,0)	9 (42,9)	27 (69,2)	<0,0001
AVPU	18 (100,0)	9 (42,9)	27 (69,2)	<0,0001

Примечание. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован критерий χ^2 .

Все женщины были родоразрешены в экстренном порядке. Тотальная гистерэктомия была выполнена во время кесарева сечения у 23/39 (59,0%) женщин (8/18 (44,4%) – в основной группе, 15/21 (71,4%) – в группе контроля). В раннем послеродовом периоде гистерэктомия проведена у 16/39 (41,0%) родильниц (10/18 (55,6%) – в основной группе, 6/21 (28,6%) – в группе контроля, $p = 0,08$). Объем кровопотери составил 3000 (2500; 3560) мл (3500 (1337,5; 3905) мл – в основной группе, 3000 (2500; 3500) мл – в группе контроля, $p = 0,43$). Родильницы переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии на 1-2 сутки после операции. Септические осложнения развивались на 9 (4; 9) сутки после родоразрешения.

Характеристика отношения шансов (ОШ) различных патологий, следствием КАС в развитии акушерского сепсиса представлена на рисунке 1.

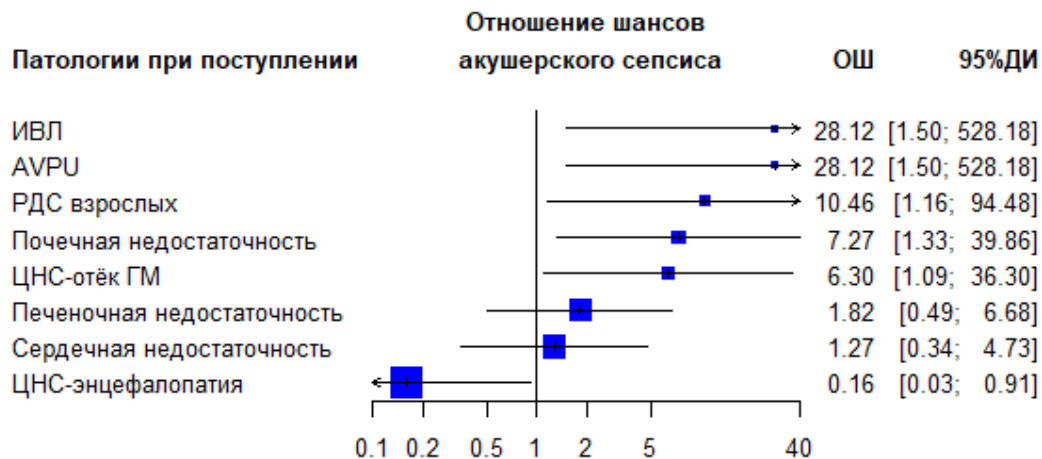


Рис. 1. Связь различных патологий при поступлении с риском развития акушерского сепсиса.
ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал

Методом логистической регрессии был проведен одно- и многофакторный анализ для оценок состояния пациенток при помощи интегральных шкал (табл. 2).

Таблица 2.

Одно- и многофакторный анализы вероятных предикторов акушерского сепсиса среди отмеченных оценок состояния пациентки при поступлении.

Показатели и патологии	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	[95% ДИ]	p	ОШ	[95% ДИ]	p
APACHE II	1,16	[1,03; 1,31]	0,02	1	[0,82; 1,22]	0,97
APACHE III	1,03	[1,01; 1,05]	0,03	0,99	[0,67; 1,46]	0,47
SOFA	1,46	[1,13; 1,89]	<0,05	1,34	[0,87; 2,06]	0,18
NEWS2	2,29	[1,32; 3,97]	<0,05	2,12	[1,18; 3,81]	0,01

Метод логистической регрессии с пошаговым исключением малоинформативных переменных привел к прогностической модели, состоящей из единственного предиктора – NEWS2 (National Early Warning Score – шкала оценки степени тяжести пациента). Прогностическая модель акушерского сепсиса по индексу NEWS2 пациентки, полученному при поступлении: $ОШ_{сепсис} = - 4,37 + 0,83 \cdot [NEWS2]$. При 100% чувствительности (модель не пропускает ни одного случая вероятного развития сепсиса), гипердиагностика составляет 28,5%, что указывает на слабую специфичность. Тестовые расчеты, проведенные с помощью полученной модели, показывают, что при оценке NEWS2 более 4 баллов модель прогнозирует развитие акушерского сепсиса. Это жесткое разделение на 2 класса и определяет низкую специфичность модели, хотя величина AUC указывает на ее неплохую прогностическую эффективность.

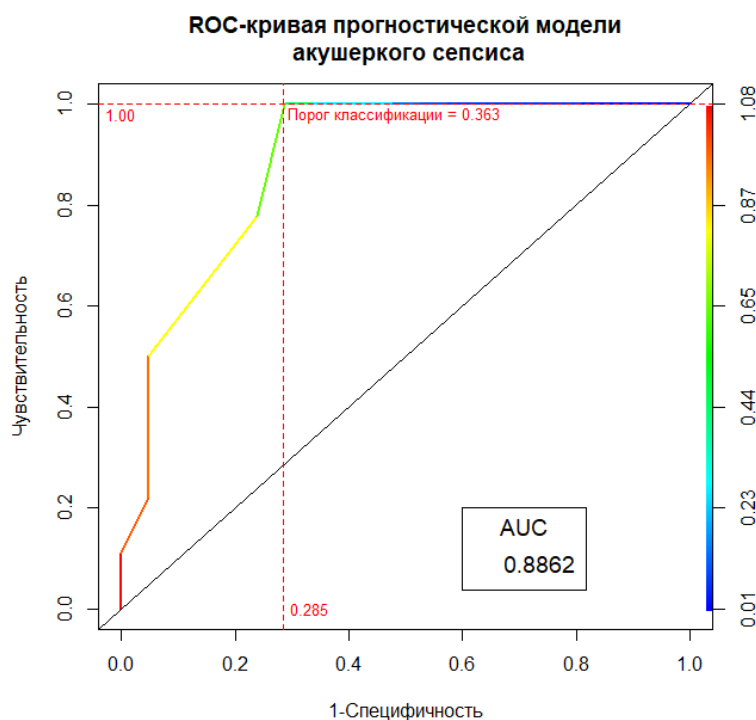


Рис. 2. ROC-кривая разработанной прогностической модели риска развития акушерского сепсиса на основе NEWS2 при поступлении. AUC – англ. Area Under Curve, площадь под кривой.

Нами было проведено сравнение средних значений клинико-лабораторных показателей родильниц при поступлении между группами сепсиса и контроля (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнение средних значений числовых показателей пациенток с сепсисом и пациенток группы контроля при поступлении.

Показатели	Основная группа, n = 18		Группа контроля, n = 21		p
	Mean	StD	Mean	StD	
Систолическое АД	129,1	22,9	135,3	20,3	0,37
Диастолическое АД	80,6	12,4	83,1	13,3	0,54
ЧСС	95,7	18,4	89,4	16,8	0,27
Температура	36,7	0,5	36,9	0,4	0,21
Частота дыхания	14,8	2	16,7	3,1	0,03
ЦВД	7,6	6,3	3,6	2,2	0,01
SpO ₂	95,8	3,6	97,2	2,6	0,17
Содержание O ₂	11,1	1,4	11,2	2,2	0,85
Потребление O ₂	320	66,7	307,7	80,6	0,61
Утилизация O ₂	33,3	19,1	31,5	17,2	0,76
Лейкоциты	16,5	9,2	15,1	7,3	0,59
Палочкоядерные лейкоциты	16,1	11	7,4	4,5	<0,05
Лимфоциты	9,3	4,6	10,7	4,9	0,37
Тромбоциты	78,8	47,9	125,1	60,1	0,01
ЛИИ	8,6	4	6,8	3,9	0,18
Гемоглобин	87,2	21,5	89,4	13,7	0,7
Билирубин	25,6	40,5	8,1	3,7	0,06
Общий белок	50,5	10,5	50,2	9,6	0,94
Калий	4,4	0,9	4,3	0,8	0,67
ЛДГ	1603,3	1459,3	1044,7	770,5	0,14
Аланинаминотрансфераза	107,3	148,1	34,3	27,2	0,03
Аспаратаминотрансфераза	152,9	136,4	70,7	62,5	0,02
Фибриноген	3	1,4	3,4	1,4	0,38
МНО	1,29	0,27	1,09	0,12	0,01
Креатининкиназа	1087,7	1720,5	538,3	336,8	0,16
Мочевина	11,2	5,5	10	5,6	0,5
Альфа-амилаза	168,1	145,8	98,8	99,9	0,09
pH	7,39	0,09	7,39	0,05	0,88
pCO ₂	34,7	6,5	35,7	6,2	0,63
pO ₂	85,4	50,5	61,7	33,2	0,09
HCO ₃	20,9	2,8	21,6	2,8	0,4
cNa	130,7	31,8	138,7	4,9	0,26
cCa	0,93	0,18	1,13	0,15	<0,05
Креатинин	135,5	67,3	166,3	104,2	0,29
S интоксикации плазма	32,6	10,1	30,8	19,2	0,73
S интоксикации эритроциты	28,6	4,7	26,9	3,2	0,19
Белок в моче	1,3	0,8	1,2	1,3	0,75

Выявление ведущих факторов риска акушерского сепсиса среди имеющихся показателей пациенток при поступлении проводилось методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных, контролируемым динамикой индекса Акаике. В результате была получена прогностическая формула, включающая 4 показателя (ЦВД, РДС, АСАТ, МНО), для 3-х из которых коэффициенты и соответствующие ОШ были статистически значимыми (табл. 4, рис. 3).

Таблица 4.

Оптимальный набор показателей (из исследованных), определяющих риск развития акушерского сепсиса у пациенток при поступлении.

Показатели и патологии	Кэф-т	СО	ОШ	[95% ДИ]	р
Сдвиг	-4,37	1,57	0,01	[0,001; 0,275]	<0,05
NEWS2	0,83	0,28	2,29	[1,32; 3,97]	<0,05
Сдвиг	-21,28	7,45	0	[0,00; 0,00]	<0,05
ЦВД	0,32	0,19	1,38	[0,95; 2,00]	0,09
РДС взрослых	5,66	2,58	287,15	[1,83; 45107,33]	0,03
Аспаратаминотрансфераза (1 ед.)	0,016	0,008	1,016	[1,000; 1,032]	0,04
Аспаратаминотрансфераза (10 ед.)	0,16	0,08	1,174	[1,003; 1,373]	0,04
Аспаратаминотрансфераза (50 ед.)	0,8	0,4	2,226	[1,016; 4,874]	0,04
МНО (1 ед.)	11,32	4,03	82454,34	[30,61; >1000000]	<0,05
МНО (0,1 ед.)	1,132	0,403	3,1	[1,41; 6,83]	<0,05
МНО (0,01 ед.)	0,113	0,040	1,12	[1,03; 1,21]	<0,05
МНО (0,5 ед.)	5,66	2,015	287,15	[5,53; 14904,22]	<0,05

Значимые данные пациентки при поступлении

Отношение шансов акушерского сепсиса

ОШ

95%ДИ

MNO >= 1,13

ЦВД >=6

ASAT >= 45

Тромбоциты < 110

Палочкоядерные лимфоциты >= 8

ALAT >= 30

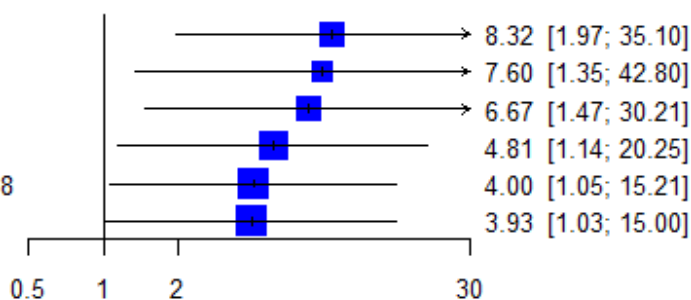


Рис. 3. Связь ряда лабораторных данных пациентки при поступлении с риском развития акушерского сепсиса. ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал

Прогностическая модель акушерского сепсиса на основе значений бинарных переменных пациентки, полученных при поступлении: $ОШ_{сепсис} = -6,19 + 2,84*[РДС \text{ взрослых}] + 4,12*[MNO > 1,13] + 2,66*[ALAT > 30] + 3,48*[ЦВД > 6]$. Оценка точности, чувствительности и специфичности полученной прогностической модели, а также выбор порога классификации показаны на рисунке 4.

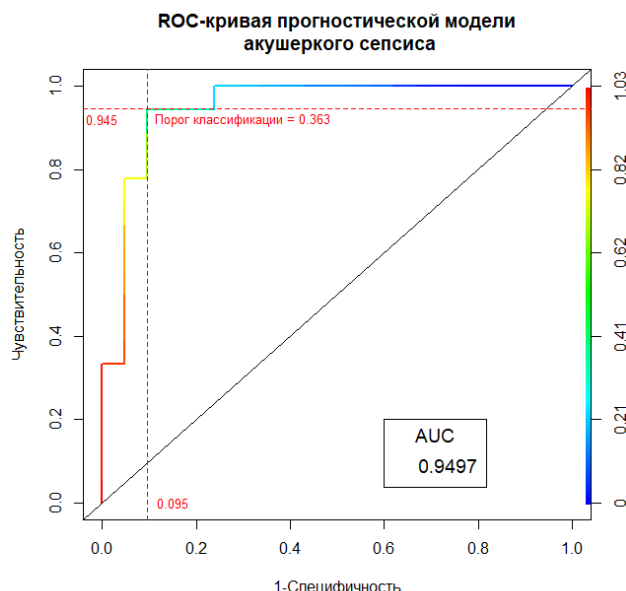


Рис. 4. ROC-кривая разработанной прогностической модели риска развития акушерского сепсиса на основе данных пациентки при поступлении. AUC – англ. Area Under Curve, площадь под кривой

Обсуждение. При анализе результатов исследования обращает внимание молодой возраст женщин с относительно благоприятным соматическим анамнезом. Среди соматических заболеваний у всех обследуемых отмечалась анемия, которая, с одной стороны, является наиболее часто встречаемой патологией беременных, с другой – логичным следствием перенесенной катастрофы и значимым фактором риска инфекционных осложнений [7]. Первородящих женщин было в 2 раза больше в основной группе. Половина пациенток были родоразрешены в родовспомогательных учреждениях первого уровня, где не всегда удастся оказать своевременную высококвалифицированную помощь. Как известно, экстренность и квалификация оказания помощи в первые часы развития критической хирургической патологии определяет дальнейшее течение болезни и развитие осложнений, однако, поступление беременных и рожениц в родовспомогательные учреждения первого уровня в критическом состоянии зачастую является непредсказуемым и требует времени для оказания помощи выездной высококвалифицированной бригадой [8].

Статистически значимо чаще у пациенток основной группы родоразрешение происходило в сроке до 34 недель беременности. При этом в обеих группах около 70% случаев КАС развивались вследствие тяжелой преэклампсии, раннее развитие которой связано с высоким риском заболеваемости матери и ребенка и их смертностью [9]. Антенатальная гибель плода имела место у половины женщин, что свидетельствовало о длительности КАС и несвоевременном оказании помощи женщинам.

Другой причиной развития КАС являлось массивное акушерское кровотечение, что подтверждает данные о ведущей роли преэклампсии и акушерских кровотечений в структуре причин КАС и материнской смертности на протяжении многих лет [3, 10]. Среди причин акушерских кровотечений в группе контроля статистически значимо чаще отмечалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($p = 0,04$). Кровотечения в раннем послеоперационном периоде в 1,7 раза чаще диагностированы в основной группе. Геморрагический шок, способствующий усугублению состояния пациенток на фоне тяжелой преэклампсии, имел место у 84,6% пациенток. Следствием этих изменений являются воспаление, дисфункция эндотелия и нарушение нормальных обменных процессов в жизненно важных органах. Ключевым моментом в борьбе с массивным акушерским кровотечением является своевременное и адекватное восполнение кровопотери [11, 12].

Исследование прогностической информативности патологий при поступлении показало тесную связь ИВЛ, AVPU, РДС взрослых, почечной недостаточности и отека мозга с риском развития акушерского сепсиса. Было показано, что шанс развития акушерского сепсиса в 28 раз выше в случае продленной ИВЛ и наличии AVPU. В случае имеющегося РДС шанс развития сепсиса увеличивается в 10, при наличии

почечной недостаточности – в 7, отека головного мозга – в 6 раз. Наличие печеночной или сердечной недостаточности не позволяют прогнозировать акушерский сепсис. В отношении энцефалопатии следует отметить, что эта патология фактически сравнивалась с отёком мозга, поскольку в исследуемой выборке только одна пациентка не имела патологии ЦНС, у всех остальных отмечен либо отек головного мозга, либо энцефалопатия. Для исследуемой популяции можно предположить, что отсутствие отека мозга является маркером низкого риска развития акушерского сепсиса, какой бы другой неврологический дефицит не имел место.

Результаты исследования состояния пациенток при помощи интегральных шкал показали, что каждый в отдельности индекс является статистически значимым предиктором развития сепсиса, но вес 1 балла каждого из них существенно различен. Так при увеличении оценки по APACHE II на 1 балл риск сепсиса возрастает на 16% от исходного, по APACHE III – на 3%. Увеличение оценки SOFA на 1 балл приводит к росту риска развития сепсиса на 46%, а наиболее существенно увеличивает этот риск NEWS2: каждый дополнительный балл этого индекса увеличивает ОШ сепсиса в 2,3 раза от исходного. Однако многофакторный анализ показал, что при совместном использовании всех этих индексов статистически значимым ОШ остается только для индекса NEWS2. Ряд исследований подтверждают, что ценность шкалы NEWS2 превосходит другие известные шкалы в прогнозе госпитализации в ОРИТ, а также летальности у пациентов общехирургического и терапевтического профиля многопрофильного стационара [13, 14].

Статистически значимое межгрупповое различие средних было получено для следующих показателей: частота дыхания, ЦВД, палочкоядерные лимфоциты, тромбоциты, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, МНО, сСа. Также обращают на себя внимание следующие показатели, поскольку их значение p подходит близко к порогу статистической значимости: билирубин ($p = 0,056$); альфа-амилаза ($p = 0,088$); pO_2 ($p = 0,088$). Наиболее существенно с увеличением риска акушерского сепсиса связаны $MNO \geq 1,13$, $ЦВД \geq 6$ и аспартатаминотрансфераза ≥ 45 , при наличии хотя бы одного из этих факторов риск развития акушерского сепсиса увеличивается в 7-8 раз в терминах отношения шансов (ОШ). Единственный коэффициент, не достигший уровня значимости, при показателе ЦВД, однако он вносит существенный информативный вклад в прогноз акушерского сепсиса. Увеличение ЦВД на 1 увеличивает ОШ сепсиса на 38%, увеличение МНО на 0,1 обуславливает рост ОШ сепсиса в 3 раза. Наличие такие высоких значений ОШ указывает на остаточную избыточность или излишнюю подробность информации, которую обеспечивают выбранные предикторы для прогноза риска акушерского сепсиса.

ROC-кривая разработанной прогностической модели риска развития акушерского сепсиса на основе данных пациентки при поступлении и величина площади под ней (0,95) указывают на высокую прогностическую эффективность полученной формулы. Чувствительность прогноза составляет 94,5%, специфичность – 90,5%, что чрезвычайно высоко. Полученная модель пропускает только 4,5% случаев развития сепсиса, а ее гипердиагностика составляет 9,5%.

Выводы. При развитии критического акушерского состояния риск развития сепсиса при продленной ИВЛ и AVPU увеличивается в 28 раз, при РДС взрослых – в 10 раз, при почечной недостаточности – в 7 раз, при отеке головного мозга – в 6 раз, при оценке по шкале NEWS более 4 баллов, при $MNO \geq 1,13$, $ЦВД \geq 6$ и аспартатаминотрансферазе ≥ 45 . Эффективность разработанной прогностической модели составляет: чувствительность – 94,5%, специфичность – 90,5%.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

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

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Лазарева О.В. – 20% (дизайн исследования, анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Шифман Е.М. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Баринов С.В. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шкабарня Л.Л. – 10% (сбор, анализ и интерпретация данных).

Толкач А.Б. – 5% (сбор, анализ и интерпретация данных).

Тирская Ю.И. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Кадцына Т.В. – 5% (анализ литературы по теме исследования).

Пуша А.Е. – 5% (анализ данных, анализ литературы по теме исследования).

Чуловский Ю.И. – 5% (анализ литературы по теме исследования).

Материал статьи соответствует научным специальностям:

3.1.4 – акушерство и гинекология;

3.1.12 – анестезиология и реаниматология

Список литературы.

1. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.01.2021 № 15–4/66 «Регламент мониторинга КАС в Российской Федерации».
2. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Информационный бюллетень «Материнская смертность. 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.
3. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Павлов К.Д. Мировые и отечественные тренды в динамике материнской смертности. Проблемы репродукции. 2024. 30 (1). 100–108. <https://doi.org/10.17116/gero202430011100>.
4. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании септических осложнений послеродового периода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. 21 (3). 88–94. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-88-94>.
5. Егоров, Д.Б., Захаров С.Д., Егорова А.О. Современные методы анализа и прогнозирования временных рядов и их применение в медицине. Врач и информационные технологии. 2020. 1. 21–26. <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-1-21-26>.
6. Royal College of Physicians. National early warning score (NEWS) 2. Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS (2017). Accessed August 30, 2020.
7. Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022. 22 (1). 696. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04982-8>.
8. Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., Федорова Т.А. и соавт. Критические состояния «near miss» в акушерстве: трудности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2020. 3, 228–37. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237>.
9. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014; 124 (4):771–81.
10. Мурашко М.А., Сухих Г.Т., Пугачев П.С. и соавт. Гасников К.В. Международный и российский опыт мониторингирования критических акушерских состояний. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 5–11 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11>.
11. Зиядинов А.А., Новикова В.А., Матейкович Е.А., Баум Т.Г., Беслангурова З.А. Особенности ранней преэклампсии, осложненной задержкой роста плода. Лечение и профилактика. 2021. 11 (4). 35–41. EDN KYSZSX.
12. Лазарева О.В., Баринов С.В., Шифман Е.М. и соавт. Клинические случаи материнской смертности от септических осложнений послеродового периода после перенесенной массивной кровопотери. Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. 2 (93). 85–91. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-2-85-91>. EDN:EFVKDW.
13. Lim W.T., Fang A.H., Loo C.M., Wong K.S., Balakrishnan T. Use of the National Early Warning Score (NEWS) to Identify Acutely Deteriorating Patients with Sepsis in Acute Medical Ward. Annals of the

Academy of Medicine, Singapore. 2019; 48 (5) :145–149.

14. Астафьева М.Н., Багин В.А., Молдованов А.В. и соавт. Использование шкал quick sequential organ failure assessment (qsofa) и national early warning score (news) в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения: проспективное обсервационное исследование. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. 16 (3). 84–85. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>.

References.

1. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 18, 2021 No. 15–4/66 “Regulations for monitoring of critical obstetric conditions in the Russian Federation”. in Russian.
2. Official website of the World Health Organization. Information bulletin “Maternal mortality”. 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. in Russian.
3. Filippov O.S., Guseva E.V., Pavlov K.D. Global and Russian trends in Maternal mortality. Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction). 2024. 30 (1). 100–108. <https://doi.org/10.17116/repro202430011100>. in Russian.
4. Galkina D.E., Makarenko T.A. Role of inflammatory response markers in predicting postpartum septic complications. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2022. 21 (3). 88–94. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-88-94>. in Russian.
5. Egorov D.B., Zakharov S.D., Egorova A.O. Modern methods of analysis and forecasting of time series and use in medicine. Vrach i informacionnye tehnologii. 2020. 1. 21-26. <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-1-21-26>. in Russian.
6. Royal College of Physicians. National early warning score (NEWS) 2. Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS (2017). Accessed August 30, 2020.
7. Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022. 22 (1). 696. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04982-8>.
8. Pyregov A.V., Shmakov R.G., Fedorova T.A. et al. Critical near-miss conditions in obstetrics: difficulties in diagnosis and therapy. Akusherstvo i Ginekologiya. 2020. 3. 228–37. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237>. in Russian.
9. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014. 124 (4). 771–81. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000472>.
10. Murashko M.A., Sukhikh G.T., Pugachev P.S. et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. Akusherstvo i ginekologiya. 2021. 3. 5–11. <https://doi.org/10.17116/repro202430011100>. in Russian.
11. Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Mateykovich E.A., Baum T.G., Beslangurova Z.A. Specificity of early preeclampsia complicated by intrauterine growth restriction. Lechenie i profilaktika. 2021. 11 (4). 35-41. EDN: KYSZSX. in Russian.
12. Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M. et al. Clinical cases of maternal mortality from septic complications of puerperium after massive blood loss. Mat' i ditja v Kuzbasse. 2023. 2 (93). 85–91. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-2-85-91>. EDN:EFVKDW. in Russian.
13. Lim W.T., Fang A.H., Loo C.M., Wong K.S., Balakrishnan T. Use of the National Early Warning Score (NEWS) to Identify Acutely Deteriorating Patients with Sepsis in Acute Medical Ward. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2019. 48 (5). 145–149. PMID: 31210251.
14. Astafieva M.N., Bagin V.A., Moldovanov A.V. et al. Scales of Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and National Early Warning Score (NEWS) aimed to predict outcomes in the patients in hospital ER: a prospective observation study. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2019. 16 (3). 84–85. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>. in Russian.

**¹ Овчинников Е.Н., ¹ Кубрак Н.В., ¹ Дюрягина О.В., ¹ Киреева Е.А., ¹ Тушина Н.В., ² Юшков Б.Г.
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОВВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНДУКЦИИ
ОСТЕОМИЕЛИТА У КРЫС РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6;

² ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Цель исследования изучить особенности течения остеомиелита у крыс при индукции инфекционно-воспалительного процесса разными патогенами в условиях раннего и отсроченного местного воздействия постоянным электрическим током.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 53 крысах линии Wistar, разделенных на 3 серии. В каждой серии моделировали остеомиелит бедренной кости путем прямой инокуляции в бедренный канал монобактериальной культуры (*Staphylococcus aureus*; MSSA, музейный штамм, или *Pseudomonas aeruginosa*, музейный штамм, или *Escherichia coli*, музейный штамм) в концентрации 1×10^8 КОЕ и установкой в зону инокуляции интрамедуллярного металлического имплантата. Животных каждой серии разделяли на 3 группы. В группе 1 дополнительных манипуляций с животными не проводили, в группах 2 и 3 на очаг инфекции воздействовали постоянным электрическим током (150 мА, 1 минута) на 0, 2, 4 и 6, либо на 7, 9, 11 и 13 сутки. Срок эксперимента составлял 21 сутки.

Результаты. У всех животных наблюдалась клиническая картина, характерная для остеомиелита, однако характер, степень выраженности и частота встречаемости признаков инфекционно-воспалительного процесса в группах были различными.

Заключение. Воздействие электрическим током на ранних сроках после инфицирования оказало наиболее выраженный антимикробный эффект по отношению к *P. aeruginosa* при начале воздействия на 7 сутки после инфицирования. Менее выраженный эффект электровоздействия отмечен по отношению к *S. aureus* и *E. coli* при начале воздействия с первых суток после инфицирования.

Ключевые слова: остеомиелит, крыса, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, постоянный электрический ток

**¹ Ovchinnikov E.N., ¹ Kubrak N.V., ¹ Diuriagina O.V., ¹ Kireeva E.A., ¹ Tushina N.V., ² Yushkov B.G.
CHARACTERISTICS OF THE RESULTS OF ELECTRICAL EXPOSURE WHEN INDUCING
OSTEOMYELITIS IN RATS BY DIFFERENT TYPES OF PATIENTS**

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics of the RF Ministry of Health, 6 M. Ulianova Str., Kurgan, Russia, 640014;

² Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 106 Pervomaiskaya str., Yekaterinburg, Russia, 620049

The aim of the research. To study the features of the course of osteomyelitis in rats during the induction of an infectious and inflammatory process by various pathogens under conditions of early and delayed local exposure to direct electric current.

Materials and methods. The study was carried out on 53 Wistar rats, divided into 3 series. In each series, osteomyelitis of the femur was modeled by direct inoculation into the femoral canal of a monobacterial culture (*Staphylococcus aureus*; MSSA, museum strain, or *Pseudomonas aeruginosa*, museum strain, or *Escherichia coli*, museum strain) at a concentration of 1×10^8 CFU and placing an intramedullary metal implant. The animals of each series were divided into 3 groups. In group 1, no additional manipulations were performed with the animals; in groups 2 and 3, the source of infection was exposed to a direct electric current (150 mA, 1 minute) on days 0, 2, 4 and 6, or on days 7, 9, 11 and 13. The duration of the experiment was 21 days.

Results. All animals had a clinical picture characteristic of osteomyelitis, but the nature, severity and frequency

of occurrence of signs of the infectious-inflammatory process in the groups were different.

Conclusion. *Exposure to electric current early after infection had the most pronounced antimicrobial effect against P. aeruginosa when exposure began on day 7 after infection. A less pronounced effect of electrical exposure was noted in relation to S.aureus and E.coli when exposure began on the first day after infection.*

Key words: *osteomyelitis, rat, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, direct electrical current*

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний костей в настоящее время остается сложной задачей [1–4]. Несмотря на успехи в хирургическом лечении и применение новых адъювантных методов терапии, результаты лечения остеомиелита по-прежнему неудовлетворительны, поэтому актуальным остается поиск новых схем лечения или альтернативных путей подавления инфекции [5]. Одним из перспективных направлений для ингибирования роста бактерий является электровоздействие. Исследования показали, что электрический ток обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами. Однако для достижения терапевтического эффекта при лечении остеомиелита необходимо определение типа тока и его параметров, способных оказывать антибактериальное действие *in vivo*. В сравнительных исследованиях было показано, что одинаковые условия проведения электровоздействия оказывают разное влияние на различные типы инфекционных агентов, и зачастую положительный эффект оказывается минимальным [6]. Кроме того, результаты исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo* могут противоречить друг другу, поэтому необходимо дальнейшее изучение возможностей применения электрического тока для подавления патогенных микроорганизмов в различных условиях.

Цель исследования: изучить особенности течения остеомиелита у крыс при индукции инфекционно-воспалительного процесса разными патогенами в условиях раннего и отсроченного местного воздействия постоянным электрическим током.

Материал и методы исследования. Исследование было выполнено на 53 крысах линии Wistar обоего пола в возрасте 11–16 месяцев, средней массой 396 ± 70 г. Все исследования были выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, а также были одобрены Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ ТО» им. академика Г.А. Илизарова».

Животные рандомизированы в 3 сериях. Выполняли моделирование остеомиелита путем введения в канал бедренной кости 50 мкл. бактериальной суспензии в концентрации 1×10^8 КОЕ и установкой в зону инокуляции интрамедуллярного металлического имплантата. В качестве имплантата использовали изогнутую спицу со свободным концом, введенную в костномозговую полость на глубину 7 мм. Стабилизацию спицы проводили при помощи внешней фиксации (Рис.1) [7, 8]. В серии 1 в качестве инфекционного агента использовали *Staphylococcus aureus*; MSSA, музейный штамм, в серии 2 - *Pseudomonas aeruginosa*, музейный штамм, в серии 3 - *Escherichia coli*, музейный штамм. Все оперативные вмешательства проводили в условиях операционной под общим наркозом (премедикация - медитин 1% 0,05-0,15 мл/кг, анестезия – золетил – 100 10–15 мг/кг).

В каждой серии животные также случайным образом были разделены на 3 группы. В группе 1 после оперативного вмешательства дополнительных манипуляций с крысами не проводили. В группах 2 и 3 на очаг инфекции воздействовали постоянным электрическим током оригинальным устройством («Биопотенциометр БМП-2», 150 мАм, длительность 1 минута) [9], используя в качестве электродов спицы, введенные в бедренную кость (проксимальная спица – катод (-), дистальная – анод (+)). В группе 2 электровоздействие проводили на 0, 2, 4 и 6 сутки после операции; в группе 3 – на 7, 9, 11 и 13 сутки. В качестве референсных значений лабораторных показателей использовались данные интактных животных ($n = 6$).

В послеоперационном периоде фармакокоррекцию состояния экспериментальных животных не проводили, рану не обрабатывали. Размещение, содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014.

Визуальный осмотр животных проводили ежедневно на протяжении всего эксперимента – оценивали

общее состояние и локальные изменения в области оперированного сегмента. Измеряли общую температуру тела (электронный термометр DT-622) и местную температуру тазовых конечностей на уровне оперативного вмешательства (термометр медицинский электронный инфракрасный WF-5000. B. Well Swiss AG, Швейцария). Анализ результатов осуществляли по данным, полученным до операции, а также на 7, 14 и 21 день после операции. Общий срок наблюдения за животными составлял 21 день. После эвтаназии крыс проводили забор крови. В сыворотке крови экспериментальных животных определили концентрацию С-реактивного белка (СРБ) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/BM 902 (Япония), используя наборы реагентов Vital Diagnostic (СПб, Россия).

В результатах клинических наблюдений категориальные переменные выражали в процентах; непрерывные переменные представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Результаты лабораторных исследований представляли в виде медианы, 1–3 квартиля (Me, Q1-Q3).

Статистический анализ количественных данных проводили в программе AtteStat 13.1 (Россия). Достоверность различий количественных данных, полученных при клинических наблюдениях в пределах одной группы экспериментальных животных, оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Достоверность различий между значениями лабораторных показателей животных экспериментальных групп со значениями интактных животных оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок, межгрупповые отличия – с применением H-критерия Крускал-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая информация и визуализирующие методы обследования являются составной частью диагностики и оценки прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса [5]. Как правило, в острой фазе заболевания отмечают боль, покраснение и отек в области поражения, повышение температуры тела. На более поздних стадиях могут наблюдаться гнойные выделения. Однако часто признаки воспаления могут носить менее выраженный характер или вообще отсутствовать [10].

В проведенном исследовании, на основании ежедневных клинических осмотров экспериментальных животных, был проведен анализ патологических проявлений общего и локального характера (Табл. 1). В группе 1.2 проведение электровоздействия на ранних сроках вызывало ухудшение общего состояния в ранний послеоперационный период и не приводило к уменьшению гнойной экссудации из спицевых каналов по сравнению с группой 1.1. При этом происходило незначительное снижение числа случаев отека в области оперированного сегмента и демонтажа аппарата по причине нестабильности конструкции, а также не было выявлено нарушений функций суставов и уменьшения объема заднебедренной группы мышц. В группе 1.3 при проведении электровоздействия в более позднем послеоперационном периоде снижалось число случаев отека в области оперированного сегмента и гнойной экссудации из спицевых каналов. Также было выявлено меньшее количество нарушений функций суставов и изменения объема мышц заднебедренной группы по сравнению с группой 1.1.

Таблица 1.

Частота встречаемости патологических признаков, %

Серия	Серия 1 (S. aureus)			Серия 2 (E. coli)			Серия 3 (P. aeruginosa)		
	1 (n=8)	2 (n=6)	3 (n=4)	1 (n=6)	2 (n=5)	3 (n=6)	1 (n=6)	2 (n=6)	3 (n=6)
Признак / Группа									
Ухудшение общего состояния в ранний п/о период	0	16,7	0	17	0	17	33,3	0	0
Анемия слизистых и кожных покровов	0	0	0	0	0	0	66,7	0	0
Отек в области оперированного сегмента	100	83,3	75	17	40	67	100	100	83,3
Гнойные выделения из спицевых каналов (минимальный/максимальный срок появления, сутки)	100 9/15	100 7/12	50 7/20	83 10/17	60 9/16	100 11/19	66,7 16/21	100 14	33,3 14/21
Демонтаж аппарата по причине нестабильности	75	66,7	75	67	20	50	16,7	66,7	33,3
Нарушение функций тазобедренного и коленного суставов	50	0	25	0	0	0	0	33,3	0
Уменьшение объема заднебедренной группы мышц оперированной конечности	12,5	0	0	0	0	0	0	83,3	0
Частота патологических признаков	48,2	52,3	32,1	26,2	17,1	38,9	40,5	54,8	21,4

Примечания: 1 – группа без электровоздействия; 2 – группа с электровоздействием на 0, 2, 4 и 6 сутки после операции; 3 – группа с электровоздействием на 7, 9, 11 и 13 сутки после операции.

В группе 2.2 проведение электровоздействия на ранних сроках приводило к уменьшению количества животных, у которых были зафиксированы гнойные выделения из спицевых каналов, и требовался демонтаж аппарата по причине нестабильности. Кроме того, у крыс этой группы не отмечалось ухудшения общего состояния в ранний послеоперационный период. Однако, по сравнению с группой 2.1, чаще отмечался отек в области оперированного сегмента. Воздействие электрическим током в более поздние сроки после инокуляции бактериального агента в группе 2.3 влекло за собой увеличение случаев отека мягких тканей в области оперированного сегмента и гнойных выделений из спицевых каналов. Однако, несмотря на усугубление клинических признаков воспалительного процесса, нестабильность металлоконструкции в данной группе животных возникала реже по сравнению с группой 2.1.

В группе 3.2 проведение электровоздействия на ранних сроках вызывало возникновение нарушений функций суставов оперированной конечности и уменьшение объема заднебедренной группы мышц. Также, по сравнению с группой 3.1, возрастало количество животных с гнойными выделениями из спицевых каналов и признаками нестабильности металлоконструкции. При этом не было отмечено ухудшения общего состояния в ранний послеоперационный период и не возникали признаки анемии, наблюдаемые в группе 3.1. При отсроченном электровоздействии в экспериментальной группе 3.3 не выявляли ухудшения общего состояния и анемии слизистых оболочек и кожных покровов; также отмечали уменьшение количества крыс с признаками отека оперированного сегмента и гнойной экссудацией из спицевых каналов. Однако число случаев демонтажа аппарата в связи с развитием нестабильности возросло по сравнению с группой 3.1.

Симптомы остеомиелита кроме качественных признаков инфекции (отек, экссудация и т. д.), могут включать также и количественные показатели, в частности, изменения общей температуры тела и температуры пораженного сегмента. Температура является наиболее широко используемым биомаркером, применяющимся в качестве индикатора патологических процессов, происходящих в организме. Однако в экспериментальных работах других исследователей отмечается, что при моделировании остеомиелита стойкое значительное повышение температуры тела происходит на четвертой неделе после инфицирования [11].

В нашем исследовании средняя температура тела крыс в дооперационном периоде составила $36,94 \pm 0,22^{\circ}\text{C}$. Достоверное повышение отмечали в группах 1.1 и 1.2 на 21 сутки после инфицирования ($p = 0,036$ и $p = 0,046$ соответственно). В группе 1.3 на 7 и 14 сутки статистически значимого изменения температуры зарегистрировано не было; к 21 суткам температура тела соответствовала дооперационным значениям без значимых различий (Табл. 2).

В группе 2.1 общая температура тела превышала дооперационные показатели на 7 сутки, в группе 2.3 – на 14 сутки ($p = 0,028$ в обоих случаях). В группе 2.2 на всех этапах эксперимента температурные показатели были близки к дооперационным значениям.

В группе 3.2 значимое повышение общей температуры зафиксировано на 7 сутки эксперимента ($p = 0,028$); в группе 3.3 – на 14 сутки ($p = 0,043$). В группе 3.1 статистически значимых изменений не было выявлено ни на одном сроке наблюдения.

Общая температура тела ($M \pm SD$), °C

Серия	Группа	До операции	Сутки после операции		
			7	14	21
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	36,94±0,22	37,43±0,51	37,06±0,58	37,54±0,65*
	2 (n=6)		37,23±1,03	37,12±0,64	37,57±0,6*
	3 (n=4)		37,35±0,56*	37,28±0,17	36,95±0,64
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)		37,58±0,38*	37,35±0,86	37,13±1,06
	2 (n=5)		37,05±0,41	36,95±0,86	37,0±0,73
	3 (n=6)		37,2±0,28	37,38±0,23*	36,85±0,53
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)		37,13±0,51	36,83±0,79	37,22±0,71
	2 (n=6)		37,8±0,53*	37,02±0,81	37,13±0,29
	3 (n=6)		37,38±0,52	37,43±0,25*	37,08±0,96

Примечание: * – $p < 0,05$

Местная температура оперированной конечности на уровне средней трети бедра не имела статистически значимых отличий от дооперационных значений на протяжении всего периода наблюдений во всех группах серий 2 и 3, а также в группе 1.2 (Табл. 3). В группе 1.1 на 7 и 14 сутки отмечали ее достоверное снижение относительно нормальных значений ($p = 0,046$ в обоих случаях). В группе 1.3 также отмечалось снижение средней температуры в области оперированного сегмента, но статистической разницы установлено не было ($p = 0,068$).

Сравнительный анализ местной температуры оперированной и контралатеральной конечностей не выявил достоверных отличий данных показателей ни в одной из групп серии 1 и в группе 2.1. Статистически значимая разница местных температур инфицированной и интактной конечностей наблюдалась в группе 2.2 на 7 ($p = 0,046$) и 21 ($p = 0,028$) сутки; в группе 2.3 – на 7 ($p = 0,043$) и 14 ($p = 0,028$) сутки; в группе 3.1 – на 21 ($p = 0,027$) сутки; в группах 3.2 и 3.3 – на 7 сутки ($p = 0,043$ и $p = 0,018$ соответственно). Во всех случаях температура оперированной конечности была выше, чем температура контралатеральной конечности.

Таблица 3

Местная температура тазовых конечностей на уровне средней трети бедра ($M \pm SD$), °C.

Серия	Группа	До операции		Сутки после операции					
		опер.	контрл.	7		14		21	
				опер.	контрл.	опер.	контрл.	опер.	контрл.
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	37,12 ±0,75	37,18 ±0,86	36,27 ±0,47*	36,82 ±0,84	36,53 ±0,46*	36,65 ±0,56	36,96 ±0,61	36,98 ±0,61
	2 (n=6)	37,08 ±0,68	37,13 ±0,78	37,1 ±0,45	36,73 ±0,45	37,2 ±0,13	36,92 ±0,32	37,02 ±0,33	36,6 ±0,3
	3 (n=4)	37,12 ±0,67	37,15 ±0,78	37,03 ±0,63	36,7 ±0,44	37,28 ±0,29	36,78 ±0,17	36,38 ±0,13	36,6 ±0,36
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)	37,1 ±0,67	37,13 ±0,8	37,02 ±0,26	36,5 ±0,95	36,85 ±0,64	36,58 ±0,55	37,22 ±0,55	36,97 ±0,54
	2 (n=5)	37,1 ±0,7	37,17 ±0,75	37,58 ±0,29**	37,28 ±0,4	37,45 ±0,64	36,8 ±0,73	37,27 ±0,35**	36,8 ±0,27
	3 (n=6)	37,1 ±0,66	37,13 ±0,76	37,32 ±0,41**	36,95 ±0,27	37,3 ±0,13**	36,88 ±0,2	37,08 ±0,52	36,85 ±0,3
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)	37,07 ±0,71	37,13 ±0,76	37,1 ±0,42	36,9 ±0,49	37,02 ±0,42	36,83 ±0,29	37,02 ±0,33**	36,83 ±0,37
	2 (n=6)	36,07 ±0,62	37,1 ±0,75	37,75 ±0,23**	37,37 ±0,56	37,15 ±0,25	37 ±0,41	36,55 ±0,4	36,53 ±0,37
	3 (n=6)	37,08 ±0,59	37,11 ±0,66	37 ±0,17**	36,65 ±0,38	37,18 ±0,22	36,85 ±0,53	36,68 ±0,44	36,53 ±0,57

*Примечание: опер. – оперированная конечность, контрл. – контралатеральная конечность; * – $p < 0,05$ в сравнении с дооперационными значениями; ** – $p < 0,05$ при сравнении оперированной и интактной конечностей.*

Результаты биохимического исследования сыворотки крови экспериментальных животных показали, что на 21 сутки после операции уровень С-реактивного белка (СРБ) у крыс групп 1.1 и 1.3 был статистически значимо выше значений интактных животных (Табл. 4). В группах 2.1 и 2.2 на 21 сутки после инфицирования уровень СРБ статистически значимо превышал значения интактных животных, а в группе 2.3 был достоверно ниже нормальных значений. Эти показатели в группе 2.3 были также достоверно ниже и относительно значений животных групп 2.1 и 2.2. В группе 3.1 и 3.3 на момент окончания эксперимента уровень СРБ статистически значимо превышал значения интактных животных. Значимых межгрупповых отличий отмечено не было.

Таблица 4.

Уровень С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови крыс на 21-е сутки после операции,
Медиана (Q1-Q3)

Серия	Группа	Интактные	Уровень С-реактивного белка, мг/л
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	10,4	11,6(10,8-12,0)*
	2 (n=6)	(10,1-10,5)	10,8(10,0-12,5)
	3 (n=4)		12,3(11,0-12,7)*
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)		12,0(11,3-13,4)*
	2 (n=5)		12,5(11,0-12,8)*
	3 (n=6)		8,8(8,2-9,8)*
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)		12,7(11,8-14,0)*
	2 (n=6)		10,9(9,4-11,5)
	3 (n=6)		11,6(11,4-12,0)*

*Примечания: * различия групп 1-3 с группой интактных животных $p < 0,05$; подчеркнуты межгрупповые различия показателей при $p < 0,05$.*

Таким образом, по совокупности результатов анализа клинических и лабораторных данных можно сделать вывод, что наиболее выраженный антимикробный эффект действия электрического тока, несмотря на ярко выраженные клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса на протяжении периода наблюдения, был обнаружен по отношению к *P. aeruginosa* при начале воздействия на 7 сутки после инфицирования. Кроме того, на 21 сутки эксперимента отмечался менее выраженный эффект электровоздействия по отношению к *S.aureus* и *E.coli* при начале воздействия с первых суток после инфицирования также на фоне значительных клинических проявлений остеомиелита.

Заключение. Результаты воздействия постоянным электрическим током на костную ткань при инфекционно-воспалительном процессе зависят от типа бактериального агента и времени начала электровоздействия после инфицирования.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2021–2023 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3 — патологическая физиология.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Овчиников Е.Н. – 30% (концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание текста, окончательное утверждение статьи для публикации).

Кубрак Н.В. – 25% (анализ результатов исследования, анализ литературы, написание текста).

Дюрягина О.В. – 15% (анализ результатов, написание текста).

Киреева Е.А. – 10% (анализ результатов, написание текста).

Тушина Н.В. – 10% (анализ результатов, написание текста).

Юшков Б.Г. – 10% (доработка и исправление рукописи).

Список литературы:

1. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Судницын А.С. Десятилетний опыт комплексного подхода к лечению больных хроническим остеомиелитом. Opinion Leader. 2021. 7. 34–43.
2. Lu F. et al. Emodin Combined with Multiple-Low-Frequency, Low-Intensity Ultrasound To Relieve Osteomyelitis through Sonoantimicrobial Chemotherapy. Microbiology Spectrum. 2022. 10 (5). DOI: 10.1128/spectrum.00544-22.
3. Рожков Н.И., Ермаков А.М., Бурцев А.В. и соавт. Анализ экономической и клинической эффективности одно- и двухэтапных ревизий при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы). Гений ортопедии. 2022. 28 (6). 842–851. [DOI.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851)
4. Судницын А.С., Ключин Н.М., Ступина Т.А., Дьячкова Г.В. Анализ применения чрескостного остеосинтеза в лечении больных с диабетической остеоартропатией, осложненной хроническим остеомиелитом. Гений ортопедии. 2023. 29 (4). 388–394. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394).
5. Kavanagh N. et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. Clinical microbiology reviews. 2018. 31 (2). DOI: 10.1128/CMR.00084-17.
6. Petrofsky J. et al. Effect of electrical stimulation on bacterial growth. Orthop Neurosurg. 2008. 31. 43.
7. Овчинников Е.Н., Стогов М.В., Дюрягина О.В., Кубрак Н.В., Силантьева Т.А. Способ моделирования остеомиелита бедренной кости у мелких лабораторных животных. Патент RU 2791230 C1, 06.03.2023.
8. Кубрак Н.В., Дюрягина О.В., Овчинников, А. Н. Дьячков. Клинико-рентгенологическая характеристика остеомиелита в условиях внешнего металлоостеосинтеза (экспериментальное исследование). Современные проблемы науки и образования. 2022. 2. 115. DOI: 10.17513/spno.31621.
9. Ovchinnikov E.N., Godovykh N. V., Dyuryagina O. V. et al. Antimicrobial Efficacy of Exposure of Medical Metal Implants to Direct Electric Current. Biomedical Engineering. 2022. 55 (5). 323–327. DOI 10.1007/s10527-022-10128-z.
10. Glaudemans A. W. J. M. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2019. 46. 957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
11. Odekerken J. C. E. et al. A rabbit osteomyelitis model for the longitudinal assessment of early post-operative implant infections. Journal of orthopaedic surgery and research. 2013. 8. 1-13. DOI: 10.1186/1749-799X-8-38.

References:

1. Klyushin N.M., Ermakov A.M., Sudnitsyn A.S. Ten years of experience in an integrated approach to the treatment of patients with chronic osteomyelitis. Opinion Leader. 2021. 7. 34–43. in Russian.
2. Lu F. et al. Emodin Combined with Multiple-Low-Frequency, Low-Intensity Ultrasound To Relieve Osteomyelitis through Sonoantimicrobial Chemotherapy. Microbiology Spectrum. 2022. 10 (5). DOI: 10.1128/spectrum.00544-22.
3. Rozhkov N.I., Ermakov A.M., Burtsev A.V. et al. Analysis of the economic and clinical effectiveness of one- and two-stage revisions in the treatment of hip periprosthetic infection (literature review). Genij Ortopedii. 2022. 28 (6). 842–851. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851). in Russian.
4. Sudnitsyn A.S., Klyushin N.M., Stupina T.A., Dyachkova G.V. Analysis of the use of transosseous osteosynthesis in the treatment of patients with diabetic osteoarthropathy complicated by chronic osteomyelitis. Genij Ortopedii. 2023. 29 (4). 388–394. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394). in Russian.

5. Kavanagh N. et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clinical microbiology reviews*. 2018. 31 (2). DOI: 10.1128/CMR.00084–17 .
6. Petrofsky J. et al. Effect of electrical stimulation on bacterial growth. *Orthop Neurosurg*. 2008. 31. 43.
7. Ovchinnikov E.N., Stogov M.V., Diuriagina O.V., Kubrak N.V., Silantyeva T.A. A method for modeling osteomyelitis of the femur in small laboratory animals. Patent RU 2791230 C1, 03.06.2023. in Russian.
8. Kubrak N.V., Diuriagina O.V., Ovchinnikov, A.N. Dyachkov. Clinical and radiological characteristics of osteomyelitis in conditions of external metal osteosynthesis (experimental study). *Modern problems of science and education*. 2022. 2. 115. DOI: 10.17513/spno.31621. in Russian.
9. Ovchinnikov E.N., Godovykh N.V., Dyuryagina O.V. et al. Antimicrobial Efficacy of Exposure of Medical Metal Implants to Direct Electric Current. *Biomedical Engineering*. 2022. 55 (5). 323–327. – DOI 10.1007/s10527-022-10128-z.
10. Glaudemans A. W. J. M. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019. 46. 957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
11. Odekerken J. C. E. et al. A rabbit osteomyelitis model for the longitudinal assessment of early post-operative implant infections. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2013. 8. 1-13. DOI: 10.1186/1749-799X-8–38.

Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Караваева Т.М., Терешков П.П.,
Переломова А.А., Коцюржинская Н.Н.

**РОЛЬ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (ICAM-1), АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ
КЛЕТОК (VCAM-1) И КАЛЬПРОТЕКТИНА (MRP8/14) В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Чита, ул. Горького, 39а, 672000**

Цель исследования: изучить содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, оценить роль данных молекул в патогенезе заболевания.

Материалы и методы. Сформированы 4 группы лиц: 1 (контрольная) – 21 здоровый человек; 2 – 21 человек с предиабетом, 3 – 21 пациент с СД 2 типа без осложнений. В 4 группу включены 63 больных с диабетической ретинопатией на фоне СД 2 типа, которые в дальнейшем распределены на 3 группы по 21 человеку в каждой: с непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной стадиями. В сыворотке крови определены концентрации ICAM-1, VCAM-1 и кальпротектина (MRP8/14) наборами для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США). Результаты оценены с помощью проточного цитофлуориметра CytoFlex (США). Обсчет результатов проведен программой Jatovi версия 2.3.

Результаты. У лиц с предиабетом увеличено содержание MRP8/14 на 111,7% ($p < 0,001$) относительно контроля. При СД 2 типа без ретинопатии значения MRP8/14 белка превышают контрольные в 2,7 раза ($p < 0,001$) и таковые у лиц с предиабетом на 29,2% ($p = 0,049$). В группе пациентов с непролиферативной стадией ДР уровень ICAM-1, VCAM-1 и MRP8/14 выше контрольных значений и величин в группах лиц с предиабетом и пациентов с СД без осложнений. При препролиферативной стадии количество молекул адгезии еще более увеличивается, при пролиферативной – концентрации VCAM-1 и кальпротектина остаются высокими, а уровень ICAM-1 повышается относительно предыдущих стадий.

Заключение. Увеличение уровня MRP8/14 при СД и рост концентраций ICAM-1, VCAM-1 при начальной стадии ДР свидетельствует об участии данных молекул в инициации ДР при СД 2 типа. Изучение связи данных маркеров с развитием ДР может предоставить дополнительную информацию для разработки стратегий профилактики, лечения ДР и прогнозирования осложнения.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, молекулы адгезии, кальпротектин.

Saklakova O.A., Maksimenya M.V., Fefelova E.V., Karavaeva T.M., Tereshkov P.P., Perelomova A.A.,
Kotsyurzhinskaya N.N.

**ROLE OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES (ICAM-1), VASCULAR CELL
ADHESION (VCAM-1) AND CALPROTECTIN (MRP8/14) IN PATHOGENESIS OF DIABETIC
RETINOPATHY**

Chita State Medical Academy, Chita, Gorky str., 39A, 672000

Aim of the research. The aim is to study the content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and calprotectin in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus and various stages of diabetic retinopathy. The aim is also to evaluate the role of these molecules in the pathogenesis of the disease.

Materials and methods. Four groups of people were formed: first group (control group) included 21 healthy individuals; second group included 21 patients with prediabetes, third group 21 patients with type 2 diabetes. The fourth group included 63 patients with diabetic retinopathy, and this group was further divided into 3 groups of 21 people each: with non-proliferative stage of DR, with preproliferative stage, with proliferative stage..

The concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and calprotectin (MRP8/14) in blood serum were determined using Human Vascular Inflammation Panel 1 multiplex analysis kits from Biolegend (USA). The results were assessed using CytoFlex flow cytometer (USA). The results were calculated using Jamovi version 2.3.

Results. *In individuals with prediabetes, the content of MRP8/14 was increased by 111,7% ($p < 0,001$) relative to the control group. In type 2 diabetes without retinopathy, the values of MRP8/14 protein exceed the control group values by 2,7 times ($p < 0,001$) and those in individuals with prediabetes by 29,2% ($p = 0,049$). In the group of patients who had non-proliferative stage of DR, the levels of ICAM-1, VCAM-1 and MRP8/14 are higher than control group values in the groups of people with prediabetes and patients with diabetes without complications. During the preproliferative stage, the number of adhesion molecules increases even more; during the proliferative stage, the concentrations of VCAM-1 and calprotectin remain high, and the level of ICAM-1 increases relative to the previous stages.*

Conclusion. *Increasing of MRP8/14 level in diabetes and increasing of ICAM-1 and VCAM-1 concentrations in the initial stage of DR demonstrate the role of these molecules in the initiation of DR in type 2 diabetes. Researching the relationship between these markers and the development of DR can provide additional information to develop strategies for prevention and treatment of DR as well as predicting its complications.*

Key words: *diabetic retinopathy, adhesion molecules, calprotectin*

Согласно данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), сахарный диабет (СД) по всему миру в 2021 году был диагностирован более чем у 537 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение числа пациентов до 783 млн [1, 2]. В Российской Федерации (РФ), так же как и в других странах мира, продолжается рост распространенности СД – за 2022 год количество пациентов с сахарным диабетом увеличилось на 345 тыс. человек – рост по сравнению с прошлым годом на 15%. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным ФРСД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ) [1]. Растущее число пациентов с диабетом также предсказывает увеличение распространенности его осложнений, и в том числе диабетической ретинопатии (ДР), которая является основной причиной потери зрения среди населения и развивается примерно у 30% пациентов с СД [2]. Ретинопатия – это сложное многофакторное заболевание, в котором различают 3 последовательные стадии развития: непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная стадии. Данное осложнение начинается с небольших начальных проявлений, связанных с повышенной проницаемостью мелких кровеносных сосудов сетчатки (непролиферативная ретинопатия), приводит к окклюзии сосудов (препролиферативная ретинопатия), а в последующем – к более тяжелым поражениям (пролиферативная ретинопатия) с появлением новообразованных сосудов и рубцовой ткани [3, 4]. Ранними морфологическими признаками ДР являются истончение базальной мембраны, пролиферация клеток эндотелия и апоптоз перицитов. В результате этих патологических процессов происходит расширение капилляров и формирование микроаневризм. Возникает дисфункция эндотелия, которая оказывает значительное влияние на гемодинамику глаза. Все эти изменения имеют важное значение в патогенезе ДР [3].

Пусковым патомеханизмом диабетической ретинопатии признана хроническая гипергликемия, вызывающая изменения в основных молекулярных процессах, таких как действие протениназы, полиоловый и гексозаминовый пути, гликирование биополимеров и свободнорадикальные процессы. Это тесно связано с нарушением регуляции аутофагии, митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, активацией глии и воспалением при прогрессировании ДР [2], способствует микрососудистой дегенерации и разрушению гемато-ретиального барьера. Апоптоз перицитов и эндотелиальных клеток, окклюзия капилляров и повышение проницаемости сосудов приводят к нарушению микроциркуляции, создают гипоксически-ишемическую среду в сетчатке. Возникающие биохимические нарушения ответственны за повреждения нейронов (нейродегенерацию, апоптоз, изменение нейронных связей, глиоз), а также за деградацию сосудов (ишемию, неоваскуляризацию) [2].

Патогенетическая роль биохимических изменений в развитии ДР подчеркивает важность исследований, раскрывающих изменения метаболизма отдельных молекул и тем самым способствующих выявлению ранних лабораторных маркеров этой патологии и указывающих на перспективные терапевтические

цели.

Кальпротектин 8/14 (MRP8/14), также известный как миелоидный белок, представляет собой гетеродимер двух кальций-связывающих белков (S100A8 и S100A9, называемых еще MRP8 и MRP14, участвующих в кальций-зависимой передаче сигналов. MRP8/14 экспрессируется активированными гранулоцитами и макрофагами человека при воспалении. Среди его функций – активация НАДФН-оксидазы, ТOLL-подобных рецепторов 4 (TLR4) и рецепторов конечных продуктов гликирования, что, в свою очередь, запускает в клетках целый ряд сигнальных систем, имеющих важное значение в патогенезе микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [3, 5].

Молекулы адгезии, такие как молекулы внутриклеточной клеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), предположительно являются факторами неоваскуляризации при диабетической ретинопатии [6].

Цель исследования: изучить содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями диабетической ретинопатии, оценить роль данных молекул в патогенезе заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в 2022–2023 гг. Дизайн исследования был согласован с принципами надлежащей клинической (ГОСТР 52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Для достижения цели работы на первом этапе проведено офтальмологическое обследование более 200 человек и затем сформированы 4 группы лиц. В контрольную группу (n = 21) были включены здоровые лица (средний возраст – 49,4 года).

В 1 клиническую группу вошли 21 человек с предиабетом (средний возраст – 44,5 года). В данную группу были включены 11 человек с гипергликемией натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л и 9 человек с нарушением толерантности к глюкозе, то есть с уровнем гликемии после теста от 7,8 до 11,1 ммоль/л.

Во 2 группу включен 21 пациент с СД 2 типа без осложнений (средний возраст – 57 лет). Диагноз СД верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.).

В 3 группу вошли 63 человека с СД 2 типа и диабетической ретинопатией (средний возраст – 59,4 года). Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

В последующем пациенты с ДР были распределены на группы в зависимости от стадии заболевания. В 4 группу вошли 21 человек с непролиферативной стадией заболевания, в 5 – 21 человек с препролиферативной стадией, и в 6 – 21 пациент с пролиферативной ДР. Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

Клиническое исследование включало: визометрию, тонометрию, оценку критической частоты слияния мельканий, биомикроскопию переднего отдела глаза, офтальмоскопию, биомикроскопию и ультразвуковое исследование сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки глаза.

Критериями исключения из исследования явились: тяжелые осложнения диабета, другие заболевания глаз, HbA1c выше 12%, уровень АД выше 160/100 мм рт. ст., симптоматическая АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу.

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

У всех участников забирали кровь утром натощак и в сыворотке крови определяли содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и кальпротектина (MRP8/14) методом ИФА, используя наборы для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1

фирмы Biolegend (США). Результаты оценивали с помощью проточного цитофлуориметра CytoFlex (США).

Обсчет результатов проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы, межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счет сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела–Уоллиса (H) с последующим определением уровня значимости p . Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела–Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций, использован критерий Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, при оценке значения p [7]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что у пациентов с предиабетом в сыворотке крови было повышено содержание белка MRP8/14 на 111,7% ($p < 0,001$) относительно контроля (табл. 1). У пациентов с СД без ретинопатии значения миелоидного белка превышали контрольные в 2,7 раза ($p < 0,001$) и были достоверно выше, чем у лиц с предиабетом на 29,2% ($p = 0,049$).

Таблица 1.

Уровень молекул адгезии и кальпротектина в сыворотке крови у лиц с предиабетом и СД
(Me (25-й; 75-й))

Показатели/ Группы	Контроль (n=21)	Предиабет (n=21) 1 группа	СД 2 типа (n=21) 2 группа	СД 2 типа+РП (n=63) 3 группа	Тестовая статистика, Df=3
ICAM-1 (нг/мл)	675 (606; 728)	812 (694; 813)	772 (705; 812)	1248* (927; 1889) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=46,86 $p < 0,001$
VCAM-1 (нг/мл)	334 (231; 496)	438 (361; 462)	543 (301; 630)	682* (608; 999) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=21,74 $p = 0,002$
MRP8/14 (нг/мл)	68,5 (38,5; 79,0)	144* (139; 158)	186* (155; 267) $p_1 = 0,049$	1465* (1221; 1869) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	H=54,95 $p < 0,001$

Примечание: * – статистически-значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни; p_1 – статистическая значимость различий между первой и второй группой; p_2 – статистическая значимость различий между первой и третьей группой; p_3 – статистическая значимость различий между второй и третьей группой.

Белок MRP8/14 является внутриклеточным, содержание в цитозоле составляет 40–60% общего количества белков, поэтому его сывороточные концентрации отражают активацию нейтрофильных гранулоцитов и процесс их дегрануляции (нетоз). Кальпротектин 8/14 (MRP8/14), оказывая провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки, способствует развитию воспалительных реакций *in vivo* [8, 9, 10]. Имеются данные, что MRP8/14 действует на клетки посредством связывания с TLR4 и RAGE на мембране, а затем стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов посредством ERK и JNK-опосредованной активности NF- κ B [11]. Ингибируя синтез иммуноглобулинов, хемотаксис, активацию и дегрануляцию тромбоцитов, фагоцитоз нейтрофилов, их пролиферацию [9, 10], MRP8/14 утяжеляет течение патологического процесса, способствует его хронизации [8]. Максимальное увеличение уровня MRP8/14 у больных с ретинопатией еще раз указывает на то, что воспаление играет важную роль в патогенезе сосудистых осложнений при СД.

Уровень молекул адгезии в крови у лиц с предиабетом и СД без осложнений статистически значимо не отличался от контроля, хотя цифры ICAM-1 демонстрировали некую тенденцию к росту (табл. 1).

Между тем в своих исследованиях Khalfaoui T. и соавт. (2008), изучая экспрессию молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) методом иммуногистохимии в конъюнктиве пациентов с диабетом, обнаружили статистически значимое увеличение экспрессии этих белков у больных диабетом с ДР и без нее по сравнению с нормальной конъюнктивой [12].

Примечательно то, что в группе пациентов с ДР величины всех изученных нами молекул были статистически значимо выше значений контроля, а также значений у лиц с предиабетом и у пациентов с СД без осложнений. В связи с этим результаты пациентов с ДР в дальнейшем мы сравнивали с таковыми больных СД без осложнений (табл. 2).

Таблица 2.

Уровень молекул адгезии и кальпротектина в сыворотке крови у лиц с СД и различной стадией ДР (Ме (25-й; 75-й))

Показатели/ Группы	СД 2 типа (n=21)	Непролиферативная ДР (n=21) 4 группа	Препролиферативная ДР (n=21) 5 группа	Пролифера-тивная ДР (n=21) 6 группа	Тестовая статистика, Df=3
ICAM-1 (нг/мл)	772 (705; 812)	987* (831; 1377)	1493* (1248; 1879) $p_1=0,049$	3036* (2047; 3824) $p_2=0,009$ $p_3=0,040$	H=27,10 $p<0,001$
VCAM-1 (нг/мл)	543 (301; 630)	496 (393; 651)	934* (642; 1019) $p_1=0,03$	1059* (792; 1131) $p_2<0,001$	H=11,53 $p=0,009$
MRP8/14 (нг/мл)	186 (155; 267)	1330* (566; 1698)	1823* (1443; 1956)	1490* (1289; 1757)	H=31,40 $p<0,001$

Примечание: * – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни; p_1 – статистическая значимость различий между первой и второй группой; p_2 – статистическая значимость различий между первой и третьей группой; p_3 – статистическая значимость различий между второй и третьей группой.

В группе пациентов с непролиферативной стадией ДР значения ICAM-1 и MRP8/14 были выше, чем в группе лиц с СД на 27,8% ($p = 0,041$) и на 615,0% ($p < 0,001$) соответственно. При препролиферативной стадии уровень молекул адгезии превышал значения группы с непролиферативной стадией: ICAM-1 – на 51,3% ($p = 0,049$), VCAM-1 – на 88,3% ($p = 0,03$). При пролиферативной стадии значения VCAM-1 и кальпротектина продолжали оставаться высокими, а уровень молекул ICAM-1 еще увеличился и уже превысил таковой у пациентов 5 группы на 103,3% ($p = 0,040$).

VCAM-1 экспрессируется в основном эндотелиальными клетками [13] под влиянием провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, высокой концентрации глюкозы, агонистов TOLL-подобных рецепторов и окисленных липопротеинов низкой плотности [4]. Предполагается, что VCAM-1 индуцирует ангиогенез [6].

ICAM-1 представляет собой иммуноглобулин-(Ig)-подобный трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток [14]. Он влияет на адгезию циркулирующих иммунных клеток к эндотелию и способствует миграции иммунных клеток и периваскулярной инфильтрации, способствуя тем самым инициации и поддержанию воспалительного процесса. Показано, что повышенные уровни ICAM-1 и его лигандов наблюдались у пациентов с ДР [15].

Увеличение количества ICAM-1, VCAM-1, кальпротектина у пациентов с ДР при СД 2 типа, зарегистрированное в нашем исследовании, подтверждает наличие воспаления сосудистой стенки у обследуемых лиц и отражает патофизиологическую значимость изучаемых показателей в механизме развития сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Можно предположить, что комплекс миелоидного белка MRP8/14 может являться маркером микрососудистых изменений в сетчатке на ранней стадии. При активации фагоцитов MRP8 и MRP14

образуют MRP8/14 комплекс, который транслоцируется в цитоскелет и плазматическую мембрану [16, 17]. Это раннее событие трансэндотелиальной миграции и представляет собой взаимодействие MRP-экспрессирующих нейтрофилов и моноцитов с эндотелием [16]. Существует гипотеза, что системное воспаление при СД приводит к увеличению трансэндотелиальной миграционной активности моноцитов и нейтрофилов и, следовательно, к микрососудистым изменениям в сетчатке [16].

Сетчатка обладает привилегированным иммунитетом, и обычно активация глиальных клеток сетчатки является первой реакцией на раздражители. Клетки микроглии являются основными реактивными иммунными клетками и важными хранителями гомеостаза сетчатки. Этот тип клеток контролирует среду сетчатки и эффективно реагирует на различные типы проблем, активируясь, меняя свою морфологию, иммунореактивность и миграцию на основе сложного микроглиально-нейронального контакта [2]. Вначале они пытаются сохранить целостность тканей, но в результате длительного стресса становятся чрезмерно активированными и экспрессируют несколько маркеров воспаления (хемокины, цитокины, цитотоксины). Гипергликемия, гипертония, окислительный стресс, апоптоз, AGE и повышенная выработка конечных продуктов липоксидации вместе ответственны за индукцию воспалительной передачи сигналов при ДР [2]. Воспаление – это неспецифический ответ иммунной системы на альтерирующие раздражители и один из важных факторов ДР. Иммунная активация ответственна за структурные и функциональные изменения при ДР, которая была идентифицирована как хроническое воспалительное заболевание сетчатки низкой степени тяжести [2]. Молекулы ICAM-1, VCAM-1 провоцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию и лейкостаз, повреждение плотных контактов между эндотелиальными клетками и инфильтрацию нейросенсорной сетчатки лейкоцитами с последующим нарушением гематоретинального барьера. Возникающее повреждение эндотелия, усиление агрегации элементов крови, активация факторов коагуляции приводят к окклюзии капилляров и ретинальной ишемии, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), что в свою очередь способствует неоваскуляризации [6, 14, 18].

Заключение. Гипергликемия у лиц с предиабетом сопровождается ростом уровня сывороточного кальпротектина (MRP8/14) в крови. При СД 2 типа без осложнений и при ДР наблюдается увеличение концентрации MRP8/14 и ICAM-1. Количество данных молекул значительно повышается в крови у больных с непролиферативной стадией ДР относительно пациентов с СД без осложнений. Это свидетельствует об участии MRP8/14 и ICAM-1 в инициации диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. При препролиферативной стадии уровень молекул ICAM-1 и VCAM-1 увеличивается, при пролиферативной стадии значения VCAM-1 и кальпротектина остаются высокими, а величины ICAM-1 повышаются относительно предыдущих стадий.

Рост концентрации MRP8/14, вероятно, может быть предиктором развития ДР, что требует дальнейшего изучения. Молекулы клеточной адгезии, а также белок MRP8/14 [12] провоцируют воспаление в эндотелии и являются индикаторами микрососудистых осложнений у пациентов с СД2. Связь этих маркеров с развитием ДР может предоставить дополнительную информацию для разработки стратегий профилактики, лечения ДР и прогнозирования осложнений.

Информация о финансировании. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья соответствует специальности 3.3.3. - патологическая физиология

Участие авторов.

Саклакова О.А. – разработка концепции, сбор данных научной литературы, подбор пациентов, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Фефелова Е.В. – разработка концепции, сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Максименя М.В. – сбор данных научной литературы, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Каравеева Т.М. – сбор данных научной литературы, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, техническое редактирование.

Терешков П.П. – сбор данных лабораторного исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Переломова А.А. – сбор данных научной литературы, подбор пациентов, утверждение окончательного текста статьи.

Коцюржинская Н.Н. – сбор данных научной литературы, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 104–123. DOI 10.14341/DM13035.
2. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E. et al. Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (10). 8728. DOI 10.3390/ijms24108728.
3. Balasundaram M.K., Sheth P.G., Singh A. Serum calprotectin: A marker for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *J Family Med Prim Care*. 2021. 10 (11). 4324–4325. DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe_891_21.
4. Cook-Mills J.M., Marchese M.E., Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal*. 2011. 15 (6). 1607–38. DOI: 10.1089/ars.2010.3522.
5. Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии. *Проблемы Эндокринологии*. 2021. 67 (3). 4–9. DOI 10.14341/probl12778.
6. Kaur G., Sharma D., Bisen S. et al. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Commun. Biol*. 6, 516 (2023). DOI. 10.1038/s42003-023-04905-z.
7. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 2. 169–176. DOI. 10.52485/19986173_2020_2_169.
8. Abu El-Asrar A.M., Alam K., Siddiquei M.M. et al. Myeloid-Related Protein-14/MRP-14/S100A9/Calgranulin B is Associated with Inflammation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018. 26 (4). 615–624. DOI: 10.1080/09273948.2016.1245759.
9. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental biology and medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 2017. 242(8). 859–873. DOI: 10.1177/1535370216681551.
10. Коpec-Medrek M., Widuchowska M., Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016. 54 (6). 306–309. DOI: 10.5114/reum.2016.64907.
11. Ma L., Sun P., Zhang J.C., Zhang Q., Yao S.L. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *Int J Mol Med*. 2017. 40 (1). 31–38. DOI 10.3892/ijmm.2017.2987.
12. Khalfaoui T., Lizard G., Ouertani-Meddeb A. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Mol Histol*. 2008. 39 (2). 243–9. DOI 10.1007/s10735-007-9159-5.
13. Gao P., Liu Y., Wang X. et al. Adhesion molecule-targeted magnetic particle imaging nanoprobe for visualization of inflammation in acute lung injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023. DOI 10.1007/s00259-023-06550-4.
14. Cao X.X., Yang J.K., Wang L. Association between intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) polymorphisms and diabetic foot susceptibility: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99 (11). e18052. DOI 10.1097/MD.00000000000018052.
15. Yao Y., Du J., Li R. et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019. 95 (1121):162–168. DOI 10.1136/postgradmedj-2018-136102.

16. Burkhardt K., Schwarz S., Pan C. et al. Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2009. 8. 10. DOI 10.1186/1475-2840-8-10.
17. Gu W., Cui J., Shi M. et al. Serum myeloid-related protein 8/14 is a potential predictor of diabetic kidney disease. *Discov Med.* 2020. 30 (160). 97–105.
18. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M. et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 9. 14:1072288. DOI 10.3389/fendo.2023.1072288.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023. 26 (2). 104–123. DOI 10.14341/DM13035. in Russian.
2. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E. et al. Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(10). 8728. DOI 10.3390/ijms24108728.
3. Balasundaram M.K., Sheth P.G., Singh A. Serum calprotectin: A marker for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *J Family Med Prim Care.* 2021. 10 (11). 4324–4325. DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe_891_21.
4. Cook-Mills J.M., Marchese M.E., Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal.* 2011. 15 (6). 1607–38. DOI: 10.1089/ars.2010.3522.
5. Kalandiya M.M., Tokmakova A.Yu., Galstyan G.R. The role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroarthropathy. *Problems of Endocrinology.* 2021. 67 (3). 4–9. DOI. 10.14341/probl12778. in Russian.
6. Kaur G., Sharma D., Bisen S. et al. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Commun. Biol.* 6, 516 (2023). DOI. 10.1038/s42003-023-04905-z.
7. Mudrov V.A. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS softwarepackage. *The Transbaikal medical bulletin.* 2020. 2. 169–176. DOI. 10.52485/19986173_2020_2_169. in Russian.
8. Abu El-Asrar A.M., Alam K., Siddiquei M.M. et al. Myeloid-Related Protein-14/MRP-14/S100A9/Calgranulin B is Associated with Inflammation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018. 26 (4). 615–624. DOI: 10.1080/09273948.2016.1245759.
9. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental biology and medicine Society for Experimental Biology and Medicine.* 2017. 242 (8). 859–873. DOI: 10.1177/1535370216681551.
10. Kopec-Medrek M., Widuchowska M., Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia.* 2016. 54 (6). 306–309. DOI: 10.5114/reum.2016.64907.
11. Ma L., Sun P., Zhang J.C., Zhang Q., Yao S.L. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *Int J Mol Med.* 2017. 40 (1). 31–38. DOI 10.3892/ijmm.2017.2987.
12. Khalfaoui T., Lizard G., Ouertani-Meddeb A. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Mol Histol.* 2008. 39 (2). 243–9. DOI 10.1007/s10735-007-9159-5.
13. Gao P., Liu Y., Wang X. et al. Adhesion molecule-targeted magnetic particle imaging nanoprobe for visualization of inflammation in acute lung injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023. DOI 10.1007/s00259-023-06550-4.
14. Cao X.X., Yang J.K., Wang L. Association between intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) polymorphisms and diabetic foot susceptibility: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99 (11). e18052. DOI 10.1097/MD.00000000000018052.

15. Yao Y., Du J., Li R. et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019. 95 (1121):162–168. DOI 10.1136/postgradmedj-2018-136102.
16. Burkhardt K., Schwarz S., Pan C. et al. Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2009. 8. 10. DOI 10.1186/1475-2840-8-10.
17. Gu W., Cui J., Shi M. et al. Serum myeloid-related protein 8/14 is a potential predictor of diabetic kidney disease. *Discov Med.* 2020. 30 (160). 97–105.
18. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M. et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 9. 14:1072288. DOI 10.3389/fendo.2023.1072288.

doi : 10.52485/19986173_2024_2_61

УДК 616.944

^{1,2} Быков Ю.В., ^{1,3} Обедин А.Н., ¹ Зинченко О.В., ¹ Муравьёва А.А., ^{1,4} Яцук И.В.,
^{1,5} Волков Е.В., ^{1,6} Фишер В.В.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

² ГБУЗ Ставропольского края «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского»,
355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5;

³ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355002, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3/1;

⁴ ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи
города Ставрополя» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
355032, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17;

⁵ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 355002, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1;

⁶ ГБУЗ Ставропольского края «Шпаковская районная больница» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 356240, г. Ставрополь, ул. Ленина, 1

Септический шок (СШ) является тяжёлой ургентной патологией в педиатрической практике с высокими показателями заболеваемости и смертности. Интенсивная терапия при данном состоянии базируется на принципах объёмной инфузионной терапии, назначении антибиотиков и вазопрессорной поддержке. Экстренная помощь детям оказывается в условиях отделения анестезиологии и реанимации с обязательным уточнением этиологии СШ (посев крови на стерильность), обеспечении венозного доступа, постоянным мониторингом витальных функций и определением уровня лактата. Респираторная поддержка осуществляется по шаговому алгоритму: оксигенотерапия – неинвазивная вентиляция лёгких – искусственная вентиляция лёгких. При проведении инфузионной терапии на фоне СШ предпочтение отдаётся кристаллоидным растворам. Антибактериальная терапия подбирается эмпирически и должна быть осуществлена в течение первого часа оказания экстренной помощи. Вазопрессорная поддержка осуществляется за счёт введения инотропов, вазодилататоров и инодилататоров (норадреналин, адреналин, дофамин, добутамин) в случае нестабильной гемодинамики и неэффективности инфузионной терапии. Эффективность глюкокортикостероидов при СШ у детей и подростков не доказана. Знание современных алгоритмов интенсивной терапии СШ в педиатрической практике повысит качество оказания помощи данному контингенту пациентов и улучшит терапевтический прогноз.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, дети и подростки, интенсивная терапия

INTENSIVE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK IN PEDIATRIC PRACTICE

^{1,2} Bykov Yu.V., ^{1,3} Obedin A.N., ¹ Zinchenko O.V., ¹ Muravyeva A.A., ^{1,4} Yatsuk I.V.,
^{1,5} Volkov E.V., ^{1,6} Fischer V.V.¹ Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, Russia, 355017;² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 5 Ponomareva str., Stavropol, Russia, 355002; ³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, 3/1 Semashko str., Stavropol, Russia, 355002;⁴ Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 17 Tukhachevsky str., Stavropol, Russia, 355032;⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko str., Stavropol, Russia, 355002;⁶ Shpakovskaya District Hospital, 1 Lenin str., Stavropol, Russia, 356240

In pediatric practice, septic shock (SS) is a serious, urgent condition with a high incidence and increased risk of death. Intensive therapy in this condition is based on provision of volume-expansion fluid management, prescription of antibiotic medications, and vasopressor support. Urgent care for children is provided in an intensive care unit and includes mandatory determination of the aetiology of SS (by inoculation of blood samples for sterility), provision of venous access and continuous monitoring of vital signs with measurement of lactate levels. The intensity of respiratory support changes according to the following stepwise logic: oxygen therapy – non-invasive ventilation – mechanical ventilation. When providing fluid management to a patient with SS, preference is given to crystalloid solutions. Antibacterial therapy is devised empirically and must be administered within the first hour of ICU admission. If fluid management proves insufficient to ensure stable hemodynamic parameters, vasopressor support is provided by administering inotropic agents, vasodilators and inodilators (norepinephrine, epinephrine, dopamine and dobutamine). Evidence on the effectiveness of corticosteroids in children and adolescents with SS is lacking. Knowledge of the latest algorithms of intensive treatment of SS in pediatric practice will enhance the quality of care and improve the therapeutic prognosis in this category of patients.

Key words: sepsis, septic shock, children and adolescents, intensive therapy

Сепсис – это острая и потенциально фатальная полиорганная недостаточность, возникающая из-за нерегулируемой реакции организма на инфекционный процесс [1–5]. Сепсис является ведущей причиной летальности в мире, показано, что каждая третья больничная смерть связана с сепсисом, при этом самая высокая возрастная заболеваемость приходится на детей младше 5 лет [2, 3, 6, 7]. Эпидемиологические исследования с использованием клинических данных продемонстрировали, что частота детского сепсиса составляет до 8% всех госпитализаций, что приводит к 1 из 4-х случаев смерти в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАИР) [8, 9].

СШ определяется как генерализованная инфекция, приводящая к нестабильной гемодинамике на фоне сердечно-сосудистой недостаточности (артериальная гипотензия – АГ и применение вазопрессорных средств), при которой клеточные и метаболические нарушения приводят к полиорганной дисфункции с высоким летальным риском [2–5, 8, 10]. Частота тяжёлого сепсиса в педиатрической популяции составляет примерно 0,6–0,9/1000, с большим риском инвалидизации среди выживших [6, 11]. Приводятся данные, что внутрибольничная смертность при СШ у детей составляет от 25 до 80% [3, 8, 10, 12, 13]. Показатели летальности при СШ зависят от множества факторов, включая наличие основного хронического заболевания у ребёнка, материально-технического оснащения ОАИР, выполнение современных терапевтических алгоритмов со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов и др. [14, 15].

В последние десятилетия было опубликовано большое количество рекомендаций по интенсивной терапии СШ, чтобы улучшить диагностику, способствовать максимально раннему назначению лечения и снизить детскую смертность [1, 3, 8].

Целью данного обзора явилось освещение аспектов интенсивной терапии СШ в педиатрической практике с учётом особенностей детского возраста.

Определение и клинико-лабораторные критерии. Чёткое определение детского сепсиса и СШ на

сегодняшний день по-прежнему остаётся большой проблемой [1, 16, 17]. Сепсис включает в себя сложные патофизиологические механизмы с разнообразными и неспецифическими клиническими проявлениями, поражая гетерогенную группу пациентов детского и подросткового возраста (новорождённые, здоровые дети или дети с сопутствующими заболеваниями и др.); таким образом, выработка единого, простого и объективного определения СШ, охватывающего всю эту сферу, до сих пор является нерешённой задачей [1]. В 2005 году была проведена «Международная консенсусная конференция по педиатрическому сепсису» с целью пересмотра критериев синдрома системного воспалительного ответа у взрослых («Сепсис-1») и разработки определения сепсиса, тяжёлого сепсиса и СШ для детей и подростков, которая предложила ниже следующие определения [1, 5, 9, 16, 18].

Сепсис – подозрение или доказанная инфекция, вызванная каким-либо возбудителем, представляющий клинический синдром, связанный с наличием как минимум двух из следующих клинических проявлений: температура $> 38,5^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; тахикардия или брадикардия (значения должны быть скорректированы с учётом возраста); тахипноэ (значения должны быть скорректированы с учётом возраста); повышенное или пониженное количество лейкоцитов (в зависимости от нормальных значений для каждой возрастной группы детей).

Тяжёлый сепсис – ребёнок, у которого в соответствии с вышеуказанными критериями выявлен сепсис и дополнительно имеется органная дисфункция (дыхательная или сердечно-циркуляторная недостаточность) или две другие дисфункции по иным органам и системам.

СШ – ребёнок с сепсисом и острой сердечно-сосудистой недостаточностью, характеризующийся стойкой АГ, несмотря на адекватную объёмную инфузионную терапию (ОИТ) и сохраняющуюся гиперлактатемию.

Новая концепция определений («Сепсис-3») в качестве критериев СШ предложила считать изменения по шкале SOFA в сторону увеличения на 2 балла и выше вследствие инфекционного процесса и необходимости использования вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД) на уровне 65 мм рт. ст., концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную ОИТ [5]. Данная концепция уже не рассматривает понятие «тяжёлого сепсиса» [5].

Согласно современным представлениям, классической клинической картины сепсиса не существует, при этом симптомы варьируют в зависимости от локализации инфекционного очага и возраста ребёнка [5]. Клинически СШ можно охарактеризовать как наличие клинических и гемодинамических признаков, включая гипо- или гипертермию, тахикардию или брадикардию, а также изменение уровня сознания и нарушение периферического кровообращения (расширение сосудов – «тёплый» СШ; вазоконстрикция – «холодный» СШ) [1, 4]. Считается, что у детей с внебольничным сепсисом обычно развивается «холодный» СШ, в то время как у пациентов с внутрибольничной инфекцией (например, грибковыми инфекциями) наблюдается тенденция к более медленному развитию «тёплого» СШ [1, 3]. Признаками недостаточной тканевой перфузии у ребёнка являются: бледность кожных покровов с мраморным рисунком, длительное наполнение капилляров (> 2 с), олигурия (< 1 мл/кг/ч), метаболический ацидоз и повышение уровня лактата в сыворотке (> 2 ммоль/л) [11].

У детей с СШ количество лейкоцитов может быть повышенным ($> 12,0 \times 10^9$) или сниженным ($< 4,0 \times 10^9$); отмечается $> 10\%$ незрелых нейтрофилов; прокальцитонин в крови составляет $\geq 0,5$ нг/мл; С-реактивный белок > 20 мг/л [4, 5]. При поступлении ребёнка в ОАИР следует провести посев крови на стерильность, а при наличии показаний – произвести дополнительный посев из других источников, например, раневая поверхность, моча, спинномозговая жидкость или мокрота [11]. По возможности, посев крови следует получить до начала лечения антибактериальными препаратами; однако скрининг на сепсис не должен задерживать незамедлительное назначение антибиотиков при СШ [4, 8]. Рекомендуются проводить мониторинг динамики уровня лактата в крови [8]. Сывороточный лактат является продуктом анаэробного дыхания в условиях, когда в тканях отсутствует адекватная перфузия [1]. Показано повышение уровня лактата в крови > 2 ммоль/л при поступлении ребёнка в ОАИР, что является лабораторным маркёром СШ и связано с неудовлетворительными исходами [8].

Центральное венозное давление и центральную венозную сатурацию кислорода (ScvO_2) следует контролировать, если начальный уровень лактата в крови составляет ≥ 2 ммоль/л или, если АД остаётся

низким в течение 6 часов, несмотря на ОИТ в дозе 30 мл/кг [8]. Необходимый мониторинг при СШ также должен включать пульсоксиметрию, электрокардиографию, измерение АД, температуры, почасового диуреза, контроль уровня глюкозы и кальция [1]. Необходимо ориентироваться на среднее АД между 5-м и 50-м процентилем в зависимости от возраста ребёнка и использовать расширенный гемодинамический мониторинг, включая сердечный выброс (СВ)/сердечный индекс (СИ) и системное сосудистое сопротивление [8].

Интенсивная терапия

Общие аспекты. Интенсивная терапия СШ у детей претерпела несколько изменений за последние два десятилетия, хотя основные принципы в течение 50 лет остались прежними [1, 2, 12, 19]. Алгоритм интенсивной терапии при СШ у детей обязательно включает в себя [1, 4, 8, 20–23]:

- 1) внутривенный/внутрикостный доступ;
- 2) посев крови на стерильность (выявление источника сепсиса);
- 3) эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия в течение первого часа;
- 4) измерение уровня лактата;
- 5) объёмную инфузионную терапию (ОИТ);
- 6) вазоактивные препараты, если после ОИТ имеется нестабильность гемодинамики.

Целью интенсивной терапии при СШ у детей и подростков является поддержание адекватной оксигенации, вентиляции и кровообращения в пределах возрастной нормы, а также восстановление клинического состояния ребёнка за счёт улучшения перфузии тканей (наполнение капилляров < 2 с), диурезе > 1 мл/кг/ч, стабильных показателей гемодинамики и восстановление уровня сознания, SvO_2 – более 70% [1, 23].

Для ОИТ и начала терапии следует незамедлительно обеспечить сосудистый доступ, а для инфузии вазоактивных препаратов предпочтительна установка центрального венозного катетера (ЦВК) [1]. Периферические венозные доступы также можно использовать для начальной ОИТ и для введения некоторых из симпатомиметических аминов [1]. Внутрикостный доступ может быть осуществлён, если периферический доступ невозможен [24]. Показано, что многие летальные исходы у детей происходят именно в течение первых 48–72 часов интенсивной терапии, из-за позднего направления в ОАИР и задержки назначения инотропной терапии (восстановления нормального АД и наполнения капилляров) [8].

Объёмная инфузионная терапия. ОИТ представляет собой один из важнейших этапов интенсивной терапии СШ в детском возрасте [5, 21]. Так как СШ может прогрессировать со снижением ОЦК и синдромом капиллярной утечки, для предотвращения состояния преднагрузки (расширение внутрисосудистого и интерстициального пространства) необходима ОИТ с целью поддержания адекватного внутрисосудистого ОЦК [1, 4]. Рекомендуются стартовое болюсное введение 5–10 мл/кг 0,9% NaCl в течение 10–20 минут с увеличением дозы до 40–60 мл/кг в течение первого часа интенсивной терапии [1, 3, 8, 16, 20]. Цель использования стартовых болюсных объёмов заключается в максимально быстром купировании гиповолемии на фоне синдрома капиллярной утечки, связанной с СШ [19]. Показано, что использование болюсов в дозе 40–60 мл/кг во время начальной фазы СШ у детей связана со снижением смертности [1, 8, 19]. Не было установлено статистически достоверных различий в выживаемости у детей при использовании в качестве стартового раствора кристаллоидов или коллоидов [23]. Скорость, с которой можно вводить болюсную дозу инфузионной терапии, до сих пор является дискуссионным вопросом, однако, при наличии АГ, рекомендуется вводить стартовые растворы как можно быстрее [19].

ОИТ следует прекратить, если развиваются признаки перегрузки жидкостью (например, нарастание гепатомегалии или появление признаков острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС) [20, 22]. В связи с этим введение инфузии необходимо контролировать путём частой динамической оценки клинических маркёров СВ: частоты сердечных сокращения, АД, времени наполнения капилляров, уровня сознания и скорости диуреза [1, 3, 8, 16, 25]. Вовремя не диагностированная перегрузка жидкостью при СШ у детей связана с неудовлетворительным прогнозом, риском длительной ИВЛ, острого повреждения почек (ОПП) и повышенной смертностью [26, 27].

Кристаллоиды являются рекомендуемыми стартовыми растворами при СШ у детей и подростков, поскольку они снижают ацидоз и минимизируют риск ОПП [1, 28]. Физиологический раствор (0,9% NaCl), раствор Рингера с лактатом и, в меньшей степени, PlasmaLyte являются наиболее часто используемыми кристаллоидными растворами при СШ в педиатрической практике [20]. Недавние рандомизированные исследования (РКИ) показывают, что использование сбалансированных кристаллоидов, таких как лактат Рингера или PlasmaLyte, во время проведения ОИТ на фоне СШ связано с более низким риском гиперхлоремического ацидоза, ОПП и процентом смертности по сравнению с кристаллоидами с более высокими концентрациями хлоридов (0,9% NaCl) [8, 20, 29, 30].

Коллоиды обеспечивают увеличение онкотического давления и объём плазмы в большей степени, чем изотонические кристаллоиды, и уменьшают склонность к отёку мозга и лёгких, однако рутинное использование коллоидов для ОИТ у детей при СШ не рекомендуется, поскольку они не продемонстрировали клинических преимуществ перед кристаллоидами, более дороги и несут повышенный риск коагулопатии [4, 8, 16].

Альбумин является коллоидом выбора при СШ в детском возрасте; 25% растворы показаны для повышения онкотического давления, тогда как 5% растворы применяются для увеличения объёма плазмы [8]. Альбумин у детей с СШ применяют в исключительных случаях, например, когда необходимо ограничить объём инфузионной терапии [1]. Растворы гидроксиэтилкрахмала, связаны с повышенным риском ОПП, коагулопатии и смерти у детей с СШ, поэтому данную группу препаратов при этой патологии использовать не рекомендуется [5, 8].

Вазопрессорная поддержка. Детям с СШ следует проводить вазопрессорную поддержку, так как АГ при СШ способствует неудовлетворительной перфузии тканей и снижению сердечной сократимости [1, 3, 8, 31]. Введение вазоактивных препаратов рекомендуется сразу после болюсного введения инфузионного раствора (40–60 мл/кг), при отсутствии положительного результата по стабилизации гемодинамики в течение первого часа или раньше при развитии признаков перегрузки жидкостью или других осложнений, связанных с ОИТ [1, 3, 4; 19]. То есть адекватная инфузионная терапия является обязательным условием до назначения вазопрессоров или инотропных препаратов у детей с СШ, поскольку вазопрессоры могут ухудшать перфузию органов у пациентов, которым неадекватно проведена ОИТ [11].

Вазопрессорная поддержка при СШ направлена на обеспечение сверхнормального снабжения кислородом (выше критического предела) и повышение среднего АД до уровня, позволяющего СВ достичь адекватной органической перфузии [1, 4]. У детей с СШ необходимо поддерживать среднее АД на уровне 50-го перцентиля и выше для соответствующей возрастной группы [5]. Вазопрессорную и инотропную терапию необходимо проводить с мониторингом клинического состояния и расширенного гемодинамического мониторинга (СВ/СИ, системное сосудистое сопротивление, ударный индекс и ScvO₂), поскольку уровень АД не может адекватно отражать СВ [4, 8].

К вазопрессорным препаратам относятся инотропы, вазопрессоры, вазодилататоры и инодилататоры [5]. Инотропы являются адренергическими агонистами, обычно используемыми при СШ для компенсации сердечно-сосудистых нарушений, тогда как вазопрессоры увеличивают церебральный и коронарный кровоток при данной патологии [4]. Стандартными вазопрессорными препаратами, используемыми у детей с СШ, являются норадреналин, адреналин, дофамин, добутамин и вазопрессин [4]. Доказательства в поддержку использования какого-то одного конкретного вазоактивного препарата по сравнению с другим у детей ограничены и противоречивы [4]. Некоторыми авторами рекомендуется использовать либо адреналин, либо норадреналин, а не дофамин у детей с СШ [8].

Вазоактивные препараты следует начинать вводить как можно раньше, предпочтительно в течение 60 минут после начала ОИТ (при отсутствии положительного гемодинамического эффекта), через периферический венозный или внутрикостный доступ, если нет ЦВК [8, 19, 20]. Установка ЦВК у детей не должна задерживать начала вазопрессорной терапии, так как кратковременное введение вазоактивных препаратов через периферический венозный доступ безопасно [4, 20]. Считается, что адреналин или дофамин предпочтительнее норадреналина для периферической инфузии при СШ в детском возрасте [8, 16].

Адреналин и норадреналин. Оба препарата рекомендуются в качестве вазоактивно-инотропных средств первой линии для лечения СШ у детей на основании двух РКИ (доза варьируется от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин) при этом данных недостаточно, чтобы рекомендовать какой-либо из них конкретно [3, 8, 19, 20]. Адреналин оказывает инотропное (в дозе $< 0,3$ мкг/кг/мин, преобладает β -адренергическое инотропное действие) и вазоактивное действие (в дозе $> 0,3$ мкг/кг/мин, преобладает α -адренергическое сосудосуживающее действие) [8, 16]. Пациентам со слабым адренергическим ответом, брадикардией или состоянием, близким к остановке сердечно-легочной деятельности, следует назначать инфузию средних или высоких доз адреналина (0,2–0,5 мкг/кг/мин) независимо от проводимой ОИТ [1]. Показано, что раннее введение адреналина было связано с увеличением выживаемости детей с СШ, по сравнению с дофамином [8].

Норадреналин преимущественно оказывает α -адренергическое вазоконстрикторное действие и минимальное β -адренергическое инотропное действие, повышает системное АД и СВ [3, 4]. Норадреналин показан при СШ с длительной АГ после адекватного восполнения внутрисосудистого объема [11]. Норадреналин является препаратом первой линии при рефрактерном гипотензивном СШ у взрослых, но РКИ, сравнивающих норадреналин с дофамином и/или адреналином у детей, не проводились [4]. Норадреналин (начальная доза, стартовая доза от 0,05 до 0,1 мкг/кг/мин) часто используется для купирования СШ, когда присутствуют вазодилатация и снижение системного сосудистого сопротивления [8].

Дофамин. Дофамин стимулирует как дофаминергические, так и адренергические рецепторы и оказывает эффекты на гемодинамику в зависимости от диапазона доз [3, 4]. Низкие дозы дофамина (1–5 мкг/кг/мин) преимущественно стимулируют дофаминергические и β -адренергические рецепторы, которые вызывают расширение мезентериальных и почечных сосудов [3, 4]. Высокие дозы (> 10 мкг/кг/мин, дают эффект на α -адренергические рецепторы) и могут вызвать вазоконстрикцию [3, 4]. Дофамин является препаратом выбора для улучшения сократимости миокарда, причём дофамин предпочтителен у детей с АГ [4]. Однако, как РКИ у взрослых, так и систематический литературный обзор у детей сообщили о неубедительных результатах влияния низких доз дофамина на улучшение функции почек при СШ [3]. Кроме того, дофамин был заменён на адреналин в качестве вазоактивно-инотропного препарата первой линии для лечения СШ у детей, поскольку адреналин связан с лучшим прогнозом по сравнению с дофамином [3]. Поэтому дофамин рекомендуется только в том случае, если адреналин недоступен для лечения СШ у детей [3]. К тому же РКИ показали увеличение побочных эффектов при использовании дофамина при СШ по сравнению с адреналином и норадреналином [16].

Инодилаторы (добутамин и милринон). Добутамин и милринон – два инодилатора, наиболее часто используемые при СШ у детей [3]. Добутамин в основном оказывает действие на β -адренорецепторы в низких дозах и на α -адренорецепторы в высоких дозах [3, 4]. Доза от 5 до 20 мкг/кг/мин увеличивает СВ (эффект на α - и β -адренергические рецепторы) [3]. Препарат применяют при наличии признаков тканевой гипоперфузии и дисфункции миокарда, связанных с СШ [4]. Высокие дозы добутамина могут вызвать тахикардию и усугубить ишемию сердца [4].

Милринон является ингибитором фосфодиэстеразы 3, который может улучшить сократимость сердца, повысить лужитропную функцию (улучшить диастолическую функцию) [3]. Обычная нагрузочная доза составляет 50 мкг/кг/мин и вводится в течение 10–60 мин., после чего следует поддерживающая доза в диапазоне от 0,25 до 0,75 мкг/кг/мин [3].

Глюкокортикостероиды. Текущие данные в литературе противоречивы, чтобы рекомендовать использование ГКС при СШ у детей [1, 19, 32]. В связи с этим, рутинное применение ГКС при данной патологии не рекомендуется, несмотря на их потенциальные теоретические преимущества – улучшение функции сердечно-сосудистой системы и противовоспалительное действие [1, 3]. Данный мета-анализ не смог продемонстрировать пользу ГКС при СШ для снижения продолжительности и смертности у детей при данной патологии [19]. В настоящее время существуют строгие рекомендации не применять ГКС в тех случаях, когда ОИТ и вазоактивные препараты способны восстановить гемодинамическую стабильность [8, 19, 20].

Однако в некоторых критических случаях могут возникнуть состояния, при которых ГКС у детей при СШ могут оказаться полезными, например, при абсолютной или относительной надпочечниковой недостаточности (они восстанавливают баланс изменённой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [3, 23]. ГКС могут ингибировать секрецию эндогенного оксида азота и простаглицина, уменьшать феномен сосудистой гипореактивности на вазопрессоры, купировать синдром капиллярной утечки, стимулировать доступность кальция в клетках миокарда и улучшать сердечную деятельность, сократимость и вазоконстрикцию [3]. При отсутствии эффекта от волеической нагрузки и вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ может быть назначен гидрокортизон в дозе 1–2 мг/кг/сут. болюсно или в виде постоянной инфузии [5].

Сообщалось о серьёзных побочных эффектах ГКС, таких как гипергликемия, кровотечение, гипернатриемия и подавление адаптивного клеточного иммунного ответа, повышенный риск внутрибольничных инфекций, усиление мышечной гипотонии [1, 3]. Необходимы дальнейшие высококачественные РКИ для оценки потенциальных рисков и преимуществ ГКС при интенсивной терапии СШ у детей [3].

Респираторная поддержка и искусственная вентиляция лёгких. Оксигенотерапию у детей с СШ необходимо использовать в качестве метода первой линии на этапе первичной стабилизации состояния ребёнка и как поддерживающую терапию при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) лёгкой степени [5]. Если при СШ у детей развиваются признаки ОРДС или острой дыхательной недостаточности, далее необходимо рассмотреть возможность применения неинвазивной вентиляции лёгких с положительным давлением у пациентов, у которых нет чётких показаний к интубации трахеи [8]. В отдельных случаях, например, в условиях ограниченных ресурсов ОАИР, также можно успешно использовать режим неинвазивной вентиляции или высокочастотную ИВЛ [1]. Было показано, что раннее использование неинвазивной ИВЛ улучшает результаты, особенно у детей со сниженной функцией миокарда [19].

Инвазивную ИВЛ следует рассматривать при рефрактерном СШ и неэффективности неинвазивной ИВЛ [8, 11, 19, 20]. СШ и ОРДС средней и тяжёлой степени тяжести – абсолютное показание для проведения инвазивной ИВЛ [5]. Нельзя упускать из виду и тот факт, что решения об интубации трахеи и переводе ребёнка на ИВЛ зачастую являются клиническими, а именно: нарастание одышки, снижение сатурации и нарушение уровня сознания [1]. ИВЛ обеспечивает адекватную оксигенацию и улучшение тканевой перфузии, главным образом за счёт снижения дыхательной работы у детей с СШ [1, 4]. Необходимо помнить, что дети с данной патологией при интубации трахеи имеют высокий риск ухудшения состояния из-за гипоксемии, действия препаратов, используемых при быстрой последовательной интубации и снижения преднагрузки, что провоцирует гемодинамическую нестабильность во время данной процедуры [1]. Детям с СШ рекомендуется применение атропина в качестве премедикации и кетамина или фентанила для анестезии, что способствует лучшему поддержанию сердечно-сосудистого статуса, не вызывая угнетения надпочечников [1, 20].

После интубации детям с ОРДС и сепсисом может потребоваться ИВЛ с более высоким (> 10 см вод. ст.) положительным давлением в конце выдоха для оптимизации оксигенации, а также положение лёжа на животе [5, 33]. При ОРДС лёгкой степени используются дыхательные объёмы, близкие к физиологическим – 5–8 мл/кг, при значительном поражении лёгочной паренхимы у пациентов с сепсисом объём вдоха должен составлять 3–6 мл/кг (несогласованных) [4, 5].

Антибактериальная терапия. Своевременное выявление и лечение источника инфекции является важным аспектом интенсивной терапии при СШ у детей [16]. Сепсис может быть вызван бактериальными, вирусными (первые две причины являются наиболее распространёнными), грибковыми, паразитарными и риккетсиозными инфекциями [16]. Однако у 30–75% детей с сепсисом не выявлена инфекционная этиология [4, 16]. Рекомендуется назначать антибиотикотерапию в течение первого часа после начала терапии СШ в условиях ОРИТ [1, 5]. Эмпирическая антибиотикотерапия является единственным доказанным эффективным методом лечения СШ у детей [5, 8, 16, 20]. Было показано, что отсроченное введение антибактериальных препаратов у детей с СШ связано с повышенной заболеваемостью и смертностью [19, 34, 35]. Все антибиотики в условиях ОРИТ первоначально следует вводить внутривенно

в терапевтических дозах [8].

Эмпирически для внебольничных инфекций рекомендуется режим монотерапии цефалоспоридами третьего поколения (цефтриаксон 100 мг/кг/сут. внутривенно) для детей, не имеющих факторов риска [1, 8, 36]. Этот режим может быть неоптимальным, если ребёнок находится под риском внебольничной резистентной стафилококковой инфекции, грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью или если у пациентов в анамнезе имеется иммуносупрессия или нейтропения, поэтому в данном случае должна быть рассмотрена комбинация ванкомицина в сочетании с β -лактамами (пиперациллин + тазобактам), или применяется цефалоспорин четвертого поколения (цефепим) с антисинегнойным действием [1, 8, 36].

Энтеральное питание. Энтеральное питание (ЭП) – это способ энергетического обеспечения детей, находящихся в тяжёлом состоянии, который не только защищает желудочно-кишечный тракт за счёт сохранения физиологии слизистой оболочки, уменьшения проницаемости и увеличения кровоснабжения, но и улучшает прогноз, сокращает время пребывания ребёнка в стационаре и уменьшает осложнения при СШ [37, 38]. Частичное или полное ЭП через зонд считается лучшим подходом к обеспечению питания ребёнка, которому противопоказан пероральный приём пищи, в первые 7 дней на фоне СШ [4, 5]. Рекомендуется поэтапное увеличение объёма ЭП с обеспечением не менее 2/3 от необходимой суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения в ОАИР, с потреблением белка минимум 1,5 г/кг/сут [5]. Показано, что раннее использование ЭП у детей с СШ и инотропной поддержкой было связано с более низкой смертностью, в то время как использование полного парентерального питания в первую неделю приводит к неудовлетворительным результатам и его следует избегать [8]. Жирные кислоты омега-3 не рекомендуются в качестве иммунных добавок детям при СШ [4]. Пациентам с сепсисом, неспособным переносить ЭП, рекомендуется использование прокинетиков, таких как домперидон, метоклопрамид и эритромицин [4]. Однако необходимо помнить, что эти препараты могут ускорить удлинение интервала QT и спровоцировать желудочковую аритмию [4].

Заключение. Интенсивная терапия СШ у детей и подростков является сложной задачей в практике детской анестезиологии-реаниматологии. Несмотря на наличие современных алгоритмов по оказанию экстренной помощи при данной патологии, сохраняются высокие показатели смертности у данного контингента пациентов. Проведение качественной интенсивной терапии при СШ требует знания по этиопатогенезу, клиническим особенностям и возрастным дозировкам основных фармакологических препаратов. Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности интенсивной терапии СШ в педиатрической практике с целью улучшения терапевтического прогноза при данной ургентной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья соответствует специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Сведения о вкладе авторов в работу.

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы:

1. Garcia P.C.R., Tonial C.T., Piva J.P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. 96 (1). 87–98. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.10.007.
2. Moschopoulos C.D., Dimopoulou D., Dimopoulou A. et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (Kaunas)*. 2023. 59 (6). 1047. DOI: 10.3390/medicina59061047.
3. Lee E.P., Wu H.P., Chan O.W., Lin J.J., Hsia S.H. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J*. 2022. 45 (1). 63–73. DOI: 10.1016/j.bj.2021.10.004.
4. Hon K.L., Leung K.K.Y., Oberender F., Leung A.K. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs Context*. 2021. 10. 1-5. DOI: 10.7573/dic.2021-1-5.
5. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и соавт. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. 2 (11). 241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
6. Broman L.M., Dubrovskaja O., Balik M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Adults and Children: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023. 12(20). 6661. DOI: 10.3390/jcm12206661
7. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease study. *Lancet*. 2020. 395. (10219). 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
8. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020. 46 (1). 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
9. Workman J.K., Chambers A., Miller C., Larsen G.Y., Lane R.D. Best practices in pediatric sepsis: building and sustaining an evidence-based pediatric sepsis quality improvement program. *Hosp Pract (1995)*. 2021. 49 (1). 413–421. DOI: 10.1080/21548331.2021.1966252.
10. Kaiser R.S., Sarkar M., Raut S.K. et al. A Study to Compare Ultrasound-guided and Clinically Guided Fluid Management in Children with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2023. 27 (2). 139–146. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24410.
11. Hon K., Leung A.K., Wong J.C. Proliferation of syndromes and acronyms in paediatric critical care: are we more or less confused? *Hong Kong Med J*. 2020. 6 (3). 260–262. DOI: 10.12809/hkmj198059.
12. Ranjit S., Kissoon N., Argent A. et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023. 7 (8). 588–598. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00103-7.
13. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018. 6 (3). 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
14. Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C. et al. Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018. 19 (5). 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502.
15. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al. Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2018. 199. 194–199. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
16. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023. 11 (2). 29–39. DOI: 10.1007/s40124-023-00286-3.
17. Morin L., Hall M., de Souza D. et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics*. 2022. 149 (6). e2021052565. DOI: 10.1542/peds.2021-052565.
18. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S. et al. Pediatric sepsis definition – a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020. 2 (6). e0123. DOI: 10.1097/ccce.0000000000000123.
19. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. *Indian J Pediatr*. 2023. 90 (3). 280–288. DOI: 10.1007/s12098-022-04434-3.
20. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F. et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020. 1 (5). 981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.

21. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensiv. Care Med.* 2021. 47. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
22. Shahnoor H., Divi R., Addi Palle L.R. et al. The Effects of Restrictive Fluid Resuscitation on the Clinical Outcomes in Patients with Sepsis or Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cureus.* 2023. 15 (9). e45620. DOI: 10.7759/cureus.45620.
23. Баранов А.А., Багненко С.Ф. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при шоке у детей. 2015. 21.
24. Pifko E.L., Price A., Busch C. et al. Observational review of paediatric intraosseous needle placement in the paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health.* 2018. 54. 546–550. DOI: 10.1111/jpc.13773
25. Lee J.H., Kim E.H., Jang Y.E., Kim H.S., Kim J.T. Fluid responsiveness in the pediatric population. *Kor J Anesthesiol.* 2019. 72. 429–440. DOI: 10.4097/kja.19305.
26. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K. et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2018. 172 (3). 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540.
27. Choi S.J., Ha E.J., Jhang W.K., Park S.J. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality in pediatric septic shock patients. *BMC Pediatr.* 2018. 18. 58. DOI: 10.1186/s12887-018-1059-1.
28. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 8. CD000567. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
29. Trepatchayakorn S., Sakunpunphuk M., Samransamruajkit R. Balanced salt solution versus normal saline in resuscitation of pediatric sepsis: a randomized, controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2021;88:921–924. DOI: 10.1007/s12098-021-03808-3.
30. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018. 378(9). 829–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
31. Dugar S., Choudhary C., Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020. 87 (1). 53–64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
32. Rochwerg B., Oczkowski S.J., Siemieniuk R.A. et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018. 46. 1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262.
33. Schlapbach J.L., Chiletto R., Straney L. et al. Defining benefit threshold for extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis – a binational cohort study. *Crit Care.* 2019. 23 (1). 429. DOI: 10.1186/s13054-019-2685-1.
34. Lane R.D., Olson J., Reeder R. et al. Antibiotic timing in pediatric septic shock. *Hosp Pediatr.* 2020. 10 (4). 311–317. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0250.
35. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the New York Sepsis Care Mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA.* 2018. 320. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071
36. Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley J.D. et al. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep.* 2018. 20 (10). 39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7.
37. Dai X.Y., Hua W., Pu Q. et al. Correlation between timing of enteral nutrition support and prognosis in patients with septic shock. *Chin Gen Clin.* 2018. 34 (3). 267–71. .
38. Qi F., Huang G., Li H., Zhao X., Liu J. Correlation analysis of norepinephrine dose on enteral nutrition tolerance and prognosis in patients with septic shock. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 386. DOI: 10.1186/s12879-023-08366-x

References

1. Garcia P.C.R., Tonial C.T., Piva J.P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J).* 2020. 96 (1). 87–98. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.007.
2. Moschopoulos C.D., Dimopoulou D., Dimopoulou A. et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (Kaunas).* 2023. 59 (6). 1047. DOI: 10.3390/medicina59061047.
3. Lee E.P., Wu H.P., Chan O.W., Lin J.J., Hsia S.H. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J.* 2022. 45 (1). 63–73. DOI: 10.1016/j.bj.2021.10.004

4. Hon K.L., Leung K.K.Y., Oberender F., Leung A.K. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs Context*. 2021. 10. 1-5. DOI: 10.7573/dic.2021-1-5.
5. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Alexandrovich Yu.S. et al. Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft). *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care*. 2021. 2 (11). 241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>. in Russian.
6. Broman L.M., Dubrovskaja O., Balik M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Adults and Children: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023. 12 (20). 6661. DOI: 10.3390/jcm12206661.
7. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease study. *Lancet*. 2020. 395. (10219). 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
8. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020. 46 (1). 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
9. Workman J.K., Chambers A., Miller C., Larsen G.Y., Lane R.D. Best practices in pediatric sepsis: building and sustaining an evidence-based pediatric sepsis quality improvement program. *Hosp Pract (1995)*. 2021. 49 (1). 413–421. DOI: 10.1080/21548331.2021.1966252.
10. Kaiser R.S., Sarkar M., Raut S.K. et al. A Study to Compare Ultrasound-guided and Clinically Guided Fluid Management in Children with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2023. 27 (2). 139-146. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24410.
11. Hon K., Leung A.K., Wong J.C. Proliferation of syndromes and acronyms in paediatric critical care: are we more or less confused? *Hong Kong Med J*. 2020. 6 (3). 260–262. DOI: 10.12809/hkmj198059.
12. Ranjit S., Kissoon N., Argent A. et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023. 7 (8). 588–598. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00103-7.
13. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018. 6 (3). 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
14. Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C. et al. Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018. 19 (5). 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502.
15. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al. Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2018. 199. 194–199. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
16. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023. 11 (2). 29–39. DOI: 10.1007/s40124-023-00286-3.
17. Morin L., Hall M., de Souza D. et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics*. 2022. 149 (6). e2021052565. DOI: 10.1542/peds.2021-052565.
18. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S. et al. Pediatric sepsis definition – a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020. 2 (6). e0123. DOI: 10.1097/ccx.0000000000000123.
19. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. *Indian J Pediatr*. 2023. 90 (3). 280–288. DOI: 10.1007/s12098-022-04434-3.
20. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F. et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020. 1 (5). 981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.
21. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensiv. Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
22. Shahnoor H., Divi R., Addi Palle L.R. et al. The Effects of Restrictive Fluid Resuscitation on the Clinical Outcomes in Patients with Sepsis or Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cureus*. 2023. 15 (9). e45620. DOI: 10.7759/cureus.45620.
23. Baranov A.A., Bagnenko S.F. Federal clinical guidelines for emergency medical care in shock in children. 2015. 21.

24. Pifko E.L., Price A., Busch C. et al. Observational review of paediatric intraosseous needle placement in the paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health*. 2018. 54. 546–550. DOI: 10.1111/jpc.13773.
25. Lee J.H., Kim E.H., Jang Y.E., Kim H.S., Kim J.T. Fluid responsiveness in the pediatric population. *Kor J Anesthesiol*. 2019. 72. 429–440. DOI: 10.4097/kja.19305.
26. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K. et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2018. 172 (3). 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540.
27. Choi S.J., Ha E.J., Jhang W.K., Park S.J. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality in pediatric septic shock patients. *BMC Pediatr*. 2018. 18. 58. DOI: 10.1186/s12887-018-1059-1.
28. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. 8. CD000567. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
29. Trepatchayakorn S., Sakunpunphuk M., Samransamruajkit R. Balanced salt solution versus normal saline in resuscitation of pediatric sepsis: a randomized, controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2021; 88: 921–924. DOI: 10.1007/s12098-021-03808-3.
30. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018. 378 (9). 829–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
31. Dugar S., Choudhary C., Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management. *Cleve Clin J Med*. 2020. 87 (1). 53–64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
32. Rochwerg B., Oczkowski S.J., Siemieniuk R.A. et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018. 46. 1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262.
33. Schlappbach J.L., Chiletto R., Straney L. et al. Defining benefit threshold for extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis – a binational cohort study. *Crit Care*. 2019. 23 (1). 429. DOI: 10.1186/s13054-019-2685-1.
34. Lane R.D., Olson J., Reeder R. et al. Antibiotic timing in pediatric septic shock. *Hosp Pediatr*. 2020. 10(4). 311–317. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0250.
35. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the New York Sepsis Care Mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018. 320. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071.
36. Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley J.D. et al. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep*. 2018. 20(10). 39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7.
37. Dai X.Y., Hua W., Pu Q. et al. Correlation between timing of enteral nutrition support and prognosis in patients with septic shock. *Chin Gen Clin*. 2018. 34 (3). 267–71.
38. Qi F., Huang G., Li H., Zhao X., Liu J. Correlation analysis of norepinephrine dose on enteral nutrition tolerance and prognosis in patients with septic shock. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):386. DOI: 10.1186/s12879-023-08366-x.

^{1,2} Вечорко В.И., ^{1,2,3} Зимин А.А., ^{1,2} Обухова Е.В.**ОЦЕНКА УРОВНЯ СОЗНАНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ КОМЫ ГЛАЗГО И ШКАЛЫ FULL OUTLINE OF UNRESPONSIVENESS**¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6;² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23;³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Исследование уровня сознания является одним из базовых элементов оценки пациентов в жизнеугрожающем состоянии. В зависимости от уровня угнетения сознания определяется тяжесть состояния пациента, планируется маршрутизация больного, а также проводится динамическая оценка на догоспитальном этапе, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Изучены отечественные и зарубежные источники литературы для определения оптимального инструмента и алгоритма его применения при оценке уровня сознания пациентов, доставляемых скорой медицинской помощью.

Проведен анализ работ из научных баз PubMed, eLibrary, Google Scholar, MedRxiv, посвященных диагностики, лечению пациентов со сниженным уровнем сознания.

Шкалы Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) и шкала комы Глазго (ШКГ) имеют одинаково высокий уровень психометрических параметров при оценке пациентов общего реанимационно-го профиля, однако оценка стволовых рефлексов, включенная в шкалу FOUR, делает ее оптимальной при сортировке и динамическом наблюдении за пациентами во время проводимого лечения.

Ключевые слова: нарушение сознания, кома, ШКГ, FOUR, интенсивная терапия

^{1,2} Vechorko V.I., ^{1,2,3} Zimin A.A., ^{1,2} Obuhova E.V.**ASSESSMENT OF THE LEVEL OF CONSCIOUSNESS IN REAL CLINICAL PRACTICE USING THE GLASGOW COMA SCALE AND THE FOUR SCALE**¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., bld. 6, Moscow, Russia, 117513;² City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, 23 Veshnyakovskaya str. Moscow, Russia, 111539; ³ Research Center of Neurology, Volokolamskoe highway, 80, Moscow, Russia, 125367

Examination of the level of consciousness is one of the basic elements of assessing patients in a life-threatening condition. Depression of the consciousness influence on the patient's severity, therapy planning. The dynamic assessment is carried out at the prehospital stage, as well as in intensive care units. Domestic and foreign literature sources were studied to determine the optimal tool and algorithm for its use in assessing the level of consciousness of patients delivered by emergency medical services. The analysis of the works from the scientific databases PubMed, eLibrary, Google Scholar, MedRxiv devoted to the diagnosis and treatment of patients with a reduced level of consciousness was carried out.

The Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) scale and the Glasgow Coma Scale (GCS) have an equally high level of psychometric parameters when assessing patients in general intensive care, however, the assessment of brainstem reflexes included in the FOUR scale makes it optimal for triage and dynamic monitoring of patients during ongoing treatment.

Key words: impairment of consciousness, coma, FOUR, GCS, intensive care

Исследование уровня сознания является одним из базовых элементов при помощи пациентам в жизнеугрожающем состоянии. С его помощью определяется тяжесть состояния пациента, планируется его маршрутизация, проводится не только первичная экстренная оценка на догоспитальном этапе, но и

динамическое наблюдение в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В рамках настоящего исследования проанализирована 31 работа из научных баз PubMed, eLibrary, Google Scholar, MedRxiv, посвященных диагностике, лечению пациентов со сниженным уровнем сознания с глубиной поиска 36 лет. Использованы ключевые слова: “ШКГ”, “FOUR”, “Шкала комы Глазго”, “Full Outline of UnResponsiveness”, «кома», «интенсивная терапия».

Среди факторов, вызывающих снижение уровня сознания, выделяют структурные [1], метаболические [2], а также психогенные [1]. К структурным причинам относят травматические и нетравматические [3].

Наиболее часто причинами нетравматической комы являются инсульт, гипоксия различной природы, воздействие инфекции [3]. К основным факторам травматического поражения головного мозга относят травмы при дорожно-транспортных происшествиях и различные падения [4].

Крайняя актуальность объективизации состояния больного в реальной практике потребовала создания специализированных инструментов для оценки степени угнетения сознания. Основная цель таких инструментов состоит в том, чтобы быстро и точно получать информацию о состоянии пациента для последующего принятия клинических решений.

Шкала комы Глазго (ШКГ) стала одной из первых клинических шкал для объективной оценки нарушения сознания [5, 6]. Изначально ШКГ предназначалась для пациентов с травматическим поражением головного мозга. На ее основе была разработана соответствующая классификация черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Процедуру оценки отличают быстрота и доступность обследования. Оцениваются открывание глаз, вербальный и моторный ответы в ответ на предъявляемый стимул, что соответственно обозначается буквенными символами: «Е», «V» и «М». Особенность методики состоит в том, что три пункта шкалы могут быть оценены как по отдельности, так и совместно (итоговый балл – от 3 до 15). Алгоритм оценки включает задания с четкими и доступными инструкциями, что позволяет применять шкалу не только врачам, но и среднему медицинскому персоналу без потери информативности [7, 8].

На протяжении многих лет ШКГ прочно занимает место в ряду широко используемых клинических шкал не только при ЧМТ, но и при многих других причинах нарушения сознания: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу [9, 10], инфекционного и токсического поражения головного мозга [11, 12, 13].

Кроме того, лаконичность и одновременно высокая информативность обусловили то, что модальности ШКГ использованы в других шкалах: Hunt Hess Scale, APACHE II, Traumatic Injury Scoring System и т. д. [14, 15]. На основе ШКГ стали разрабатывать новые шкалы для применения в случаях, когда речевая функция отсутствует [14].

Дальнейшие исследования выявили высокую прогностическую ценность ШКГ. Так, показана корреляция шкальной оценки со следующими параметрами: темпы восстановления пациента при ЧМТ, субдуральных гематомах [16], характер проводимого лечения (хирургическое или консервативное), необходимость проведения искусственной вентиляции легких [17].

Изначально оценка по ШКГ описывалась только итоговым баллом [18], однако позже было выявлено, что одинаковый итоговый балл при разных патологиях имеет различное прогностическое значение. Известно, что при низкой суммарной оценке двигательный ответ имеет больший «прогностический вес» по сравнению с речевым ответом и реакцией глаз, в то время как при снижении сознания до оглушения большее значение имеет снижение балла по речевому ответу [19]. В связи с этим стало очевидным, что для оптимальной оценки и прогноза состояния пациента наряду с итоговым баллом требуется указание подомонных значений. Так возник подход с буквенно-цифровым обозначением (например, E3V2M3), в соответствии с которым в результате исследования возможно более 100 различных комбинаций, в то время как сумма баллов по шкале варьирует от 3 до 15 баллов. Это существенно ограничивает диагностические и прогностические возможности и препятствует ее использованию в мультицентровых научных исследованиях шкалы [20].

Несмотря на то, что ШКГ была разработана более 50 лет назад, она не потеряла своей актуальности и до настоящего времени, активно применяется более чем в 80 странах, где переведена на национальные языки, в том числе и на русский [21, 22]. С учетом высокого уровня междисциплинарной согласованности

и воспроизводимости шкала считается «золотым стандартом» для оценки сознания при ведении пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [23].

Однако ШКГ, как и любая другая клиническая шкала, имеет ограничения использования. В частности, по мнению экспертов, в данном случае затруднена адекватная оценка вербального ответа при речевых нарушениях и невозможна у интубированных пациентов, а также отсутствует структурированная оценка стволовых рефлексов [24]. В ряде работ указывается на низкую межэкспертную надежность оценки по ШКГ (особенно для двигательного компонента) для неопытных врачей [24].

Указанные недостатки ШКГ стали стимулом для дальнейшей исследовательской работы по разработке объективных и более точных инструментов для пациентов со сниженным сознанием. В результате в 2005 г. E.F. Wijdicks с соавторами была предложена Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR) [25]. В начале шкала FOUR была предназначена для нейрореанимационных отделений, поскольку позволяла оценивать сознание у интубированных пациентов [25, 26]. Шкала FOUR включает четыре домена: движения глаз, движения конечностями, стволовые рефлексы и дыхательный паттерн, каждый из которых оценивают по пятибалльной системе (от 0 до 4 баллов), что облегчает учет результатов тестирования по сравнению с ШКГ, в которой максимальный балл варьирует в зависимости от оцениваемого пункта [25, 27]. Важной особенностью шкалы FOUR является то, что в рамках оценки двигательного компонента фиксируются эпилептический статус, миоклонии, декортикационная ригидность и генерализованный миоклонический статус, возможна оценка пациента с синдромом «запертого человека».

Проведены многочисленные исследования по сравнению двух наиболее распространенных инструментов – ШКГ и FOUR. В результате показано, что значение баллов по ШКГ и FOUR сопоставимы для прогнозирования внутрибольничной смертности и неблагоприятного исхода, однако FOUR имеет лучшую дискриминационную способность, благодаря чему превосходит ШКГ в прогнозировании смертности среди поступивших в отделение экстренной медицинской помощи. При сравнении аналогичных доменов двух шкал выявлено, что моторный и глазной компоненты имеют лучшую прогностическую способность, чем компоненты ствола мозга [28, 29, 30]. В целом, оценка FOUR тесно связана с плохим функциональным исходом.

Кроме того, показано, что для пациентов с инсультом совместное использование шкал FOUR и NIHSS обладают определенными преимуществами [31]. Также шкала FOUR имеет высокий уровень прогностической ценности относительно функционального результата (площадь под кривой в проведенном ROC-анализе составила 0,8–0,9) [29, 30]. Шкала FOUR распространена во многих странах мира и переведена на многие языки, а в 2021 г. валидирована и в России [23]. Однако, несмотря на ряд неоспоримых преимуществ, шкала FOUR постепенно завоевывает признание за пределами больниц клиники Мэйо, но тем не менее не получила должного распространения на практике [21].

Заключение. Пациентам в критическом состоянии, наряду с другими параметрами требуется точная оценка уровня сознания. Из множества предложенных шкал наиболее распространена на настоящий момент Шкала комы Глазго, которая, однако не лишена ряда ограничений, для частичного компенсирования которых целесообразно использовать буквенно-цифровое обозначение. ШКГ и созданная на ее основе шкала FOUR являются наиболее востребованными для данной цели. Показаны преимущества в диагностической и прогностической точности данного инструмента. С учетом клинической ценности и недостаточной популярности целесообразно более широкое использование шкалы FOUR на практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья соответствует специальностям:

3.1.12. — «Анестезиология и реаниматология».

3.1.24. — «Неврология».

31.08.56 — «Нейрохирургия».

Вклад авторов.

Вечорко В.И. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение финального текста статьи).

Зимин А.А. – 30% (сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Обухова Е.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение финального текста статьи).

Список литературы:

1. Posner J.B., Super C. B., Schiff N., Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. Contemporary neurology series. 4th ed. Oxford. 2007.
2. Forsberg S., Hojer J., Ludwigs U., Nystrom H. Metabolic vs structural coma in the ED – An observational study. *Am J Emerg Med*. 2012. Apr 12. 30 (9). 1986–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.032>.
3. Horsting M, Franken M, Meulenbelt J, van Klei W, de Lange D. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2015. 15 (1). 65–72. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0041-9>
4. Peeters W., van den Brande R., Polinder S., Brazinova A., Steyerberg E., Lingsma H., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir*. 2015. 157 (10). 1683–96. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>.
5. Salottolo K., Carrick M., Stewart Lewy A., Morgan B., Slone D., Bar-Or D. The Epidemiology, Prognosis, and Trends of Severe Traumatic Brain Injury with Presenting Glasgow Coma Scale of 3. *Journal of Critical Care*. 2017. 38. 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.034>.
6. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet* 1974. Jul 2. (7872). 81-4.
7. Reith F.C., Synnot A., van den Brande R., Gruen R.L., Maas A.I. Factors influencing the reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Neurosurgery*. 2017. Jun. 80 (6). 829–39.
8. Gisev N., Bell J.S., Chen T.F. Interrater agreement and interrater reliability: key concepts, approaches, and applications. *Research in Social & Administrative Pharmacy*. 2013. May-Jun. 9 (3). 330–8.
9. Wier C.J., Bradford A.P.J., Lees K.R. Ischemic stroke. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *Quarterly Journal of Medicine*. 2003. 96 (1). 67–74. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg008>.
10. Teasdale G., Drake C., Hunt W., Kassell N., Sano K., Pertuiset B., De Villiers J. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988. 51 (11). 1457. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>
11. Schutte C.M., van der Meyden C.H. A prospective study of glasgow coma scale (GCS), age, CSF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as prognostic indicators in 100 adult patients with meningitis. *Journal of Infection*. 1998. 37 (2). 112–5. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)80163-1](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(98)80163-1).
12. Jen-Ho T., Ming-Yuan T. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surgical Neurology*. 2006. 65 (6). 557–62. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.09.029>.
13. Heard K., Bebart V.S., Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Human & experimental toxicology*. 2004. 23 (4). 197–200. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht436oa>.
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., Лунева И.Е., Домашенко М.А., Саморуков В.Ю., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Полехина Н.В., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ильина К.А. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): лингво-культурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019. 13 (3). 47–54. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7.
15. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive

- Care Medicine. Intensive Care Med. 1996. 22 (7). 707–10. doi:10.1007/BF01709751.
16. Marmarou A., Lu J., Butcher I., McHugh G.S., Murray G.D., Steyerberg E.W., Mushkudiani N.A., Choi S., Maas A.I.R. Prognostic Value of the Glasgow Coma Scale and Pupil Reactivity in Traumatic Brain Injury Assessed Pre-Hospital and on Enrollment: An IMPACT Analysis. *Journal of Neurotrauma*. 2007. 24. 270–80. doi.org/10.1089/neu.2006.0029.
 17. Rappaport M. The Disability Rating and Coma/Near-Coma Scales in evaluating severe head injury. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2000. Jul-Sep. 15 (3–4). 442–53. doi: 10.1080/09602010443000335.
 18. Teasdale G., Knill-Jones R., Van Der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978. 41 (7). 603–10. https://doi.org/10.1136/jnnp.41.7.603.
 19. Teoh L.S., Gowardman J.R., Larsen P.D., Green R., Galletly D.C. Glasgow Coma Scale: variation in mortality among permutations of specific total scores. *Intensive Care Medicine*. 2000. 26 (2). 157–61. DOI: 10.1007/s001340050039.
 20. Kornbluth J., Bhardwaj A. Evaluation of coma: a critical appraisal of popular scoring systems. *Neurocrit Care*. 2011. 14 (1). 134–43. doi.org/10.1007/s12028-010-9409-3.
 21. Teasdale G., Maas A., Lecky F., Manley G., Stocchetti N., Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014. 13 (8). 844–54. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6.
 22. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Ильина К.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Бакулин И.С., Зайцев А.Б., Полехина Н.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Саморуков В.Ю., Домашенко М.А. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021. 10 (1). 91–9.
 23. Белкин А.А., Бочкарев П.Ю., Левит А.Л., Заболотских И.Б. Оценка нарушения сознания: шкала FOUR или шкала Glasgow? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019. 3. 46–51.
 24. Bledsoe B.E., Casey M.J., Feldman J., Johnson L., Diel S., Forred W., Gorman C.. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. *Prehosp Disaster Med*. 2015. Feb. 30 (1). 46–53. doi: 10.1017/S1049023X14001289.
 25. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Annals of Neurology*. 2005. Oct. 58 (4). 585–93.
 26. Johnson V.D., Whitcomb J. Neuro/trauma intensive care unit nurses' perception of the use of the full outline of unresponsiveness score versus the Glasgow Coma Scale when assessing the neurological status of intensive care unit patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2013. Jul-Aug. 32 (4). 180–3.
 27. Akavipat P. Endorsement of the FOUR score for consciousness assessment in neurosurgical patients. *Neurologia Medico Chirurgica*. 2009. Dec. 49 (12). 565–71.
 28. Ramazani J., Hosseini M. Comparison of full outline of unresponsiveness score and Glasgow Coma Scale in Medical Intensive Care Unit. *Ann Card Anaesth*. 2019. Apr-Jun. 22 (2). 143–48. doi:10.4103/aca.ACA_25_18.
 29. Ahmadi S., Sarveazad A., Babahajian A., Ahmadzadeh K., Yousefifard M. Comparison of Glasgow Coma Scale and Full Outline of UnResponsiveness score for prediction of in-hospital mortality in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023. Aug. 49(4). 1693–706. doi: 10.1007/s00068-022-02111-w.
 30. Foo C.C., Loan J.J.M., Brennan P.M. The Relationship of the FOUR Score to Patient Outcome: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2019. Sep. 36 (17). 2469–83. doi: 10.1089/neu.2018.6243.
 31. Idrovo L., Fuentes B., Medina J., Gabaldón L., Ruiz-Ares G., Abenza M.J., Aguilar-Amat M.J., Martínez-Sánchez P., Rodríguez L., Cazorla R., Martínez M., Tafur A., Wijdicks E.F.M., Exuperio Díez-Tejedor Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in Acute Stroke. An Interobserver Variability Study. *European Neurology*. 2010. 63 (6). 364–9. doi: 10.1159/000292498.

References:

1. Posner J.B., Super C. B., Schiff N., Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. *Contemporary neurology series*. 4th ed. Oxford. 2007.

2. Forsberg S., Hojer J., Ludwigs U., Nystrom H. Metabolic vs structural coma in the ED – An observational study. *Am J Emerg Med.* 2012. Apr 12. 30 (9). 1986–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.032>.
3. Horsting M, Franken M, Meulenbelt J, van Klei W, de Lange D. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiology.* 2015. 15 (1). 65–72. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0041-9>
4. Peeters W., van den Brande R., Polinder S., Brazinova A., Steyerberg E., Lingsma H., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir.* 2015. 157 (10). 1683–96. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>.
5. Salottolo K., Carrick M., Stewart Lewy A., Morgan B., Slone D., Bar-Or D. The Epidemiology, Prognosis, and Trends of Severe Traumatic Brain Injury with Presenting Glasgow Coma Scale of 3. *Journal of Critical Care.* 2017. 38. 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.034>.
6. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet* 1974. Jul 2. (7872). 81-4.
7. Reith F.C., Synnot A., van den Brande R., Gruen R.L., Maas A.I. Factors influencing the reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Neurosurgery.* 2017. Jun. 80 (6). 829–39.
8. Gisev N., Bell J.S., Chen T.F. Interrater agreement and interrater reliability: key concepts, approaches, and applications. *Research in Social & Administrative Pharmacy.* 2013. May-Jun. 9 (3). 330–8.
9. Wier C.J., Bradford A.P.J., Lees K.R. Ischemic stroke. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *Quarterly Journal of Medicine.* 2003. 96 (1). 67–74. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg008>.
10. Teasdale G., Drake C., Hunt W., Kassell N., Sano K., Pertuiset B., De Villiers J. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988. 51(11). 1457. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>
11. Schutte C.M., van der Meyden C.H. A prospective study of glasgow coma scale (GCS), age, CSF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as prognostic indicators in 100 adult patients with meningitis. *Journal of Infection.* 1998. 37 (2). 112–5. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)80163-1](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(98)80163-1).
12. Jen-Ho T., Ming-Yuan T. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surgical Neurology.* 2006. 65 (6). 557–62. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.09.029>.
13. Heard K., Bebarta V.S., Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Human & experimental toxicology.* 2004. 23 (4). 197–200. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht436oa>.
14. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Legostayeva L.A., Yazeva E.G., Yusupova D.G., Luneva I.E., Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Polekhina N.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ilyina K.A. (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019. 13 (3). 47–54. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7. in Russian.
15. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996. 22 (7). 707–10. doi:10.1007/BF01709751.
16. Marmarou A., Lu J., Butcher I., McHugh G.S., Murray G.D., Steyerberg E.W., Mushkudiani N.A., Choi S., Maas A.I.R. Prognostic Value of the Glasgow Coma Scale and Pupil Reactivity in Traumatic Brain Injury Assessed Pre-Hospital and on Enrollment: An IMPACT Analysis. *Journal of Neurotrauma.* 2007. 24. 270–80. doi.org/10.1089/neu.2006.0029.
17. Rappaport M. The Disability Rating and Coma/Near-Coma Scales in evaluating severe head injury. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2000. Jul-Sep. 15 (3–4). 442–53. doi: 10.1080/09602010443000335.
18. Teasdale G., Knill-Jones R., Van Der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1978. 41 (7). 603–10. <https://doi.org/10.1136/jnnp.41.7.603>.
19. Teoh L.S., Gowardman J.R., Larsen P.D., Green R., Galletly D.C. Glas-gow Coma Scale: variation in

- mortality among permutations of specific total scores. *Intensive Care Medicine*. 2000. 26 (2). 157–61. DOI: 10.1007/s001340050039.
20. Kornbluth J., Bhardwaj A. Evaluation of coma: a critical appraisal of popular scoring systems. *Neurocrit Care*. 2011. 14 (1). 134–43. doi.org/10.1007/s12028-010-9409-3.
 21. Teasdale G., Maas A., Lecky F., Manley G., Stocchetti N., Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014. 13 (8). 844–54. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6.
 22. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Gnedovskaya E.V., Ilyina K.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Legostaeva L.A., Yazeva E.G., Bakulin I.S., Zaitsev A.B., Polekhina N.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Samorukov V.Y., Domashenko M.A. Glasgow Coma Scale: Linguistic-Cultural Adaptation of the Russian Version. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2021. 10 (1). 91–99. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-1-91-99. in Russian.
 23. Belkin A.A., Bochkarev P.Ju., Levit A.L., Zabolotskih I.B. Assessing impairment of consciousness: FOUR scale or Glasgow scale? *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019. 3. 46–51.
 24. Bledsoe B.E., Casey M.J., Feldman J., Johnson L., Diel S., Forred W., Gorman C.. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. *Prehosp Disaster Med*. 2015. Feb. 30 (1). 46–53. doi: 10.1017/S1049023X14001289.
 25. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Annals of Neurology*. 2005. Oct. 58 (4). 585–93.
 26. Johnson V.D., Whitcomb J. Neuro/trauma intensive care unit nurses' perception of the use of the full outline of unresponsiveness score versus the Glasgow Coma Scale when assessing the neurological status of intensive care unit patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2013. Jul-Aug. 32 (4). 180–3.
 27. Akavipat P. Endorsement of the FOUR score for consciousness assessment in neurosurgical patients. *Neurologia Medico Chirurgica*. 2009. Dec. 49 (12). 565–71.
 28. Ramazani J., Hosseini M. Comparison of full outline of unresponsiveness score and Glasgow Coma Scale in Medical Intensive Care Unit. *Ann Card Anaesth*. 2019. Apr-Jun. 22 (2). 143–48. doi:10.4103/aca.ACA_25_18.
 29. Ahmadi S., Sarveazad A., Babahajian A., Ahmadzadeh K., Yousefifard M. Comparison of Glasgow Coma Scale and Full Outline of UnResponsiveness score for prediction of in-hospital mortality in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023. Aug. 49 (4). 1693–706. doi: 10.1007/s00068-022-02111-w.
 30. Foo C.C., Loan J.J.M., Brennan P.M. The Relationship of the FOUR Score to Patient Outcome: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2019. Sep. 36 (17). 2469–83. doi: 10.1089/neu.2018.6243.
 31. Idrovo L., Fuentes B., Medina J., Gabaldón L., Ruiz-Ares G., Abenza M.J., Aguilar-Amat M.J., Martínez-Sánchez P., Rodríguez L., Cazorla R., Martínez M., Tafur A., Wijdicks E.F.M., Exuperio Díez-Tejedor Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in Acute Stroke. An Interobserver Variability Study. *European Neurology*. 2010. 63 (6). 364–9. doi: 10.1159/000292498.

^{1,2} Воробьёва А.П., ^{1,2} Быков Ю.В., ¹ Батурин В.А., ^{1,2} Массоров В.В.

РОЛЬ ГЛИКОКАЛИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

² ГБУЗ СК Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Гликокаликс (ГК) представлен белково-полисахаридными соединениями, выстилающими внутреннюю поверхность эндотелиальных клеток в виде геля. ГК играет важную роль в регуляции гомеостаза сосудов, контролирует проницаемость сосудистой стенки, а также тонус микрососудов, предупреждает тромбоз микрососудов и участвует в регуляции адгезии лейкоцитов. Повреждение эндотелиального ГК является частью и начальным звеном патофизиологических процессов, лежащих в развитии осложнений сахарного диабета (СД). В большинстве случаев СД сопровождается деградацией ГК, вызванной гипергликемией, что приводит к нарушению микроциркуляторной перфузии и дисфункции органов. Дальнейшее изучение ГК, определение его вклада в развитие осложнений СД является весьма перспективным направлением исследований. В данном обзоре проанализированы основные механизмы разрушения и роль ГК в патофизиологических механизмах развития осложнений СД. Хотя многочисленные исследования и указывают на весомую роль дисфункции ГК в развитии микро- и макроангиопатий в исходе СД, многие аспекты патофизиологических процессов всё ещё остаются не изучены и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: гликокаликс, патофизиология, сахарный диабет, диабетические осложнения, макроангиопатии, микроангиопатии

^{1,2} Vorobyova A.P., ^{1,2} Bykov Y.V., ¹ Baturin V.A., ^{1,2} Massorov V.V.

THE ROLE OF GLYCOCALYX IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS

¹ Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 355002, Stavropol, Russia, Stavropol, Ponomareva str., 5

Glycocalyx (GC) is represented by protein-polysaccharide compounds lining the inner surface of endothelial cells in the form of a gel. GC plays an important role in the regulation of vascular homeostasis, controls vascular wall permeability and microvascular tone, prevents microvascular thrombosis and participates in the regulation of leukocyte adhesion. Damage of endothelial HA is a part and initial link of pathophysiological processes underlying the development of complications of diabetes mellitus (DM). In most cases of DM is accompanied by degradation of HA caused by hyperglycemia, which leads to impaired microcirculatory perfusion and organ dysfunction. Further study of HA, determination of its contribution to the development of diabetes complications is a very promising area of research. In this review, we analyze the main mechanisms of destruction and the role of HA in the pathophysiological mechanisms of the development of DM complications. Although numerous studies indicate a significant role of HA dysfunction in the development of micro- and macroangiopathies in the outcome of diabetes, many aspects of pathophysiological processes are still unexplored and require further research.

Keywords: glycocalyx, pathophysiology, diabetes mellitus, complications of diabetes mellitus, macroangiopathies, microangiopathies

Сахарный диабет (СД) – это группа заболеваний, проявляющаяся в виде метаболических нарушений, которые характеризуются стойкой гипергликемией, являющейся результатом нарушения продукции эндогенного инсулина или взаимодействия инсулина с рецептурным аппаратом клеток-мишеней. Стойкая гипергликемия при СД приводит к повреждению и дисфункции различных органов и систем,

в частности почечной, сердечно-сосудистой и нервной систем, что в итоге приводит к возникновению их недостаточности [1].

Изучение СД является достаточно актуальным вопросом, стоящим перед научным сообществом большинства развитых и развивающихся стран мира. Данный интерес обусловлен весьма большой распространенностью данного заболевания, частотой возникновения осложнений и последующей инвалидизацией данной категории пациентов [2].

При анализе международной статистики во всем мире, по данным на 2023 год, насчитывается порядка 387 млн больных СД, это составляет около 8% населения, кроме того, около 50% – возраст 40-59 лет. Темпы роста распространенности СД продолжают расти, по прогнозам Всемирной Диабетической Федерации, число пациентов к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и может достигнуть цифр более 552 млн человек [3].

СД 1 типа представлен нарушением метаболизма углеводов из-за недостаточности или полного отсутствия эндогенного инсулина в результате дисфункции или полной деструкции β -клеток поджелудочной железы [4]. По данным на начало 2023 года, количество больных СД 1 типа в Российской Федерации составляет порядка 277 092 человек, из которых 13 012 – подростки, 35 019 – дети [4]. По сравнению с 2012 годом, где распространённость СД 1 типа составляла 155,9 на 100 тыс. населения, в 2022 году данный показатель уже составляет 191 на 100 тыс. населения [4].

СД 2 типа – нарушение обмена углеводов, возникающее в результате нарушения взаимодействия инсулина с рецепторами клеток-мишеней, зачастую сопровождается нарушением секреции эндогенного инсулина [1]. По статистическим данным, на начало 2023 года количество пациентов СД 2 типа составляет 4 581 990 человек, из которых 246 – подростки, 1049 – дети [5]. По сравнению с 2012 годом, где распространённость СД 2 типа составляла 2036,2 на 100 тыс. населения, в 2022 году распространённость составила 3158,8 на 100 тыс. населения [5].

В большинстве случаев СД неизбежно приводит к возникновению ряда осложнений, которые подразделяются на макро - и микрососудистые [4]. Среди них наибольшую распространённость в структуре осложнений занимают диабетическая нейропатия (41,3% – СД 1 типа; 23,7% – СД 2 типа), диабетическая ретинопатия (28,9% – СД 1 типа; 12,3% – СД 2 типа), диабетическая нефропатия (22,8% – СД 1 типа; 19,1% – СД 2 типа), диабетическая макроангиопатия (5,7% – СД 1 типа; 19,4% – СД 2 типа) [5].

Целью данного обзора явилось освещение вопросов, связанных с установлением взаимосвязи повреждения гликокаликса (ГК) и осложнений СД.

Структура и функции гликокаликса. ГК представлен гликозаминогликанами связанными с белками, которые охватывают мембраны клеток. При микроскопии ГК выглядит как отрицательно заряженный слой в виде геля, находящийся на просветной стороне клеток эндотелия [6]. ГК состоит из протеогликанов и гликопротеинов, которые являются его основными составными молекулами [7]. ГК вырабатывается эндотелиальными клетками и располагается в критической зоне между жидкой частью крови и эндотелием, окутывает весь здоровый сосудистый слой, является составной частью сосудистого барьера и распространяется на большом протяжении от крупных магистральных сосудов вплоть до малейших капилляров [8].

ГК участвует в регуляции сосудистого гомеостаза: регуляция сосудистой проницаемости, тонуса микрососудов, ингибирование микрососудистого тромбоза и участие в регуляции адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [9]. ГК, богатый гликаном, выстилающий просветную поверхность кровеносных сосудов, является первой линией защиты организма от циркулирующих патогенов и различных медиаторов воспаления, а также координирующим взаимодействия лиганд-эндотелиальных рецепторов, лейкоцитарно-тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, сосудистую реактивность и каскад коагуляции [10].

Многочисленные исследования ГК указывают на причинную связь между тяжелыми заболеваниями и последующей дегенерацией и истончением ГК с последующей эндотелиальной дисфункцией и нарушением сосудистого барьера [11]. При истончении и деструкции ГК возникает прямой доступ клеток иммунитета и иных факторов повреждения (активных форм кислорода (АФК) и протеаз) к эндотелию,

что, в свою очередь, приводит к дальнейшему повреждению и дисфункции эндотелиального слоя, что может привести к возникновению таких осложнений, как тромбоз и интерстициальный отек [11].

Роль повреждения гликокаликса в осложнениях сахарного диабета. Во многих исследованиях последних лет определили важную роль стойкой и транзиторной гипергликемии в патофизиологии повреждения ГК при СД. Вероятно, дисфункция ГК является этиологическим фактором хронической эндотелиальной дисфункции при СД 1 и 2 типа [12].

Симуляция острой гипергликемии внутривенным введением раствора глюкозы здоровым людям вызвала истончение ГК на 50% через 6 часов после введения глюкозы [12]. В результате деградации и деструкции ГК повышался уровень гиалуронана в крови, и активизировалась свертывающая система крови, данный эффект купировался введением N-ацетилцистеина [12].

В иных исследованиях также подтверждалась роль деструкции ГК, в них показано, что у пациентов с СД 1 типа при микроальбуминурии значимо увеличено содержание гиалуронана и гиалуронидазы, в то же время значительно сокращена толщина ГК [12].

Пациенты с СД 2 типа не являются исключением, у данной категории пациентов также отмечается повышение в крови гиалуронана и гиалуронидазы, данные изменения нивелировались введением сулодексида [12].

АФК, продукты гликирования, гиалуронидаза, гепараназа и иные ферменты, участвующие в процессах деструкции ГК, являются основными маркерами повреждения при гипергликемии. Их исследования в крови, вместе с исследованием продуктов дегенерации ГК (синдекан-1, хондроитин сульфат, гепарансульфат), может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции [13]. Проведение данных исследований может быть удобным инструментом определения макро- и микрососудистых осложнений СД [14]. Данные исследования прямо указывают на вовлеченность повреждения ГК в патогенез возникновения осложнений СД.

Нарушение гликокаликса в патофизиологии микрососудистых осложнений СД. Ряд авторов выделяет 4 основных вида дисфункции эндотелия – гемостатическая, адгезивная, ангиогенная и вазомоторная [15]. В большинстве случаев встречается комбинированное нарушение функции эндотелия, изолированное повреждение отмечается в исключительных случаях и является спорадическим [16].

Главным фактором повреждения ГК клеток эндотелия является гипергликемия, как следствие – нарушается барьерная функция сосудистой стенки [17]. При СД значительно увеличивается экспрессия адгезии иммуноглобулинов, селектинов, молекул адгезии тромбоцитов или клеток эндотелия, тромбогенных биомаркеров эндотелия [17]. При нестабильной гликемии, а именно стойкой хронической гипергликемии, повышаются адгезивные свойства ГК за счет чрезмерной эксперсии молекул адгезии, Р- и Е-селектинов на эндотелиоцитах [18].

В последних исследованиях отметили меньший системный объем ГК у условно здоровых добровольцев после искусственной индукции гипергликемии. Данный эксперимент подтверждает причинную роль гипергликемии в последующей деструкции ГК [10].

Рассмотрим основные микрососудистые осложнения, их проявления и патофизиологические аспекты, связанные с повреждением ГК.

Диабетическая ретинопатия. В основе патогенетического механизма лежит гипергликемия. В результате метаболизма глюкозы по полиоловому пути происходит образование сорбитола, за счет накопления которого возникает отек и эндотелиальная дисфункция капилляров глаза, в последующем это может привести к гибели перицитов. В дальнейшем происходит атония капилляров и возникновение микроаневризм в капиллярной системе глаза [19].

В результате дисфункции эндотелия базальная мембрана утолщается и увеличивается риск образования микротромбов в капиллярной сети [19]. В результате вышеуказанных механизмов определенные участки сетчатки кровоснабжаются недостаточно, в результате чего данные зоны становятся источниками патологических факторов роста, что, в свою очередь, приводит к пролиферации сосудов, образованию фибриновых тяжей и мембран. Это является частой причиной тракционной отслойки сетчатой оболочки глаза [19].

Гематоретинальный барьер (ГРБ) состоит из плотных контактов эндотелиальных клеток сосудов, они

поддерживаются астроцитами, перицитами, клетками Мюллера [20]. ГРБ регулирует поступление в клетки и ткани глаза различных полезных веществ, в том числе жирных кислот, также он обеспечивает удаление метаболитов [20].

Сетчатая оболочка весьма богата докозагексаеновой кислотой (ДГК) – в наружных сегментах палочек она локализована рядом с родопсином в мембранах дисков и составляет более 60% всех жирных кислот [21]. Дефицит ДГК приводит, в первую очередь, к различным проявлениям ретинопатии, связанной с увеличением проницаемости гематоретинального барьера [21]. При многих заболеваниях зрительной системы, (например, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия, возрастная макулодистрофия) количество ДГК в сетчатке значимо снижено [21].

Таким образом, хотя прямая связь с развитием ретинопатии и повреждением ГК не установлена, весьма вероятно значительная роль дегенерации ГК в патофизиологических механизмах данной патологии.

Диабетическая нефропатия. Частота развития диабетической нефропатии (ДН) коррелирует с длительностью заболевания и степенью декомпенсации СД, в том числе нестабильной гликемией [22]. По результатам последних отчетов в Российских исследованиях, распространённость ДН составляет, в среднем 30% [22]. Гемофилтрация проходит через 3 барьера: эндотелий капилляров клубочка, базальную мембрану и диафрагму подоцитов. Вероятно, при СД прежде всего повреждается эндотелий, который является первым слоем ультрафилтрации в капиллярах клубочков [23].

ГК покрывает поверхность клубочковых эндотелиоцитов и фенестр, капилляров других сосудистых участков. Являясь гидратированной структурой, она состоит из гликопротеинов, протеогликанов и гликолипидов, что являются структурными компонентами мембраны эндотелиоцитов [24]. В ряде заболеваний, которые приводят к микроальбуминурии и протеинурии ключевым звеном патогенеза является повреждение гломерулярного аппарата и эндотелия со слоем ГК, что подтверждается в ряде исследований [24].

В одном из исследований проводились попытки применения сулодексида (80% гепарансульфат, 20% дерматан сульфат) при дисфункции ГК [25]. Наиболее значимый результат отмечался при терапии ДН [25]. Сулодексид обладает выраженным нефропротективным действием, значимо снижает скорость экскреции альбумина (около 50%) у пациентов с ДН [25]. Как следует из вышеуказанных исследований, сулодексид, вероятно, может восстанавливать ГК, это говорит о том, что истончение ГК, вероятно, играет важную роль в патогенезе ДН [25].

При учете всех вышеуказанных физиологических и патофизиологических процессов, а также результатов терапевтических методов воздействия на ДН можно установить прямую взаимосвязь между повреждением ГК и развитием ДН у пациентов с СД.

Нарушение гликокаликса в патофизиологии макрососудистых осложнений СД. Патофизиологическая взаимосвязь гипергликемии и макрососудистых заболеваний включает: прямые эффекты глюкозы, активацию протеинкиназы С, эндотелиальную дисфункцию в исходе оксидативного стресса и активацию атеровоспалительных цитокинов [26]. Гипертония вместе с СД еще сильнее усугубляет микрососудистые и макрососудистые осложнения за счёт дополнительных механизмов, включающие повреждение артериол и капилляров сетчатки, почек, коронарных сосудов, церебральных и периферических сосудов. Указанные дополнительные факторы ускоряют прогрессирование почечной недостаточности [26].

Атеросклероз. Роль ГК в формировании атеросклероза обсуждается достаточно давно. В очередном исследовании было определено, что наименьшую толщину ГК имеет в местах с самой высокой склонностью к возникновению атеросклероза [27].

При применении высоких концентраций окисленных ЛПНП на m. cremaster хомьяка отмечалось повреждение ГК и увеличение скорости адгезии тромбоцитов [27]. В иных исследованиях также подтверждались данные утверждения, где отмечалось истончение ГК за счет диеты с высоким содержанием жиров и холестерина [27].

Ряд авторов утверждает, что СД является достаточно значимым фактором, влияющим на раннее развитие и прогрессирование атеросклероза [4]. К основным атеросклеротическим заболеваниям относятся: атеросклероз нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные нарушения [4].

Рассмотрим наиболее частые атеросклеротические осложнения у пациентов с СД и изучим наиболее значимые патогенетические механизмы их развития в контексте данного обзора.

Атеросклероз нижних конечностей. Достаточно частым осложнением СД является атеросклероз нижних конечностей, который зачастую приводит к развитию синдрома диабетической стопы (СДС) [3]. СДС представляет собой патологические изменения как периферической нервной системы, так и микроциркуляторного русла и артерий. При данном состоянии страдает также костно-суставной аппарат стопы, все вышеуказанные повреждения приводят к развитию трофических, язвенно-некротических процессов и, как исход, – к гангрене стопы [28].

В результате воздействия повреждающих факторов, таких как гипертензия, гипергликемия, ишемия, возникает активация эндотелиальных клеток, что ведет к биохимическим изменениям и экспрессии адгезивных молекул с последующей адгезией, изменяя адгезивную функцию эндотелия [29]. Для атеросклеротических повреждений характерен схожий патогенетический механизм [29]. Селектины Р и Е связываются с высокоаффинным лигандом – PSGL-1, который гликозилируется, а затем экспрессируется нейтрофилами крови, моноцитами и лимфоцитами [30].

У пациентов с атеросклерозом артерий НК при исследовании селективов Р и Е у пациентов из исследуемой группы ниже, нежели у контрольной. При этом отмечалось увеличение PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом НК по сравнению с группой контроля. Снижение селективов имеет связь с гибелью эндотелиоцитов в исходе атеросклероза НК и снижения синтеза молекул адгезии [29]. Данные изменения возникают в результате нарушения адгезивной функции у пациентов с атеросклерозом [29]. Данное исследование подтверждает роль повреждения ГК в патофизиологии атеросклероза.

Ишемическая болезнь сердца. Ряд исследований указывает на роль эндотелиальной дисфункции в развитии коронарного синдрома и ИБС [31]. Ангиотензипревращающий фермент (АПФ), располагающийся в эндотелиальной стенке сосудов, играет важную роль в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. Основная часть АПФ представлена в виде сердечного и сосудистого тканевого фактора, и лишь около 10% находится в сыворотке крови. В результате воздействия АПФ происходит образование ангиотензина-II (АТ-II), который является сильнейшим вазоконстриктором. При повреждении эндотелия сосудов происходит увеличение АТ-II, что в сочетании с эндотелиальной дисфункцией активирует сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гомеостаз, гемоастиаз, а также угнетение фибринолиза, это ведет к повышению сосудистой проницаемости [31].

Данные изменения приводят к последующему повреждению сосудистой стенки и атерогенезу [32]. В результате вышеуказанных процессов возникает активная сосудистая перестройка, индукция воспалительных процессов в стенке сосудов, что ведет к облегчению разрыва бляшки, тромбозу коронарных и церебральных сосудов [32].

Инсульт. Интерес при исследовании маркеров геморрагического инсульта вызывает так называемый силированный углеводный антиген (KL-6), который входит в состав гликанов, являющийся структурной единицей ГК [33].

В одном из исследований содержание KL-6 у контрольной группы было значимо ниже, нежели у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта [33]. При атеросклерозе, инсульте, гипертонической болезни, травме, ишемических и реперфузионных повреждениях, влиянии свободных радикалов, эндотоксина, гипергликемии отмечается повреждение ГК. Повреждение ГК отмечается при таких состояниях, как инсульт, ГБ, ишемические повреждения, гипергликемия [30]. Вышеизложенные процессы повышают сосудистую проницаемость и вызывают метаболические нарушения [30]. Маркеры повреждения ГК могут стать ценным инструментом в руках клиницистов при прогнозировании или диагностике различных критических состояний, в том числе и при оценке риска геморрагического инсульта при СД [34].

Учитывая вышеуказанные механизмы и данные исследований, можно чётко отследить взаимосвязь между повреждением и истончением ГК и развитием макроангиопатических осложнений.

Артериальная гипертензия. Деструкция ГК ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки, что индуцирует интерстициальные отеки, гиперкоагуляцию, а также потерю контроля над тонусом сосудистой стенки, в результате возникает гиперплазия интимы сосудов, образуется атерома и, как

исход, происходит прогрессирование гипертонической болезни (ГБ).

Деструкция ГК имеет значимые патофизиологические последствия, поскольку ведёт к повышению сосудистой проницаемости и индуцирует интерстициальные отёки, провоцирует более быстрое развитие сосудистого воспаления, гиперкоагуляцию и потерю контроля над тонусом сосудистой стенки, повреждение и гиперплазию интимной оболочки сосудов с возникновением атеромы и прогрессированием гипертонической болезни (ГБ) [35].

В недавнем клиническом исследовании у пациентов с впервые выявленной АГ, без ранее проводимой антигипертензивной терапии, отмечалась обратная связь между толщиной ГК и жесткостью артерий, также отмечались нарушение кровообращения в коронарной системе и деформация левого желудочка [35]. Теми же авторами было отмечено, что при преэклампсии выявляется снижение толщины ГК, вместе с тем отмечалось повышение гиалуронана и гепарансульфата, протеогликанов [36]. Деградация ГК имеет установленную взаимосвязь с аномальной эластичностью артерий и снижением резерва коронарного кровотока, что подтверждает значение нарушения целостности ГК в патогенезе ГБ и последующих осложнений [12].

Заключение. Многочисленные исследования повреждения ГК и исследования маркёров его повреждения при различных состояниях доказывают его вовлеченность в различные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития осложнений СД. Таким образом, при развитии ЭД вследствие истончения ГК возникает нарушение процессов регуляции сосудистой проницаемости, тонуса капилляров и крупных сосудов, что приводит к нарушению их функции и последующему развитию каскада патологических реакций, что, безусловно, вносит значительный вклад в ухудшение общего состояния у пациентов с СД. Дальнейшее изучение ГК, определение его вклада в развитие осложнений СД является перспективным направлением исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья соответствует специальности 3.3.3 патологическая физиология

Сведения о вкладе авторов в работу.

Воробьева А.П. – сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%).

Быков Ю.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%).

Батурин В.А. – разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи (20%).

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

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020. 23 (2). 4–102. DOI: 10.14341/DM12507
2. Chicharro-Luna E, Pomares-Gómez FJ, Ortega-Ávila AB, Marchena-Rodríguez A, Blanquer-Gregori JFJ, Navarro-Flores E. Predictive model to identify the risk of losing protective sensibility of the foot in patients with diabetes mellitus. Int Wound J. 2020. 17 (1). 220–227. DOI: 10.1111/iwj.13263.
3. Артикова, А. Ф. Артиков А.Ф. Эпидемиология, этиологии и патогенез синдрома диабетической стопы. Academic research in educational sciences, vol. Special Issue, no. 1, 2023, pp. 248-254.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). М. 2019. на русском языке. DOI: 10.14341/DM221S1.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических

- показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26. 104–123. DOI: 10.14341/DM13035
6. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. 2018. 10:701. DOI: 10.3390/polym10070701
 7. Jedlicka J., Becke B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. Crit. Care Clin. 2020. 36. 217–232. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.007
 8. Сокологорский С.В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы. Анестезиология и реаниматология. 2018. 22 29. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
 9. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. Shock. 2016. 45.259–70. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
 10. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль эндотелиального гликокаликса в патогенезе заболеваний. Вестник молодого ученого. 2023. № 12. С. 27–32.
 11. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology. 2022. 9. DOI:10.3389/fmed.2022.898592
 12. Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О., Баранов И. И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 21. 91–103. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3316
 13. Foote CA., Soares RN., Ramirez-Perez F.I, Ghiarone T., Aroor A., Manrique-Acevedo C., Padilla J., Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx. Compr Physiol. 2022. 12. 3781–3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
 14. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018.38.1427–39. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.310839
 15. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение. Клиническая лабораторная диагностика. 2019. 64. 1. 34–41.
 16. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. 18. 2. 19–27. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
 17. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020. 66. 47–55. DOI: 10.17116/otorino20248901121.
 18. Yilmaz O., Afsar B., Ortiz A., et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. Clin Kidney J. 2019. 12. 611–9. DOI:10.1093/ckj/sfz042.
 19. Вербовая Н.И., Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. Микрососудистые осложнения сахарного диабета. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. 8. 4. 44–54. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14006.
 20. Sugasini D., Yalagala PCR., Subbaiah PV. Efficient Enrichment of Retinal DNA with Dietary Lysophosphatidylcholine-DNA: Potential Application for Retinopathies. 2020. 12. DOI: 10.3390/nu12103114.
 21. Парнова Р. Г. роль эндотелиального транспортера лизофосфатидилхолина Mfsd2a в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера и поступления в мозг омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. 2022. 108. 5. 547–561 DOI: 10.31857/S0869813922050132.
 22. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. Вестник ВолГМУ. 2021. 1 (77).
 23. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Кузнецов С.Г., Быць Т.Н.. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек. Почки. 2018. 7 (1). 11–17.
 24. Семенова, И. В., Чугунова, Л. А., Ильин, А. В., Князева, А. П., Чиркова, Л. Д., Шестакова М.

- В., Дедов И. И. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2010. (2). 34–39. DOI: 10.14341/2072-0351-5671.
25. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. Медикаментозная коррекция повреждений гликокаликса. Забайкальский медицинский вестник. 2023. 2. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_131.
 26. Элламонов С.Н., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Насырова З.А., and Хамидов Н.С. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа. Journal of cardiorespiratory research. 2. 2. 2021. 16-21. DOI:10.26739/2181.
 27. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2020. 15 (1). 107–112.
 28. Юсупова Ш.К., Бекашев И.Б., Душодов А.Д. Синдром диабетической стопы в клинической практике. Экономика и социум. 2021. 1-2 (80). 837–845.
 29. Короткова Н.В., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Никифорова Л.В., Рябков А.Н. Изучение содержания Р-, Е-селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей" Молекулярная медицина. 2022. 20. 2. 39–45. DOI: 10.29296/24999490-2022-02-06.
 30. Pillinger N.L., Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2017. 45 (3). 295–307. DOI: 10.1177/0310057X1704500305.
 31. Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния. Вестник СурГУ. Медицина. 2021. 3 (49). 51–60. DOI:10.1161/JANA.118.010647.
 32. Гудз А. И. Возможности усовершенствования дистальных аутологических реконструкций у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей. Запорож. мед. журн. 2019. 21 (1). 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
 33. Голубев А.М., Гречко А.В., Говорухина М.А., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Петрова. Общая реаниматология. 2020. 16 (3). 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45.
 34. Gaudette S., Hughes D., Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. Journal of veterinary emergency and critical care. 2020. 18. DOI: 10.1111/vec.12925.
 35. Konomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J Clin Hypertens. 2018. 20 (4). 672–679. DOI:10.1111/jch.13236.
 36. Weissgerber TL., Garcia-Valencia O., Milic NM., et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. J Am Heart Assoc. 2019. 8 (4). DOI:10.1161/JANA.118.010647.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Y., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes Mellitus. 2020. 23 (2). 4–102. in Russian. DOI: 10.14341/DM12507.
2. Chicharro-Luna E., Pomares-Gómez FJ., Ortega-Ávila AB., Marchena-Rodríguez A., Blanquer-Gregori JFJ., Navarro-Flores E. Predictive model to identify the risk of losing protective sensibility of the foot in patients with diabetes mellitus. Int Wound J. 2020. 17 (1). 220–227. in Russian. DOI: 10.1111/iwj.13263.
3. Artikova A. F., Artikov A. F. Epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome. Academic research in educational sciences, vol. Special Issue, no. 1. 2023. 248–254. in Russian.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th issue (supplemented). M. 2019. in Russian. DOI: 10.14341/DM221S1.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiologic indicators according to the Federal Diabetes Mellitus Register for the period 2010 - 2022. Diabetes mellitus. 2023. 26. 104-123. in Russian. DOI: 10.14341/DM13035

6. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. 2018. 10:701. DOI: 10.3390/polym10070701
7. Jedlicka J., Becke B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. Crit. Care Clin. 2020. 36. 217–232. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.007
8. Sokologorsky S.V. Glycocalyx - the birth of a new clinical paradigm. Anesthesiology and resuscitation. 2018. 22 29. in Russian.
9. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. Shock. 2016. 45.259-70. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
10. Vorobyeva A.P., Bykov Y.V., Baturin V.A. Role of endothelial glycocalyx in the pathogenesis of diseases. Bulletin of young scientist. 2023. № 12. C. 27–32. in Russian.
11. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology. 2022. 9. DOI:10.3389/fmed.2022.898592.
12. Ziganshina M. M., Ziganshin A. R., Khalturina E. O., Baranov I. I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view on the problem of cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2021. 21. 91–103. in Russian.
13. Foote CA., Soares RN., Ramirez-Perez FI., Ghiarone T., Aroor A., Manrique-Acevedo C., Padilla J., Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx. Compr Physiol. 2022. 12. 3781-3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
14. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018.38.1427-39. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.310839
15. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value. Clinical Laboratory Diagnostics. 2019. 64. 1. 34–41. in Russian.
16. Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Szymanski D.A. Endothelial dysfunction: from private to general. Return to the "old paradigm"? Regional blood circulation and microcirculation. 2019. 18. 2. 19–27. in Russian. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
17. Popikhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriyaizi T.S., Ivanov A.N. Role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020. 66. 47–55. in Russian.
18. Yilmaz O., Afsar B., Ortiz A., et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. Clin Kidney J. 2019. 12. 611-9. DOI:10.1093/ckj/sfz042.
19. Verbovaya N.I., Dolgikh Y.A., Verbovoy A.F., Galkin R.A. Microvascular complications of diabetes mellitus. Endocrinology: news, opinions, and education. 2019. 8. 4. 44-54. in Russian. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14006.
20. Sugasini D., Yalagala PCR., Subbaiah PV. Efficient Enrichment of Retinal DHA with Dietary Lysophosphatidylcholine-DHA: Potential Application for Retinopathies. 2020. 12. DOI: 10.3390/nul2103114.
21. Parnova R. G. The role of endothelial lysophosphatidylcholine transporter Mfsd2a in maintaining blood-brain barrier integrity and brain entry of omega-3 polyunsaturated fatty acids. 2022. 108. 5. 547–561. in Russian. DOI: 10.31857/S0869813922050132.
22. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Murkamilova J.A., Yusupov F.A. Diabetic nephropathy: prevalence and risk factors. Bulletin of VolGMU. 2021. 1 (77). in Russian.
23. Gozhenko A.I., Kuznetsova A.S., Kuznetsova E.S., Kuznetsov, S.G., Bytsy T.N. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease. Kidney. 2018. 7 (1). 11–17. in Russian.
24. Semenova I. V., Chugunova L. A., Ilyin A. V., Knyazeva A. P., Chirkova L. D., Shestakova M. V., Dedov I. I. Effect of glycosaminoglycans on the course of diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2010. (2). 34-39. in Russian. DOI: 10.14341/2072-0351-5671.
25. Vorobyeva A.P., Bykov Y.V., Baturin V.A. Medikamentoznaya corrections of glycocalyx damage. Transbaikal Medical Bulletin. 2023. 2. in Russian. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_131.

26. Ellamonov S.N., Tashkenbaeva E.N., Abdieva G.A., Nasyrova Z.A., and Khamidov N.S. Factors of arterial hypertension progression in patients in comorbidity with diabetes mellitus type 2. Journal of cardiorespiratory research. 2021. 2. (2). 16–21. in Russian. DOI:10.26739/2181.
27. Shevchenko Y.L., Stoyko Y.M., Gudymovich V.G., Chernyago T.Y. Endothelial glycocalyx in ensuring the function of the cardiovascular system. Bulletin of the N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2020. 15 (1). 107–112. in Russian.
28. Yusupova Sh.K., Bekashev I.B., and Dulshodov A.D. Diabetic foot syndrome in clinical practice. Ekonomika i sotsium. 1-2 (80). 2021. 83–845. in Russian.
29. Korotkova N.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Nikiforova L.V., Ryabkov A.N. Study of the content of P-, E-selectins and glycoprotein ligand PSGL-1 in patients with atherosclerosis of lower limb arteries" Molecular Medicine. 2022. 20. 2. 39–45. in Russian. DOI: 10.29296/24999490-2022-02-06.
30. Pillinger N.L., Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2017. 45 (3). 295–307. DOI: 10.1177/0310057X1704500305.
31. Grebenchikov O.A., Dolgikh V.T., Prokofiev M.D. Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of the critical state. Bulletin of Surgut State University. Medicine. 3 (49). 2021. 51–60. in Russian. DOI:10.35630/2022/12/6.13.
32. Gudza A. I. Possibilities of improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical lower limb ischemia. Zaporozh. med. zhurn. 2019. 21 (1). 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
33. Golubev A.M., Grechko A.V., Govorukhina M.A., Zakharchenko V.E., Kuzovlev A.N., Petrova. General resuscitation. 16 (3). 34–45. in Russian. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45.
34. Gaudette S., Hughes D., Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. Journal of veterinary emergency and critical care. 2020. 18. DOI: 10.1111/vec.12925.
35. Konomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J Clin Hypertens. 2018. 20 (4). 672–679. DOI:10.1111/jch.13236.
36. Weissgerber TL., Garcia-Valencia O., Milic NM., et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. J Am Heart Assoc. 2019. 8(4). DOI:10.1161/JAHA.118.010647.

Дац А.В., Дац Л.С.

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Резюме. В обзорной статье представлен анализ научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science, посвященных патофизиологическим и клиническим особенностям острого почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Наряду с прямым повреждающим воздействием вируса SARS-CoV-2 на почки и системным последствием вирусной инфекции существуют общие повреждающие факторы острого почечного повреждения для всех критических состояний. Данные о прямом повреждающем воздействии вируса и системном последствии вирусной инфекции противоречивы и требуют дальнейших исследований. Гиповолемия часто встречается на ранних стадиях COVID-19, поэтому экстренное введение жидкости имеет решающее значение для профилактики и лечения острого почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Оптимизация волемического объема с целью профилактики и предотвращения прогрессирования ОПП до тяжелой степени, требующей проведения заместительной почечной терапии, приобретает особую значимость при ограничении ресурсов в условиях пандемии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, острое почечное повреждение, патофизиология, диагностика, лечение

Dats A.V., Dats L.S.

PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, 100 Yubileyny microdistrict, 664049 Irkutsk, Russia

Abstract. The review article presents an analysis of scientific articles indexed in the PubMed and Web of Science databases on the pathophysiological and clinical features of acute renal injury in patients with a new coronavirus infection. In addition to the direct damaging effects of the SARS-CoV-2 virus on the kidneys and the systemic consequence of viral infection, there are common damaging factors of acute renal injury for all critical conditions. Data on the direct damaging effects of the virus and the systemic consequence of viral infection are contradictory and require further research. Hypovolemia is common in the early stages of COVID-19, so emergency fluid administration is critical for the prevention and treatment of acute kidney injury in patients with novel coronavirus infection. Optimization of liquid volume in order to prevent and prevent the progression of AKI to a severe degree requiring renal replacement therapy is of particular importance when resources are limited in a pandemic.

Key words: novel coronavirus infection COVID-19, acute renal injury, pathophysiology, diagnosis, treatment

Коронавирусная инфекция COVID-19 – это острое респираторное заболевание, причиной которого является новый коронавирус SARS-CoV-2, может проявляться острым почечным повреждением (ОПП), особенно у пациентов в критическом состоянии. Частота ОПП, ассоциированного с COVID-19, значительно варьирует в разных исследованиях в зависимости от географического местоположения и количества тяжелобольных пациентов и составляет более 20% среди общего количества госпитализированных пациентов и более 50% – в отделениях интенсивной терапии [1–7].

ОПП, обусловленное COVID-19, связано с высокой смертностью и служит независимым фактором риска летальности у пациентов с COVID-19.

Патофизиология COVID-19 напоминает патофизиологию других коронавирусных инфекций, при этом имеет отличительные особенности [8]. Вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к рецептору ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) на клетках-мишенях с последующей интернализацией и репликацией вируса. Рецепторы АПФ2 высоко экспрессируются в клетках верхних и нижних дыхательных путей, что определяет наибольшую концентрацию вирусных частиц в этих местах и объясняет высокую контагиозность ороназальных капель и аэрозолей, а также преобладание респираторных симптомов [9]. В меньшей степени рецепторы АПФ2 экспрессируются в клетках миокарда, эпителиальных клетках почек, энтероцитах и эндотелиальных клетках во многих органах, что объясняет внелегочные проявления [10]. Помимо предполагаемого прямого цитопатического вирусного повреждения, тяжелая инфекция COVID-19 часто осложняется вызванной инфекцией микроангиопатией или состоянием гиперкоагуляции, которое вызывает капиллярный, венозный и/или артериальный тромбоз [11], что может привести к повреждению органов [12, 13]. При патологоанатомических исследованиях почти во всех органах были выявлены широко распространенные микротромбы [10].

Преобладающими патологоанатомическими изменениями в летальных случаях COVID-19 были диффузное альвеолярное повреждение, коагулопатия и гемодинамические нарушения. Клиническим проявлением морфологии диффузного альвеолярного повреждения является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Наличие гиперкоагуляционного состояния у пациентов с COVID-19 подтверждается наличием выраженного увеличения продуктов деградации фибрина и D-димеров, микротромбозов в различных органах и высокой частотой тромбоэмболических событий. Эти изменения указывают на то, что в коагулопатии инфекции COVID-19 преобладает гиперкоагуляция с вторичным фибринолизом. Тромбоэмболические поражения чаще всего присутствовали в печени (39,4%), затем сердце (21,4%) и легких (13,7%). Гемодинамические нарушения, такие как коагуляционный некроз вследствие гипоксии и/или гипоперфузии, отеки и застойные явления часто наблюдались в почках (53,3%), печени (48,3%), ЦНС (30,9%), желудочно-кишечном тракте (18,1%), легких (8%) и селезенке (5,2%) [10].

Вовлечение внелегочных органов ограничивалось легким паренхиматозным воспалением (например, миокардит, гепатит, энцефалит) [10]. Прямое вирусное цитопатическое поражение внелегочных органов в недавно проведенных исследованиях не расценивалось как причина органной недостаточности при новой коронавирусной инфекции [10, 14, 15].

Патогенез ОПП у пациентов с COVID-19 является многофакторным, наряду с прямым повреждающим воздействием вируса SARS-CoV-2 на почки и системным последствием вирусной инфекции существуют общие повреждающие факторы ОПП для всех критических состояний и назначенной при этом интенсивной терапии [7].

Первоначально предполагалось, что SARS-CoV-2 непосредственно приводит к повреждению почечных канальцев, что было основано на документированной повышенной экспрессии рецептора АПФ-2 в почках. Патологоанатомические исследования при электронной микроскопии обнаружили наличие вирусных частиц SARS-CoV-2 как в канальцевом эпителии, так и в подоцитах, что указывает на прямую инфекцию почек [16, 17, 18]. Результаты последующих исследований, направленные как на ультраструктурные, так и на молекулярные данные о вирусе, исключили его прямое присутствие в местах повреждения почек и позволили предположить, вероятно, более важные механизмы повреждения, такие как цитокиновый шторм, отложение иммунных комплексов и микрососудистую дисфункцию [19, 20].

Микрососудистая дисфункция вследствие повреждения эндотелия, характеризуется высоким уровнем D-димера и является ключевым фактором риска коагулопатии при COVID-19 [21, 22]. Активация комплемента и тромботическая микроангиопатия являются важными механизмами повреждения почек, при этом не установлено, что они вызывают ОПП при COVID-19. Уровень цитокинов при COVID-19 повышается лишь умеренно (в 20 000 раз ниже, чем у пациентов с сепсисом) и поэтому маловероятно, что они будут непосредственно патогенами для большинства пациентов [23]. Умеренно повышенные цитокины отражают основное критическое заболевание, а не представляют собой «шторм»

воспалительных процессов как таковых [23]. Роль врожденной и адаптивной иммунной дисфункции в патогенезе ОПП при COVID-19 должно быть приоритетом дальнейших исследований.

Значительные и незаметные потери жидкости вследствие учащенного дыхания и лихорадки, а также желудочно-кишечных потерь при COVID-19 могут быстро приводить к уменьшению объема жидкости, что является важным потенциальным фактором развития ОПП так же, как и при других заболеваниях [7]. При развитии вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций повышается риск вторичного ОПП, связанного с сепсисом [24]. В ходе лечения пациенты в критическом состоянии могут подвергаться воздействию нефротоксинов, в частности антибиотиков, которые могут вызвать повреждение канальцев или острый интерстициальный нефрит.

Перекрестные повреждения легких и почек у пациентов с COVID-19 имеют сложный механизм. Острое повреждение легких, возникающее у пациентов с COVID-19, может привести к нарушению функции почек за счет влияния на газообмен и высвобождение провоспалительных медиаторов [25, 26]. Нарушения баланса жидкости и кислотно-щелочного гомеостаза при ОПП могут усугублять тяжесть ОРДС у пациентов с COVID-19 [27]. В лечении ОРДС и тяжелой пневмонии, связанной с COVID-19, при проведении искусственной вентиляции легких используют положительное давление в конце выдоха, что приводит к повышению системного венозного давления, повышению внутригрудного давления, повышению давления в почечных венах, снижению почечной перфузии и клубочковой фильтрации и создает высокий риск ОПП [25, 28]. Более того, искусственная вентиляция легких с положительным давлением может повышать симпатический тонус, что приводит к вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы [29]. Повышение внутрибрюшного давления вследствие перегрузки жидкостью также создает высокий риск ОПП [28].

Ранняя диагностика ОПП имеет важное значение, поскольку при своевременном лечении оно обратимо, и шансы пациентов на выживание высоки. Консенсусный отчет 25-й рабочей группы "Инициативы качества острых заболеваний" (ADQI) рекомендовал диагностировать ОПП, связанное с COVID-19, согласно критериям Клинических Практических Рекомендаций по Острому Почечному Повреждению (KDIGO) [7, 30].

Потенциальные факторы риска ОПП, обусловленные COVID-19: пожилой возраст, тяжесть COVID-19, высокий индекс массы тела, хроническая болезнь почек, иммунодепрессивное состояние, перегрузка жидкостью, гиповолемия/обезвоживание, курение, рабдомиолиз, гипертония, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, инвазивная вентиляция легких, воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков и вазопрессоров, а также повышенные маркеры воспаления, например, ферритин, С-реактивный белок, D-димеры [7].

Учитывая, что не существует специфических методов лечения ОПП, связанных с COVID-19, лечение должно соответствовать общепринятым практическим рекомендациям по общему ведению ОПП [7, 30] и международным рекомендациям по ведению сепсиса и септического шока 2021 [31]. У большинства пациентов успешное лечение состоит из [30, 32-35]:

- поддерживающей терапии с постоянным контролем объемного статуса и электролитов;
- своевременного выявления и лечения основной причины (например, сепсиса, обструкции мочевыводящих путей);
- раннего выявления и коррекции опасных для жизни осложнений (например, гиперкалиемии, ацидоза, объемной перегрузки).

У пациентов с ОПП, обусловленным COVID-19, необходим постоянный контроль объемного статуса и артериального давления (АД). При преренальном ОПП раннее введение жидкости может быть как диагностическим, так и лечебным. При ОПП, вторичном по отношению к гиповолемии, функция почек может быстро улучшиться в ответ на внутривенное введение жидкости. Как гиповолемия, так и перегрузка объемом связаны с худшими исходами, поэтому жизненно важно тщательно контролировать баланс жидкости [30]. Быстрая коррекция сниженного объема (гиповолемии) или перегрузки объемом (особенно, если это связано с ухудшением сердечного выброса), может привести к регрессу ОПП [30, 32, 33].

Целью внутривенной инфузионной терапии являются экстренное восполнение сосудистого объема (внутривенная реанимация, целенаправленная жидкостная терапия), замена патологических потерь жидкости и поддержание физиологической потребности в воде [36].

Реанимационная инфузионная терапия направлена на восстановление гемодинамической стабильности за счет восстановления внутрисосудистого объема. Заместительная жидкостная терапия обеспечивает ежедневную потребность в воде и электролитах и восполняет любые продолжающиеся аномальные потери жидкости. Поддерживающая жидкостная терапия должна обеспечивать постоянную ежедневную потребность в воде и электролитах (т. е. натрий 1 ммоль/кг, калий 1 ммоль/кг и вода 25–35 мл/кг); скорость введения поддерживающей жидкости должна быть не более 100 мл/час.

Если у пациента гиповолемия, необходимо немедленно начать внутривенную инфузионную терапию, чтобы улучшить перфузию почек, при этом избегать перегрузки объемом [30, 32, 33]. Экстренная внутривенная инфузионная терапия (жидкостная реанимация) включает внутривенное болюсное введение 500 мл кристаллоидов в течение 15 минут. Щадящее болюсное введение (например, 250 мл) возможно, если у пациента в анамнезе имеется сердечная недостаточность [35]. После каждого введения кристаллоидов проводится оценка гемодинамического статуса и определяются показания для дальнейшего болюсного введения жидкости по 250–500 мл.

Оценка реакции пациента на каждое введение жидкости заключается в тщательном клиническом обследовании и мониторинге [36]:

- времени наполнения капилляров;
- частоты пульса;
- АД (включая проверку на постуральную гипотензию) – с учетом исходного АД пациента;
- яремного венозного давления;
- признаков отека легких;
- выделения мочи [36].

У пациентов в критическом состоянии при отсутствии гиперкалиемии первоначальная инфузионная терапия проводится сбалансированными кристаллоидными растворами (содержат калий) [30, 32, 33, 35]. Если имеется гиперкалиемия (калий $> 5,5$ ммоль/л) или есть подозрение на рабдомиолиз, следует использовать физиологический раствор (0,9% хлорид натрия). После лечения и разрешения гиперкалиемии следует перейти на сбалансированный кристаллоид из-за риска гиперхлоремического метаболического ацидоза, связанного с чрезмерным использованием физиологического раствора [32].

Пациентам с риском ОПП или с установленным ОПП необходим ежедневный постоянный мониторинг состояния объемного статуса [33]:

- оценку гемодинамического статуса, включая постуральное АД;
- мониторинг веса;
- суточный и кумулятивный гидробаланс;
- контроль уровня электролитов.

При восстановлении гемодинамической стабильности и появлении эволемии необходимо скорректировать назначение внутривенных жидкостей в соответствии с текущими потребностями пациента в жидкости с целью предотвращения перегрузки объемом и отека легких [32]. Повышенный риск перегрузки объемом существует у пациентов с чрезмерной инфузионной терапией при олигурии/анурии или при наличии сердечной недостаточности в анамнезе [33].

Вазопрессорная поддержка рекомендуется, если у пациента сохраняется тяжелая гипотензия, несмотря на адекватную объемную реанимацию (например, при септическом/гиповолемическом шоке) [30, 32, 33]. Вазопрессоры следует использовать только при постоянном мониторинге гемодинамики. Среднее АД следует поддерживать на уровне ≥ 65 мм рт. ст. (необходимо корректировать в соответствии с исходным АД пациента) [30, 33].

Норадреналин обычно является вазопрессором выбора. Имеется мало исследований, которые могли бы помочь в выборе вазопрессоров у пациентов с ОПП и септическим шоком [30, 33]. Если гипоперфузия почек вызвана нарушением функции сердца из-за снижения систолической функции левого желудочка, для оптимизации сердечного выброса необходимо назначение инотропных средств

(например, добутамина) [33]. KDIGO не рекомендуют использовать низкие дозы дофамина для лечения ОПП, так как он может ухудшить перфузию почек [30].

Введение жидкости в сочетании с увеличением проницаемости сосудов, часто приводит к значительной перегрузке жидкостью у пациентов в критическом состоянии. Недавние исследования показывают, что смертность увеличивается у пациентов, получивших большие объемы жидкости. Метаанализ, проведенный в 2020 г., показал, что перегрузка жидкостью (определяемой прибавкой веса $> 5\%$) и положительный кумулятивный баланс жидкости связаны с повышенной смертностью пациентов в критическом состоянии (исключены из исследования пациенты с ранней целенаправленной терапией). Риск смертности увеличивался в 1,19 раза (95% ДИ 1,11–1,28) на литр увеличения положительного баланса жидкости [37].

В результате чрезмерной инфузионной терапии у пациентов при ОПП, обусловленном гиповолемией, может возникнуть перегрузка объемом. Чаще всего это наблюдается у пациентов с сепсисом. А также перегрузка объемом может возникнуть при олигурии у пациентов с ренальным или постренальным ОПП. Тахипноэ, хрипы при аускультации легких (отек легких), периферические отеки указывают на перегрузку жидкостью [38]. Признаки объемной перегрузки при поступлении встречаются реже [38].

Из-за риска возникновения перегрузки объемом не следует назначать внутривенную инфузионную терапию на срок более 24 часов. Если у пациента имеется перегрузка объемом, для достижения эуволемии необходимо назначение петлевого диуретика или определить показания к ЗПТ, а также ограничить введение натрия и жидкости [30, 33]. Петлевые диуретики также можно использовать для перевода олигурического ОПП в неолигурическое ОПП [30, 33]. Неспособность справиться с перегрузкой объемом может привести к осложнениям, включая отек легких [37]. При явной перегрузке объемом (особенно при наличии отека легких) петлевые диуретики назначаются незамедлительно.

Согласно рекомендациям KDIGO, не следует использовать диуретики для предотвращения развития ОПП [30]. Не следует назначать петлевые диуретики при гиповолемии или гипотензии, так как усугубляется гемодинамическая нестабильность. Пациенты с перегрузкой объемом нуждаются в тщательном наблюдении и ведении, чтобы снизить риск неблагоприятного исхода. Отсутствие эффекта (усиление диуреза) при назначении петлевых диуретиков является показанием для заместительной почечной терапии (ЗПТ) [38]. Нет никаких доказательств в поддержку рутинного использования петлевых диуретиков для лечения ОПП при отсутствии перегрузки объемом [30, 33].

Наряду с поддерживающей терапией и лечением любых осложнений важно своевременное выявление и лечение основной причины ОПП [30, 32]. Преренальное ОПП чаще всего вызвано сепсисом вследствие пневмонии; потерей жидкости при одышке, гипертермии или диарее; снижением потребления жидкости у немощных, пожилых пациентов и недостаточным объемом вводимых жидкостей для возмещения потерь. Лечение направлено на улучшение объемного статуса пациента и восстановление перфузии почек путем осторожного внутривенного введения жидкости, при необходимости вазопрессорной терапии [32].

После установления диагноза сепсис у пациентов с COVID-19 назначают лечение в соответствии с Международными рекомендациями по ведению сепсиса и септического шока 2021 [31]. При наличии гипоперфузии (уровень лактата ≥ 2 ммоль/л), вызванной сепсисом или септическим шоком, следует инициировать введение кристаллоидных растворов и вазопрессоров для достижения целевых значений поддержания среднего АД > 65 мм рт. ст. и снижения уровня лактата < 2 ммоль/л в сыворотке крови. Рекомендуют вазопрессором первой линии у пациентов с сепсисом является норадреналин, поскольку дофамин не следует использовать в этой группе пациентов. Необходимо учитывать, что нормальный уровень лактата в сыворотке недостижим у всех пациентов с септическим шоком, и что уровень лактата в сыворотке следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других причин повышенного уровня лактата. Пациентам с гипоперфузией или шоком, вызванным сепсисом, необходимо вводить не менее 30 мл/кг кристаллоидной жидкости внутривенно в течение первых 3 часов жидкостной реанимации [31].

Для оценки реакции сердечно-сосудистой системы на объемную нагрузку используют болюсное введение жидкости или пассивный подъем ног в сочетании с измерением ударного объема сердечного

выброса или пульсового давления [31]. В регионах с ограниченными ресурсами, где измерение УО или СВ может оказаться невозможным, увеличение пульсового давления $> 15\%$ может указывать на то, что пациент реагирует на жидкость при использовании теста с пассивным подъемом ног в течение 60–90 секунд [72].

При подозрении или подтверждении ОПП необходимо отменить нефротоксичные препараты и другие препараты, которые могут повлиять на функцию почек [33, 35]. К распространенным нефротоксичным препаратам относятся аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и йодсодержащие контрастные вещества [30]. Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II могут усугублять ОПП, снижая способность почек адаптироваться к изменениям перфузионного давления. Диуретики или другие антигипертензивные средства повышают риск гиповолемии/гипотензии.

Если необходимо продолжать прием потенциально токсичного препарата, нужно скорректировать дозу, назначить максимально короткий курс лечения, контролировать уровень препарата в крови. А также необходимо пересмотреть и скорректировать дозы всех других лекарств в соответствии со степенью нарушения функции почек [33].

При обструктивном ОПП ключевым моментом является устранение обструкции. Проводится катетеризация мочевого пузыря, если обструкция подозревается клинически и не может быть быстро исключена с помощью УЗИ. Необходима консультация уролога и/или рентгенолога при пиелонефрите (проведение УЗИ в течение 6 часов), обструкции единственной почки, двусторонней обструкции верхних мочевыводящих путей или осложнениях, вторичных по отношению к обструкции [32]. Нефростомия или стентирование мочеточника необходимо выполнить как можно быстрее и не позднее, чем в течение 12 часов после постановки диагноза. Стентирование мочеточника показано при наличии стриктуры мочеточника, камня или внешнего обструкционного образования. Литотрипсия или хирургическое удаление могут потребоваться, если обструкция вызвана камнями в лоханочно-мочеточниковом соединении. Диагностическая лапаротомия может быть показана при подозрении на опухоль. ЗПТ может потребоваться при устранении основной обструкции, если имеется тяжелый ацидоз, объемная перегрузка, электролитные или уремические осложнения [32].

Гиперкалиемия является частым осложнением ОПП. Это может привести к мышечной слабости, сердечным аритмиям (например, брадикардии, блокаде пучка Гиса, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии). Лечение зависит от степени тяжести и наличия мышечных и/или сердечных осложнений. Лечение гиперкалиемии сопровождается постоянным мониторингом калия и глюкозы в сыворотке крови. Гиперкалиемия возникает в результате нарушения выведения калия, лизиса клеток или разрушения тканей.

При легкой гиперкалиемии (калий от 5,5 до 5,9 ммоль/л) [32, 39] необходимо уменьшить потребление калия с продуктами и жидкостями, богатыми калием, и отменить препараты, повышающие его концентрацию в сыворотке (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики). Дополнительно с целью выведения калия из организма можно рассмотреть назначение катионообменной смолы/полимера (сульфонат полистирола кальция 15 г перорально три-четыре раза в день; 30 г ректально один раз в день (в виде удерживающей клизмы в течение 9 часов с последующим промыванием для удаления смолы из толстой кишки)), необходима коррекция дозы в зависимости от уровня калия в сыворотке [39].

Перед лечением умеренной гиперкалиемии (калий от 6,0 до 6,4 ммоль/л) необходима регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) [32, 39]. При отсутствии острых изменений ЭКГ, соответствующих гиперкалиемии, проводится инфузия инсулина 10 единиц и 125 мл 20% раствора глюкозы [32, 39] в течение 15 минут, действие начинается через 10–20 минут и продолжается от 4 до 6 часов. Необходим мониторинг гликемии каждый час. На основании ЭКГ и скорости повышения уровня калия в сыворотке необходимо рассмотреть возможность дополнительного назначения салбутамола 10–20 мг для ингаляций через небулайзер в виде разовой дозы [39]. Пациентам с ишемической болезнью сердца рекомендуется более низкая разовая доза – 10 мг, при тахикардии в анамнезе салбутамола противопоказан [32, 39].

Внутривенное введение инсулина/глюкозы и небулайзерное введение сальбутамола приводит к временному внутриклеточному перемещению калия. Дополнительно можно рассмотреть введение катионообменной смолы/полимера (сульфонат полистирола кальция: 15 г перорально три-четыре раза в день; 30 г ректально один раз в день (в виде удерживающей клизмы в течение 9 часов с последующим промыванием для удаления смолы из толстой кишки), необходима коррекция дозы в зависимости от уровня калия в сыворотке [39]. Если на ЭКГ наблюдаются изменения, соответствующие гиперкалиемии (остроконечные зубцы Т, уплощенные зубцы Р, широкие комплексы QRS), лечение такое же, как и при тяжелой гиперкалиемии (см. ниже).

Лечение тяжелой гиперкалиемии (калий $\geq 6,5$ ммоль/л) [32, 39]. Если у пациента тяжелая гиперкалиемия или умеренная гиперкалиемия с сопутствующими изменениями ЭКГ, необходимо [39] перевести пациента в отделение интенсивной терапии, обеспечить кардиомониторинг и немедленное внутривенное введение хлорида кальция или глюконата кальция для защиты сердца. Через 5–10 минут повторить ЭКГ и рассмотреть возможность введения дополнительной дозы, если изменения ЭКГ сохраняются [32, 39]. Эффект появляется через 3 минуты и длится от 30 до 60 минут. Хлорид кальция и глюконат кальция не эквивалентны по дозе. Разовая доза кальция хлорида равна 10 мл 10% раствора, разовая доза глюконата кальция составляет 30 мл 10% раствора. Соли кальция защищают сердце от аритмий, не снижая уровень калия в сыворотке [39]. Немедленно проводится инфузия инсулина/глюкозы так же, как и при умеренной гиперкалиемии (см. выше) [32, 39]. Дополнительно назначается небулайзерный сальбутамол, так же, как и при умеренной гиперкалиемии (см. выше).

При острой тяжелой гиперкалиемии возможно использование катионообменных смол/полимеров (патиромера первоначально 8,4 г перорально один раз в день, с коррекцией дозы в зависимости от ответа и уровня калия в сыворотке, максимум 25,2 г/день или циклосиликата натрия-циркония 10 г перорально три раза в день в течение до 72 часов первоначально, затем по 5 г один раз в день, с коррекцией дозы в зависимости от реакции и уровня калия в сыворотке (обычная поддерживающая доза от 5 г через день до 10 г один раз в день) [39]. Если умеренная или тяжелая гиперкалиемия не поддается быстрому медикаментозному лечению, необходимо провести ЗПТ [33]. В клинической практике бикарбонат натрия рутинно используется для лечения острой гиперкалиемии, хотя доказательств в поддержку его использования мало [39]. Его можно вводить при гиперкалиемии с гиповолемией и ацидозом.

Роль петлевых диуретиков в лечении гиперкалиемии, связанной с ОПП, остается спорной. Петлевые диуретики могут использоваться с осторожностью для регулирования объема у пациентов с ОПП, у которых явно наблюдается перегрузка объемом, и существует теоретическое обоснование, позволяющее предположить, что они могут быть полезны при лечении гиперкалиемии [30]. В рекомендациях KDIGO указано, что петлевые диуретики не следует использовать регулярно для лечения ОПП [30]. Применение петлевых диуретиков показано (в условиях отделения интенсивной терапии) только в том случае, если у больного с ОПП-ассоциированной гиперкалиемией имеется объемная перегрузка.

Метаболический ацидоз относится к частым метаболическим нарушениям при ОПП, возникает преимущественно вследствие нарушения выведения метаболических кислот на фоне низкой скорости клубочковой фильтрации и при повышении выработки молочной кислоты у пациентов с сепсисом. При тяжелом метаболическом ацидозе наблюдается относительная резистентность к вазопрессорам [38]. При тяжелом метаболическом ацидозе ($\text{pH} < 7,2$; бикарбонат венозной крови < 16 ммоль/л) необходимо вводить бикарбонат натрия, если нет признаков объемной перегрузки [38]. Бикарбонат натрия следует применять только в отделении интенсивной терапии из-за риска объемной перегрузки и/или гипернатриемии и/или ионизированной гипокальциемии. Перед введением бикарбоната натрия необходимо скорректировать низкоионизированный Ca^{2+} . Ионизированный Ca^{2+} снижается при быстрой коррекции ацидоза, что может спровоцировать тетанию, судороги и нестабильность гемодинамики. Из-за несовместимости растворов бикарбоната и кальция их вводят в разные вены [38]. Показание к ЗПТ: рефрактерный ацидоз ($\text{pH} < 7,15$), не поддающийся медикаментозному лечению и тяжелый метаболический ацидоз на фоне объемной перегрузки [33].

Отек легких при ОПП может возникнуть в результате чрезмерного внутривенного введения жидкости у пациента с гиповолемическим преренальным ОПП; при стенозе почечной артерии, обструкции почек,

сердечной недостаточности. Учитывая высокую смертность при остром отеке легких, экстренная помощь имеет жизненно важное значение [32]:

- необходимо усадить пациента вертикально, назначить кислород со скоростью потока 15 л/мин через резервуарную маску и определить показания к ИВЛ с положительным давлением;
- затем ввести внутривенно нитроглицерин с титрованием дозы, поддерживая систолическое АД > 95 мм рт. ст.;
- введение петлевых диуретиков при стабильной гемодинамике и устраненной гиповолемии [30, 33].

Использование внутривенных нитратов и петлевых диуретиков является временной мерой, рефрактерный отек легких является показанием к экстренной ЗПТ [33].

Заключение. ОПП является частым осложнением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и связано с высокой летальностью. Патогенез ОПП у пациентов с COVID-19 является многофакторным, включающим как прямое повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на почки, так и системные последствия инфекции, а также механизмы, связанные с критическим состоянием и его лечением. Системные последствия повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 проявляются эндотелиальной дисфункцией, коагулопатией, активацией комплемента и, вероятно, являются важными механизмами развития ОПП у части пациентов с COVID-19 и требуют дальнейших исследований. Лихорадка и учащение дыхания увеличивают незаметную потерю жидкости у пациентов с COVID-19 поэтому своевременное устранение гиповолемии имеет решающее значение для снижения частоты ОПП.

Важно быстрое распознавание и лечение ОПП. Вследствие отсутствия специфических методов лечения ОПП, связанных с COVID-19, лечение должно соответствовать общепринятым практическим рекомендациям по общему ведению ОПП. У большинства пациентов с ОПП приоритетом в лечении является коррекция гиповолемии, своевременное выявление и лечение основной причины, раннее выявление и коррекция опасных для жизни осложнений. Особое внимание заслуживает лечение ОРДС после устранения шока, при перегрузке жидкостью необходимо назначение петлевого диуретика или ЗПТ, а также ограничение вводимой жидкости и натрия. Чтобы не допустить гиповолемию необходимы гемодинамический мониторинг, оценка веса пациента, контроль куммулятивного и суточного гидробаланса. При ограничении ресурсов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции оптимизация вolemического объема позволяет предупредить развитие и предотвратить прогрессирование ОПП до тяжелой степени, требующей проведения ЗПТ.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Дац Андрей Владимирович – 70% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Дац Людмила Сергеевна – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, перевод, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.22. Инфекционные болезни

Список литературы:

1. Pei G., Zhang Z., Peng J., et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol. 2020 Jun. 31 (6). 1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
2. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26. 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28. 395 (10229). 1054–1062. doi: 10.1016/

S0140-6736 (20) 30566-3.

4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26. 323 (20). 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
5. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 209–218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Mohamed M.M.B., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E., et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020 May 13. 1 (7). 614–622. doi: 10.34067/KID.0002652020.
7. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020. 16. 747–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
8. Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: pathophysiology of acute disease. May 2021 [internet publication]. <https://www.thelancet.com/series/COVID-19-pathophysiology>.
9. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International J of Oral Science*. 2020. 12 (1). 8. 10.1038/s41368-020-0074-x.
10. Peiris S., Mesa H., Aysola A., et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909679>.
11. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020. 324 (8). 799–801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
12. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020. 18 (7). 1738–42.
13. CDC COVID-19 Response Team, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States. *Morbidity and mortality weekly report* 69 (12). 2020 February 12–March 16. 343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
14. Menezes R.G., Rizwan T., Saad Ali S., et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: a systematic review of current evidence. *Leg Med (Tokyo)*. 2021 Dec 7. 54:102001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648585/>.
15. Raviraj K.G., Shobhana S.S., Findings and inferences from full autopsies, minimally invasive autopsies and biopsy studies in patients who died as a result of COVID19: a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Sep. 18 (3). 369–81.
16. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
17. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug. 31 (8). 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.
18. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. 383 (6). 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
19. Rossi G.M., Delsante M., Pilato F.P., et al. Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against "SARS-CoV-2 Nephropathy". *Kidney Int Rep*. 2020 May 17. 5 (7). 1100–1105. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.005.
20. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep. 31 (9). 2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.
21. Goldstein S.L., Dahale D., Kirkendall E.S., et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020 Mar. 97 (3). 580–588. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.015.
22. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020 Aug. 98 (2). 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
23. Min C.K., Cheon S., Ha N.Y., et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016 May 5.

6:25359. doi: 10.1038/srep25359.

24. Cuadrado-Payán E., Montagud-Marrahi E., Torres-Elorza M., et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020 May 16. 395 (10236). e84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7.
25. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J., et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr. 46 (4). 654–672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
26. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res*. 2019 Oct. 68 (10). 825–839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
27. See Y.P., Young B.E., Ang L.W., et al. Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective observational cohort study. *Nephron*, 2021. 145 (3). 256–264. <https://doi.org/10.1159/000514064>.
28. Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar. 3 (2). 562–70. doi: 10.2215/CJN.03090707.
29. Dudoignon E., Moreno N., Deniau B., et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Aug. 39 (4). 453–455. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.006.
30. Кидро I. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar. 2 (1). 1–138.
31. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
32. Royal College of Physicians. Acute care toolkit 12: acute kidney injury and intravenous fluid therapy. October 2015 [internet publication]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000117/management-recommendations>.
33. Kanagasundaram S., Ashley C., Bhojani S., et al. Renal Association clinical practice guideline acute kidney injury (AKI). August 2019 [internet publication].
34. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) Final Version: Review Date: August 2019 -August 2024.
35. Ananthan S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013. 43 (4) : 323-8. quiz 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350317>.
36. 119. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Clinical guideline CG174. May 2017 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/chapter/Recommendations>.
37. Messmer A.S., Zingg C., Müller M., et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies* *Critical Care Medicine*. 2020 Dec. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Complications. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications>.
39. UK Kidney Association (formerly The Renal Association). Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. June 2020 [internet publication]. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults>.

References:

1. Pei G., Zhang Z., Peng J., et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jun. 31 (6). 1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
2. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26. 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28. 395 (10229). 1054–1062. doi: 10.1016/

S0140-6736 (20)30566-3.

4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26. 323 (20). 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
5. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 209–218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Mohamed M.M.B., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E., et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020 May 13. 1 (7). 614–622. doi: 10.34067/KID.0002652020.
7. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020. 16. 747–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
8. Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: pathophysiology of acute disease. May 2021 [internet publication]. <https://www.thelancet.com/series/COVID-19-pathophysiology>.
9. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International J of Oral Science*. 2020. 12(1). 8. 10.1038/s41368-020-0074-x.
10. Peiris S., Mesa H., Aysola A., et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16 (4):e0250708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909679>.
11. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020. 324 (8). 799–801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
12. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020. 18 (7). 1738–42.
13. CDC COVID-19 Response Team, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States. *Morbidity and mortality weekly report* 69(12). 2020 February 12–March 16. 343–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
14. Menezes R.G., Rizwan T., Saad Ali S., et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: a systematic review of current evidence. *Leg Med (Tokyo)*. 2021 Dec 7. 54:102001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648585/>.
15. Raviraj K.G., Shobhana S.S., Findings and inferences from full autopsies, minimally invasive autopsies and biopsy studies in patients who died as a result of COVID19: a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Sep. 18 (3). 369–81.
16. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003..
17. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug. 31 (8). 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.
18. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. 383 (6). 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
19. Rossi G.M., Delsante M., Pilato F.P., et al. Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against "SARS-CoV-2 Nephropathy". *Kidney Int Rep*. 2020 May 17. 5 (7). 1100–1105. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.005.
20. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep. 31 (9). 2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.
21. Goldstein S.L., Dahale D., Kirkendall E.S., et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020 Mar. 97 (3). 580–588. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.015.
22. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020 Aug. 98 (2). 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
23. Min C.K., Cheon S., Ha N.Y., et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016 May 5.

6:25359. doi: 10.1038/srep25359

24. Cuadrado-Payán E., Montagud-Marrahi E., Torres-Elorza M., et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020 May 16. 395 (10236). e84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7.
25. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J., et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr. 46(4). 654-672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
26. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res*. 2019 Oct. 68(10). 825-839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
27. See Y.P., Young B.E., Ang L.W., et al. Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective observational cohort study. *Nephron*, 2021. 145 (3). 256-264. <https://doi.org/10.1159/000514064>.
28. Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar. 3(2). 562-70. doi: 10.2215/CJN.03090707.
29. Dudoignon E., Moreno N., Deniau B., et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Aug. 39(4). 453-455. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.006.
30. Кидро I. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar. 2(1). 1-138.
31. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
32. Royal College of Physicians. Acute care toolkit 12: acute kidney injury and intravenous fluid therapy. October 2015 [internet publication]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000117/management-recommendations>
33. Kanagasundaram S., Ashley C., Bhojani S., et al. Renal Association clinical practice guideline acute kidney injury (AKI). August 2019 [internet publication].
34. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) Final Version: Review Date: August 2019 -August 2024.
35. Ananthan S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013. 43(4):323-8. quiz 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350317>.
36. 119. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Clinical guideline CG174. May 2017 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/chapter/Recommendations>.
37. Messmer A.S., Zingg C., Müller M., et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies* *Critical Care Medicine*. 2020 Dec. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Complications. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications>.
39. UK Kidney Association (formerly The Renal Association). Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. June 2020 [internet publication]. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults>.

¹ Комарова Е.Ю., ¹ Златник Е.Ю., ^{1,2} Комарова Е.Ф., ¹ Новикова И.А., ¹ Сагакянц А.Б.,
¹ Енгибарян М.А., ¹ Ишони́на О.Г., ¹ Дженкова Е.А., ¹ Позднякова В.В., ¹ Шалашная Е.В.
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ
ПОЛОСТИ РТА**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высоких показателях заболеваемости и смертности раком слизистой оболочки полости рта во всем мире. При этом даже визуальная доступность не позволяет выявлять рак полости рта на ранних стадиях.

Цель исследования. Оценка участия цитокинов в развитии и прогрессировании рака полости рта.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводился в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus за период 2019–2023 годы по запросам: рак слизистой оболочки полости рта; потенциально злокачественные заболевания полости рта; предраковые заболевания полости рта, воспаление и рак, цитокины, цитокины слюны, цитокины сыворотки крови.

Результаты. В настоящее время признано, что под влиянием воспаления неопластические и стромальные клетки взаимодействуют и контролируют эволюцию опухоли, продуцируя цитокины. Современные исследования демонстрируют важную роль цитокинов, таких как TNF-α, IL-8, IL-6, IL-1β, в развитии и прогрессировании рака полости рта. Обзор проведенных исследований указывает, что цитокины, высвобождаемые клетками опухоли рака полости рта, а также опухолевого микроокружения, способствуют клеточной пролиферации, выживанию, миграции опухолевых клеток данной локализации, хотя и активируют иммунные клетки, способствуя модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Гиперпродукция цитокинов, регистрируемая на локальном и системном уровне, по-видимому, является следствием дисрегуляции пролиферативных процессов и одновременно одной из причин распространения опухоли.

Заключение. Современные исследования демонстрируют важную роль различных цитокинов в развитии и прогрессировании рака слизистой оболочки полости рта. В связи с этим, должны рассматриваться терапевтические подходы, ограничивающие ростостимулирующую их активность.

Ключевые слова: цитокины слюны, цитокины сыворотки крови, рак слизистой оболочки полости рта, воспаление, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8

¹ Komarova E.Yu., ¹ Zlatnik E.Yu., ^{1,2} Komarova E.F., ¹ Novikova I.A., ¹ Sagakyants A.B.,
¹ Engibaryan M.A., ¹ Ishonina O.G., ¹ Dzhenkova E.A., ¹ Pozdnyakova V.V., ¹ Shalashnaya E.V.
BIOLOGICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF CYTOKINES IN ORAL CANCER

¹ National Medical Research Centre for Oncology, 63 14 liniya str., Rostov-on-Don, Russian, 344037;

² Rostov State Medical University 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022

Epidemiological data indicate high rates of morbidity and mortality of oral mucosal cancer worldwide. At the same time, even visual accessibility does not allow detecting oral cancer in the early stages.

The purpose of the study. Assessment of the involvement of cytokines in the development and progression of oral cancer.

Materials and methods. The search for publications was carried out in the databases of the RSCI, PubMed, Scopus 2019-2023 years for the following queries: cancer of the oral mucosa; potentially malignant diseases of the oral cavity; precancerous diseases of the oral cavity, inflammation and cancer, cytokines, saliva cytokines, serum cytokines.

Results. It is now recognized that under the influence of inflammation, neoplastic and stromal cells interact and control tumor evolution by producing cytokines. Modern studies demonstrate the important role of cytokines

such as TNF- α , IL-8, IL-6, IL-1 β in the development and progression of oral cancer. A review of the conducted studies indicates that cytokines released by tumor cells of oral cancer, as well as the tumor microenvironment, contribute to cell proliferation, survival, and migration of tumor cells of this localization, although they activate immune cells, contributing to the modulation of the antitumor immune response. Hyperproduction of cytokines, registered at the local and systemic levels, appears to be a consequence of dysregulation of proliferative processes and at the same time one of the causes of tumor spread.

Conclusion. *Modern research demonstrates the important role of various cytokines in the development and progression of cancer of the oral mucosa. In this regard, therapeutic approaches that limit their growth-stimulating activity should be considered.*

Keywords: *saliva cytokines, serum cytokines, oral mucosal cancer, inflammation, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8*

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) на протяжении многих лет удерживает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности злокачественных опухолей органов головы и шеи, а его распространенность неуклонно возрастает во всем мире [1, 2]. При этом даже визуальная доступность не позволяет выявлять РСОПР на ранних стадиях, что снижает показатели выживаемости таких пациентов. В связи с этим продолжается активный поиск высокоспецифичных диагностических и прогностических маркеров новообразований полости рта [3]. В настоящее время признано, что воспалительная реакция, организующая сложное взаимодействие между стромальными и неопластическими клетками, контролирует эволюцию опухоли, продуцируя цитокины, факторы роста, проангиогенные факторы и ферменты, ремоделирующие внеклеточный матрикс, влияет на различные аспекты развития опухоли и ее прогрессирование [4]. Плейотропная роль цитокинов в развитии опухоли, прогрессировании, инвазии и химиорезистентности, в модуляции иммунного ответа была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в связи с чем научный интерес переместился с опухолевых клеток на их мессенджеры [5-9]. Считается, что провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ и TNF- α способствуют росту опухоли и ее инвазии, стимулируя клеточную пролиферацию за счет активации регуляторов клеточного цикла [3], эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и ангиогенез [10], при этом усиливая противоопухолевые иммунные реакции. Противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10 и IL-13 подавляют Т-хелперы 1 типа, обладающие противоопухолевыми свойствами [11]. Однако данные литературы по этому вопросу противоречивы: в частности, в одних работах сделан акцент на антионкогенной активности провоспалительных цитокинов, в других исследованиях такая роль отводится противовоспалительным цитокинам [11], хотя известно, что последние оказывают иммуносупрессивное действие, позволяющее опухолевым клеткам уклоняться от иммунного надзора, в связи с чем они расцениваются в литературе как факторы прогноза и возможные мишени для терапевтических воздействий [12].

Несмотря на сходство цитокинового микроокружения для опухолей различной локализации и гистогенеза [4], отмечаются и особенности, определяющиеся органом или тканевым происхождением опухоли [13].

Целью данного обзора явилась оценка участия цитокинов в развитии и прогрессировании РСОПР.

Материалы и методы исследования. Поиск публикаций проводился в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus 2019–2023 годы по запросам: рак слизистой оболочки полости рта; потенциально злокачественные заболевания полости рта; предраковые заболевания полости рта, воспаление и рак, цитокины, цитокины слюны, цитокины сыворотки крови.

Найдено 89 источников литературы, из которых для анализа исследуемой темы выбрано 41: 9 отечественных публикаций, 32 – зарубежных.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время известно, что воспаление и клеточно-опосредованный иммунитет являются важнейшими участниками контроля прогрессирования РСОПР [14]. Локальные концентрации цитокинов в слюне обусловлены присутствием в полости рта большого количества и значительного разнообразия микрофлоры, участвующей в воспалительных процессах, в т. ч. и связанных с опухолевым ростом [15]. Многочисленные исследования демонстрируют, что в слюне больных РСОПР уровни почти всех наиболее часто исследуемых цитокинов значительно выше, чем у

здоровых лиц [16]. Это связано с тем, что многие из них продуцируются одними и теми же клетками (опухолевыми, активированными моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами), а продукцию регулируют общие для ряда цитокинов сигнальные пути, важнейшими из которых являются NF- κ B (для IL-1 β , IL-6 и IL-8) и JAK-STAT3 (для IL-6 и IL-10) [17, 18].

За последние десятилетия была показана важная роль различных цитокинов и хемокинов, идентифицированных в опухолевом микроокружении РСОПР, среди которых TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 считаются возможными индикаторами злокачественной трансформации [19]. Так, мета-анализ показал, что уровни IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β и IL-10 в слюне больных РСОПР значительно выше относительно показателей у пациентов с предраковыми заболеваниями (включая лейкоплакию), а также в сравнении с воспалительными заболеваниями, такими как красный плоский лишай и гингивит [20]. В исследовании Singh P. и соавторов [21] выявлено, что уровни IL-1 β и IL-8 в слюне значительно повышены у больных РСОПР на поздней стадии в сравнении с ранней, а также относительно показателей у пациентов после хирургического лечения, при этом более значимо изменяется содержание IL-1 β . Dikova V. и соавторы [22] показали, что пациенты с начальными стадиями РСОПР имеют более высокие концентрации IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , MIP-1 β по сравнению со здоровыми людьми, а увеличение уровня IL-6, IL-8, TNF- α и IL-1RA в слюне при низкодифференцированных опухолях, в сравнении с высокодифференцированными формами, указывает на связь показателей с агрессивностью и тяжестью заболевания. Кроме того, несколько лонгитюдных исследований показывают, что у больных РСОПР в слюне наблюдается повышенная концентрация цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-17, VEGF, MIP-1 β и IP-10 и ее снижение после комбинированного или химиолучевого лечения [23]. Однако в некоторых исследованиях демонстрируется стабильность повышенных уровней цитокинов MIP-1 α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , которые после комбинированного лечения не меняются, что свидетельствует об их системном воздействии в ходе продолжающегося иммуновоспалительного ответа [24].

Подтверждением возможности использования оценки уровня цитокинов для ранней диагностики РСОПР является исследование Rani N.A.J. и соавторов [25], которые при сравнении концентрации IL-6 в слюне больных раком полости рта, предраком, хроническим периодонтитом и здоровых обнаружили более высокий уровень цитокина у больных раком, а у пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями выше, чем в остальных группах, и эти отличия были статистически значимыми. Saruntu A. и соавт. [26] показали, что сывороточный IL-6 проявляет как про-, так и противовоспалительный эффект при РСОПР. Было обнаружено, что уровень IL-4 у больных РСОПР был в 2 раза выше, а уровень IL-10 – в 5 раз выше по сравнению с группой здоровых людей, в то время как уровень IL-6 был в 40 раз выше, что позволяет предполагать активное провоспалительное действие IL-6. Гиперэкспрессия гена IL-6, наряду с другими факторами гипоксии и адгезии, а также повышение концентрации этого цитокина в слюне больных РСОПР до начала лечения входит в предлагаемую прогностическую панель оценки риска летального исхода [27].

Другой провоспалительный цитокин и хемокин IL-8 способствует миграции клеток РСОПР, повышая экспрессию матриксных металлопротеиназ 2 и 9, стимулирующих ЭМП и разрушение внеклеточного матрикса [28]. León X. и соавт. [29] показали, что IL-8 является прогностическим фактором рецидивирования после лечения РСОПР, а в работе Демидовой А.А. [13] повышение его уровня оказалось прогностически значимым для развития радиоассоциированных дентоальвеолярных инфекционных осложнений у больных РСОПР.

На моделях *in vitro* и *in vivo*, а также у больных РСОПР была продемонстрирована особая роль TNF- α и показано, что он усиливает пролиферацию клеток, а при его подавлении происходит ингибирование пролиферации и миграции опухоли [30]. Было обнаружено, что повышенный уровень TNF- α в микроокружении опухоли полости рта способствует ее инвазии путем стимуляции провоспалительных, проинвазивных фенотипов клеток опухоли, а также за счет паракринного механизма его секреции, опосредующего привлечение и активацию воспалительных клеток. К ним относятся, прежде всего, нейтрофилы, продуцирующие дефензины, которые регулируют продукцию IL-8 и его описанные выше эффекты, а также кателицидин LL-37, который усиливает экспрессию генов, кодирующих муцины, защищающие опухолевые клетки [31]. Повышение сывороточного уровня TNF- α коррелирует

с увеличением частоты метастазирования у пациентов РСОРП путем активации сигнального пути ERK1/2 [32]. TNF- α способствует неоангиогенезу у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, стимулируя экспрессию VEGF и усиливая регуляцию пути ERK3 [33].

IL-1 β может влиять на сигнальные пути MAPK и NF- κ B, определяя различные эффекты в зависимости от типа клетки, экспрессирующей рецепторы к IL-1 [34]. Есть данные о том, что стимуляция IL-1 β способствует стволовости клеток плоскоклеточного рака головы и шеи посредством активации пути Smad/ID1 [35]. С другой стороны, описано, что повышенная экспрессия IL-1 β сопряжена с более длительной выживаемостью пациентов РСОРП, получавших цетуксимаб [35], т. е. может иметь положительную прогностическую значимость при таком лечении.

Провоспалительный хемокин MIP-1 α , высвобождаемый различными клетками, включая моноциты и макрофаги, обладает высокой хемотаксической активностью, которая была выявлена как при воспалениях, так и при различных видах рака [36]. MIP-1 α рассматривается как потенциальный индуктор экспрессии IL-1 β , TNF- α и IFN- γ [37].

Заключение. Таким образом, современные исследования демонстрируют важную роль различных цитокинов, идентифицированных в опухолевом микроокружении РСОРП для его развития и прогрессирования. Локальный и системный профиль цитокинов, описанный в многочисленных исследованиях, свидетельствует о выраженной провоспалительной иммунной среде при раке полости рта [3, 12, 16, 22]. Сигнальные пути цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF α , опосредованные ядерным фактором NF- κ B и, в меньшей степени, транскрипционным фактором STAT3, имеют решающее значение в канцерогенезе РСОРП и обуславливают взаимосвязь «иммунного ландшафта» и эволюции опухоли [38]. Повышенная продукция цитокинов, регистрируемая на локальном и системном уровне, расценивается в литературе как следствие дисрегуляции пролиферативных процессов и, одновременно, как одна из причин распространения опухоли полости рта. Среди спектра цитокинов, описанных в исследованиях, наиболее изученными и имеющими высокую чувствительность и специфичность для рака полости рта, выделяют TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 [39], и именно они считаются возможными индикаторами злокачественной трансформации [40]. Взаимосвязь локальной и системной концентрации цитокинов с клинико-морфологическими характеристиками опухоли полости рта, показанная в исследованиях, также подтверждает их важную роль в развитии и прогрессировании данной нозологии.

Однако аналогичный спектр цитокинов повышен и при многих других опухолях, что подразумевает универсальные механизмы злокачественного роста [7, 41]. В связи с этим, необходимы дополнительные исследования с участием более крупных когорт населения для изучения специфических воспалительных путей и медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе и прогрессировании рака полости рта, а также для выявления среди них биомаркеров малигнизации для РСОРП с диагностическим и прогностическим потенциалом.

Также понимание роли цитокинов в прогрессировании рака полости рта обусловит развитие терапевтических подходов, ограничивающих ростостимулирующую их активность, в частности, генотерапия [4] и антицитокиновая терапия, которая может быть применена в комплексном противоопухолевом лечении данной нозологии.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Комарова Е.Ю. – 15% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Златник Е.Ю. – 20% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Комарова Е.Ф. – 15% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Новикова И.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста)

статьи).

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

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

Ишонина О.Г. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Дженкова Е.А. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Позднякова В.В. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шалашная Е.В. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022.
2. Sarode G., Maniyar N., Sarode S.C., Jafer M., Patil S., Awan K.H. Epidemiologic aspects of oral cancer. Dis Mon. 2020 Dec. 66 (12). 100988. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
3. Benito-Ramal E., Egido-Moreno S., González-Navarro B., Jané-Salas E., Roselló-Llabrés X., López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023. Sep 1. 28 (5). e474-e486. doi: 10.4317/medoral.25889.
4. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. Cells. 2021 Jan 8. 10(1). 100. doi: 10.3390/cells10010100.
5. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Caruntu A., Lupu M., Matei C., Constantin C., Neagu M. Tumour microenvironment in skin carcinogenesis. Adv Exp Med Biol. 2020. 1226. 123–142. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
6. Kartikasari A.E.R., Huertas C.S., Mitchell A., Plebanski M. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. Front Oncol. 2021. Jul 7. 11. 692142. doi: 10.3389/fonc.2021.692142.
7. Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Шульгина О.Г., Шевченко А.Н., Филатова Е.В., Белякова Л.И., Бреус А.А., Маслов А.А., Маслов А.А., Розенко Л.Я. Уровни местных цитокинов как прогностический фактор раннего рецидива немышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. Медицинская иммунология. 2023. 25(5). 1135-1140. doi: 10.15789/1563-0625-LCL-2723.
8. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Сибирский научный медицинский журнал. 2023. 43 (2). 15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202.
9. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-Российский онкологический журнал. 2020. 1(1). 43-59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4.
10. Shen M., Du Y., Ye Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance. Med Rev (Berl). 2022. Feb 14. 1 (2). 222–243. doi: 10.1515/mr-2021-0014.
11. Агаев Т., Титерина Е.К., Хорева М.В., Ганковская Л.В. Роль цитокинов при гепатоцеллюлярной карциноме. Медицинская иммунология. 2022. 24 (5). 889-902. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512.

12. Roi A., Roi C.I., Negruțiu M.L., Riviș M., Sinescu C., Rusu L.C. The challenges of OSCC diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers. *J Clin Med*. 2020. Sep 4. 9 (9). 2866. doi: 10.3390/jcm9092866.
13. Демидова А.А. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты раннего прогнозирования осложнений и прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и рака пищевода [диссертация ... док. мед наук]. Ростов-на-Дону: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 2022.
14. Niklander S.E. Inflammatory Mediators in Oral Cancer: Pathogenic Mechanisms and Diagnostic Potential. *Front Oral Health*. 2021 Feb 22. 2. 642238. doi: 10.3389/froh.2021.642238.
15. Rai A.K., Panda M., Das A.K., Rahman T., Das R., Das K., Sarma A., Kataki A.C., Chattopadhyay I. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol*. 2021 Jan. 203(1). 137-152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.
16. Ferrari E., Pezzi M.E., Cassi D., Pertinhez T.A., Spisni A., Meleti M. Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021. Jun 24. 22 (13). 6795. doi: 10.3390/ijms22136795.
17. Xue C., Yao Q., Gu, X., Shi Q., Yuan X., Chu Q., Bao Z., Lu J., Li L. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 May 19. 8(1). 204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7.
18. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng C., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4. 9 (1). 53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
19. Dikova V.R., Principe S., Bagan J.V. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders. *J Clin Exp Dent*. 2019 Jul 1. 11 (7). e659-e664. doi: 10.4317/jced.55917.
20. Chiamulera M.M.A., Zancan C.B., Remor A.P., Cordeiro M.F., Gleber-Netto F.O., Baptistella A.R. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Feb 27. 21(1). 205. doi: 10.1186/s12885-021-07932-3.
21. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of Salivary Markers, IL-1β, IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. *Sci Rep*. 2020 Apr 30. 10 (1). 7365. doi: 10.1038/s41598-020-64494-3.
22. Dikova V., Jantus-Lewintre E., Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Apr 13. 10 (8). 1658. doi:10.3390/jcm1008165.
23. Val M., Sidoti Pinto G.A., Manini L., Gandolfo S., Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug. 120. 62–65. doi:10.1016/j.cyto.2019.04.009.
24. Mytilineos D., Ezić J., von Witzleben A., Mytilineos J., Lotfi R., Fürst D., Tsamadou C., Theodoraki M.N., Oster A., Völkel G., Kestler H.A., Brunner C., Schuler P.J., Doescher J., Hoffmann T.K., Laban S. Peripheral cytokine levels differ by HPV status and change treatment-dependently in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20. 21 (17). 5990. doi:10.3390/ijms21175990.
25. Rani N.A.J., Vardhan B.G.H., Srinivasan S., Gopal S.K. Evaluation of Salivary Interleukin-6 in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Potentially Malignant Disorders, Chronic Periodontitis and in Healthy Controls - A Cross-Sectional Comparative Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2023 Jan-Jun. 13 (1). 70–75. doi: 10.4103/ams.ams_240_2
26. Caruntu A., Scheau C., Codrici E., Popescu I.D., Calenic B., Caruntu C., Tanase C. The assessment of serum cytokines in oral squamous cell carcinoma patients: an observational prospective controlled study. *J Clin Med*. 2022. Sep 14. 11 (18). 5398. doi: 10.3390/jcm11185398.
27. Костоев И.С., Айрапетов Г.А., Демидова А.А., Максюков С.Ю. Прогностическая значимость оценки опухолевой экспрессии цитокина интерлейкина-6 при злокачественных процессах в околоушной слюнной железе и раке слизистой оболочки полости рта. *Главный врач Юга России*. 2021. 5(80). 29-32.
28. Tampa M., Georgescu S.R., Mitran M.I., Mitran C.I., Matei C., Caruntu A., Scheau C., Nicolae I., Matei A., Caruntu C., Constantin C., Neagu M. Current perspectives on the role of matrix metalloproteinases in the

- pathogenesis of basal cell carcinoma. *Biomolecules*. 2021 Jun 17. 11 (6). 903. doi:10.3390/biom11060903.
29. León X., García J., Farré N., Majercakova K., Avilés-Jurado F.X., Quer M., Camacho M. Predictive capacity of IL-8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp. (Engl. Ed.)*. 2021 Nov-Dec. 72 (6). 337–343. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.05.006.
 30. Brierly G., Celentano A., Breik O., Moslemivayeghan E., Patini R., McCullough M., Yap T. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023. Mar 19. 15 (6). 1841. doi: 10.3390/cancers15061841.
 31. Drayton M., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. *Molecules*. 2020. 25 (13). 3048. doi: 10.3390/molecules25133048.
 32. Hsing E.W., Shiah S.G., Peng H.Y., Chen Y.W., Chuu C.P., Hsiao J.R., Lyu P.C., Chang J.Y. TNF- α -induced miR-450a mediates TMEM182 expression to promote oral squamous cell carcinoma motility. *PLoS ONE*. 2019 Mar 20. 14 (3). e0213463. doi:10.1371/journal.pone.0213463.
 33. Zhang C., Zhu M., Wang W., Chen D., Chen S., Zheng H. TNF- α promotes tumor lymph angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma through regulation of ERK3. *Transl Cancer Res*. 2019 Oct. 8(6). 2439-2448. doi:10.21037/tcr.2019.09.60.
 34. Neagu M., Constantin C. Signal transduction in immune cells and protein kinases. In: Engin A.B., Engin A., editors. *Protein kinase-mediated decisions between life and death. Advances in Experimental Medicine and Biology*. V. 1275. Springer, Cham. 2021. p. 133-149. doi: 10.1007/978-3-030-49844-3_5.
 35. Lu L., Wang P., Zou Y., Zha Z., Huang H., Guan M., Wu Y., Liu G. IL-1 β promotes stemness of tumor cells by activating smad/ID1 signaling pathway. *Int J Med Sci*. 2020 May 18. 17 (9). 1257–1268. doi:10.7150/ijms.44285.
 36. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 13. 6 (1). 263. doi:10.1038/s41392-021-00658-5.
 37. Boutet M., Benet Z., Guillen E., Koch C., M'Homa Soudja S., Delahaye F., Fooksman D., Lauvau G. Memory CD8⁺T cells mediate early pathogen-specific protection via localized delivery of chemokines and IFN γ to clusters of monocytes. *Sci Adv*. 2021. Sep 3. 7 (36). eabf9975. doi: 10.1126/sciadv.abf9975.
 38. Laliberté C., Ng N., Eymael D., Higgins K., Ali A., Kiss A., Bradley G., Magalhaes M.A.O. Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Associated Inflammation: A Pilot Study. *Front Oral Health*. 2021 Sep 21. 2. 740469. doi: 10.3389/froh.2021.740469.
 39. Bastías D., Maturana A., Marín C., Martínez R., Niklander S.E. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 23. 25 (5). 2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
 40. Литвинчук, Я. О., Казеко Л. А. Современные методы диагностики предраковых заболеваний СОПР. *Современная стоматология*. 2020. № 4 (81). 3-5
 41. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных раком яичников на фоне сопроводительной иммунофармакотерапии. *Проблемы современной науки и образования*. 2019. 134. 84–88. doi: 10.20861/2304-2338-2019-134-003.

References:

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Cancer care to the population of Russia in 2022. M. MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2022. in Russian.
2. Sarode G., Maniyar N., Sarode S.C., Jafer M., Patil S., Awan K.H. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon*. 2020 Dec. 66 (12). 100988. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
3. Benito-Ramal E., Egidio-Moreno S., González-Navarro B., Jané-Salas E., Roselló-Llabrés X., López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023. Sep 1. 28 (5). e474-e486. doi: 10.4317/medoral.25889.
4. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical

- progress in gene therapy. *Cells*. 2021 Jan 8. 10 (1). 100. doi: 10.3390/cells10010100.
5. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Caruntu A., Lupu M., Matei C., Constantin C., Neagu M. Tumour microenvironment in skin carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2020. 1226. 123–142. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
 6. Kartikasari A.E.R., Huertas C.S., Mitchell A., Plebanski M. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Front Oncol*. 2021. Jul 7. 11. 692142. doi: 10.3389/fonc.2021.692142.
 7. Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Shulgina O.G., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Belyakova L.I., Breus A.A., Maslov A.A., Maslov A.A., Rozenko L.Ya. Local cytokine levels as prognostic factors for early relapse of non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Meditinskaya immunologiya*. 2023. 25 (5). 1135–1140. doi: 10.15789/1563-0625-LCL-2723. in Russian.
 8. Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskii nauchnyi meditsinskiy zhurnal*. 2023. 43 (2). 15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202.
 9. Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: current advances. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2020. 1 (1). 43–59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4. in Russian.
 10. Shen M., Du Y., Ye Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance. *Med Rev (Berl)*. 2022. Feb 14. 1 (2). 222–243. doi: 10.1515/mr-2021-0014.
 11. Agaev T., Titerina E.K., Khoreva M.V., Gankovskaya L.V. Role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *Meditinskaya immunologiya*. 2022. 24 (5). 889–902. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512. in Russian.
 12. Roi A., Roi C.I., Negruțiu M.L., Riviș M., Sinescu C., Rusu L.C. The challenges of OSCC diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers. *J Clin Med*. 2020. Sep 4. 9 (9). 2866. doi: 10.3390/jcm9092866.
 13. Demidova A.A. Molecular genetic and immunological aspects of early prediction of complications and progression of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and esophageal cancer [dissertatsiya ... dok. med nauk]. Rostov-na-Donu: FGBU «Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr onkologii» Minzdrava Rossii. 2022. in Russian.
 14. Niklander S.E. Inflammatory Mediators in Oral Cancer: Pathogenic Mechanisms and Diagnostic Potential. *Front Oral Health*. 2021 Feb 22. 2. 642238. doi: 10.3389/froh.2021.642238.
 15. Rai A.K., Panda M., Das A.K., Rahman T., Das R., Das K., Sarma A., Kataki A.C., Chattopadhyay I. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol*. 2021 Jan. 203 (1). 137–152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.
 16. Ferrari E., Pezzi M.E., Cassi D., Pertinhez T.A., Spisni A., Meleti M. Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021. Jun 24. 22 (13). 6795. doi: 10.3390/ijms22136795.
 17. Xue C., Yao Q., Gu, X., Shi Q., Yuan X., Chu Q., Bao Z., Lu J., Li L. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 May 19. 8 (1). 204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7.
 18. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng C., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4. 9 (1). 53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
 19. Dikova V.R., Principe S., Bagan J.V. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders. *J Clin Exp Dent*. 2019 Jul 1. 11 (7). e659–e664. doi: 10.4317/jced.55917.
 20. Chiamulera M.M.A., Zancan C.B., Remor A.P., Cordeiro M.F., Gleber-Netto F.O., Baptistella A.R. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Feb 27. 21 (1). 205. doi: 10.1186/s12885-021-07932-3.
 21. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of Salivary Markers, IL-1β, IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. *Sci Rep*. 2020 Apr 30. 10 (1). 7365. doi: 10.1038/s41598-020-64494-3.
 22. Dikova V., Jantus-Lewintre E., Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral

- squamous cell carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Apr 13. 10 (8). 1658. doi:10.3390/jcm1008165.
23. Val M., Sidoti Pinto G.A., Manini L., Gandolfo S., Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug. 120. 62–65. doi:10.1016/j.cyto.2019.04.009.
 24. Mytilineos D., Ezić J., von Witzleben A., Mytilineos J., Lotfi R., Fürst D., Tsamadou C., Theodoraki M.N., Oster A., Völkel G., Kestler H.A., Brunner C., Schuler P.J., Doescher J., Hoffmann T.K., Laban S. Peripheral cytokine levels differ by HPV status and change treatment-dependently in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20. 21 (17). 5990. doi:10.3390/ijms21175990.
 25. Rani N.A.J., Vardhan B.G.H., Srinivasan S., Gopal S.K. Evaluation of Salivary Interleukin-6 in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Potentially Malignant Disorders, Chronic Periodontitis and in Healthy Controls - A Cross-Sectional Comparative Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2023 Jan-Jun. 13(1). 70-75. doi: 10.4103/ams.ams_240_2
 26. Caruntu A., Scheau C., Codrici E., Popescu I.D., Calenic B., Caruntu C., Tanase C. The assessment of serum cytokines in oral squamous cell carcinoma patients: an observational prospective controlled study. *J Clin Med*. 2022. Sep 14. 11(18). 5398. doi: 10.3390/jcm11185398.
 27. Kostoev I.S., Ayrapetov G.A., Demidova A.A., Maksyukov S.Yu. Predictive significance of tumor expression of cytokine interleukin-6 in malignant processes in the parotid salivary gland and cancer of the mucosa of the oral cavity. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2021. 5 (80). 29-32. in Russian.
 28. Tampa M., Georgescu S.R., Mitran M.I., Mitran C.I., Matei C., Caruntu A., Scheau C., Nicolae I., Matei A., Caruntu C., Constantin C., Neagu M. Current perspectives on the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Biomolecules*. 2021 Jun 17. 11 (6). 903. doi:10.3390/biom11060903.
 29. León X., García J., Farré N., Majercakova K., Avilés-Jurado F.X., Quer M., Camacho M. Predictive capacity of IL-8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp. (Engl. Ed.)*. 2021 Nov-Dec. 72 (6). 337–343. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.05.006.
 30. Brierly G., Celentano A., Breik O., Moslemivayeghan E., Patini R., McCullough M., Yap T. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023. Mar 19. 15 (6). 1841. doi: 10.3390/cancers15061841.
 31. Drayton M., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. *Molecules*. 2020. 25 (13). 3048. doi: 10.3390/molecules25133048.
 32. Hsing E.W., Shiah S.G., Peng H.Y., Chen Y.W., Chuu C.P., Hsiao J.R., Lyu P.C., Chang J.Y. TNF- α -induced miR-450a mediates TMEM182 expression to promote oral squamous cell carcinoma motility. *PLoS ONE*. 2019 Mar 20. 14(3). e0213463. doi:10.1371/journal.pone.0213463.
 33. Zhang C., Zhu M., Wang W., Chen D., Chen S., Zheng H. TNF- α promotes tumor lymph angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma through regulation of ERK3. *Transl Cancer Res*. 2019 Oct. 8(6). 2439-2448. doi:10.21037/tcr.2019.09.60.
 34. Neagu M., Constantin C. Signal transduction in immune cells and protein kinases. In: Engin A.B., Engin A., editors. *Protein kinase-mediated decisions between life and death. Advances in Experimental Medicine and Biology*. V. 1275. Springer, Cham. 2021. p. 133-149. doi: 10.1007/978-3-030-49844-3_5.
 35. Lu L., Wang P., Zou Y., Zha Z., Huang H., Guan M., Wu Y., Liu G. IL-1 β promotes stemness of tumor cells by activating smad/ID1 signaling pathway. *Int J Med Sci*. 2020 May 18. 17(9). 1257–1268. doi:10.7150/ijms.44285.
 36. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 13. 6 (1). 263. doi:10.1038/s41392-021-00658-5.
 37. Boutet M., Benet Z., Guillen E., Koch C., M'Homa Soudja S., Delahaye F., Fooksman D. Memory CD8+T cells mediate early pathogen-specific protection via localized delivery of chemokines and IFN γ to clusters of monocytes. *Sci Adv*. 2021. Sep 3. 7(36). eabf9975. doi: 10.1126/sciadv.abf9975.
 38. Laliberté C., Ng N., Eymael D., Higgins K., Ali A., Kiss A., Bradley G., Magalhaes M.A.O. Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Associated Inflammation: A Pilot Study. *Front Oral Health*. 2021 Sep 21.

2. 740469. doi: 10.3389/froh.2021.740469.
39. Bastías D., Maturana A., Marín C., Martínez R., Niklander S.E. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 23. 25 (5). 2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
40. Litvinchuk Y.A., Kazeko L. Modern diagnostic techniques for detection precancerous diseases of oral mucosa. *Sovremennaya stomatologiya.* 2020. 4 (81). 3–5. in Russian.
41. Kamyshev S.V., Tillyashaikhov M.N. Studying the indicators of cellular and humoral immunity in patients with ovary cancer against the background immunopharmacotherapy. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya.* 2019. 134. 84–88. doi: 10.20861/2304-2338-2019-134-003. in Russian.

Минеева А.А., Макарова Л.В., Антонов О.В.

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ЧАСТЬ 2

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099,
г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме. Последнее десятилетие внимание исследователей привлекают Toll-подобные рецепторы, которые обеспечивают узнавание патогенов и запуск иммунного ответа на них. Как участники острых инфекционных процессов, при неадекватной стимуляции, связанной с мутацией генов, регулирующих экспрессию рецепторов, они вызывают инициацию или обострение астмы у предрасположенных лиц. При этом сниженная функция рецепторов приводит к недостаточному иммунному ответу при респираторных инфекционных заболеваниях, что также приводит к обострению бронхиальной астмы. Помимо этого, Toll-подобные рецепторы являются непосредственными элементами патогенеза бронхиальной астмы, поддерживающими или снижающими воспаление. Таким образом, Toll-подобные рецепторы могут не только усугублять течение астмы, но и предотвращать обострения заболевания. Знание о роли данных рецепторов в патофизиологии бронхиальной астмы необходимо для усовершенствования методов диагностики и своевременного выявления заболевания. Используя данные об эффектах, реализуемых рецепторами, разрабатываются лекарственные средства, которые являются антагонистами или агонистами определенного Toll-подобного рецептора. Применение препаратов, воздействующих на рецепторы, в лечении и профилактике астмы в дальнейшем может привести к повышению контроля течения заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Toll-подобные рецепторы, Т-хелперы, патогенез, иммунный ответ, TLR-2, TLR-4

Mineeva A.A., Makarova L.V., Antonov O.V.

TOLL-LIKE RECEPTORS AND BRONCHIAL ASTHMA: PART 2

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, 12 Lenina str., 644099

Abstract. For the last decade, the attention of researchers has been attracted by Toll-like receptors that provide recognition of pathogens and trigger an immune response to them. As participants in acute infectious processes, with inadequate stimulation associated with mutation of genes regulating expression of the receptors, they cause the initiation or exacerbation of asthma in predisposed individuals. At the same time, the reduced function of the receptors leads to an insufficient immune response in respiratory infectious diseases, which also leads to an exacerbation of bronchial asthma. In addition, Toll-like receptors are direct elements of the pathogenesis of bronchial asthma, supporting or reducing inflammation. Thus, Toll-like receptors can not only aggravate the course of asthma, but also prevent exacerbations of the disease. Knowledge of the role of these receptors in the pathophysiology of bronchial asthma is necessary to improve diagnostic methods and timely detection of the disease. Using data on the effects realized by the receptors, medicines are being developed that are antagonists or agonists of a Toll-like receptors. The use of medicines acting on receptors in the treatment and prevention of asthma in the future may lead to increased control over the course of the disease.

Key words: bronchial asthma, Toll-like receptors, T-helpers, pathogenesis, immune response, TLR-2, TLR-4

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием дыхательных путей, возникающим в результате взаимодействия широкого спектра эндогенных и экзогенных факторов. На данный момент как ведущее патогенетическое звено рассматриваются Т-хелперы второго типа (Th-2), с которыми связывают гиперреактивный процесс и воспаление дыхательных путей [1, 2]. Однако рост заболеваемости, трудности в своевременной диагностике лечения и профилактике диктуют необходимость более глубокого понимания того, что лежит в основе БА [3, 4]. И, вероятно, одним из решений данной проблемы является рассмотрение эндогенных факторов формирования БА.

За последнее время появилось достаточно много работ, посвященных Toll-подобным рецепторам, отвечающим за распознавание патогенов и индукцию иммунного ответа. Уже установлено, что данные рецепторы играют непосредственную роль в патогенезе БА как элементы, снижающие или усиливающие воспалительный процесс. Но данные исследований демонстрируют противоречивую роль рецепторов, и определение значения Toll-рецепторов в патогенезе БА является актуальной задачей, в том числе потому, что полученные результаты открывают новые возможности в диагностике, лечении и профилактике БА [5].

Цель исследования: рассмотрение отдельных представителей семейства Toll-подобных рецепторов и анализ их роли в патогенезе БА.

Материалы и методы. Материалами обзора являются источники литературы, посвященные роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе БА, а также новым лечебным подходам к терапии БА с использованием информации о роли данных рецепторов в инициации, течении и обострении БА.

Результаты и обсуждение. Toll-подобные рецепторы (TLRs – Toll like receptors) – семейство рецепторов, которые реализуют распознавание патогенных молекул, располагаясь на различных клетках иммунной системы [6]. В патогенезе БА наибольшее внимание привлекают поверхностные TLR-2 и TLR-4, так как они распознают большое количество лигандов [1, 5]. TLR-2 – основной рецептор, идентифицирующий элементы клеточной стенки грамположительных бактерий, в частности, липотейхоевую кислоту и пептидогликан, компонентов микоплазм, зимозан дрожжей [5]. TLR-2 выделяется своей способностью к кооперации с другими представителями Toll-подобных рецепторов, к образованию гетеродимеров TLR-2/TLR-1, TLR-2/TLR-6. За счет этого расширяется спектр распознаваемых лигандов [7, 8]. TLR-2 присутствуют на поверхности лейкоцитов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и контролируют течение разнообразных инфекций, вызванных бактериями [7].

Имеются противоречивые данные о роли TLR-2 в патофизиологии БА. Согласно исследованию Л.В. Ганковской и соавторов [9], при БА наблюдается повышенная экспрессия рецепторов. В обзорной статье А. Zakeri и М. Russo [10] отмечается проаллергическая роль TLR-2 в патогенезе БА, ассоциированной с грибковыми триггерами. Исследование М. Коррри и S. Tormanen [11] показывает, что TLR-2, а также TLR-1 и TLR-10 играют важную роль в развитии детской БА, особенно возникающей после перенесенного бронхиолита.

TLR-2 участвует в воспалительных процессах, в том числе посредством рецептора NLRP-3 (nod-like receptor with pyrin domain containing-3), который запускает формирование соответствующей инфламмасомы [1]. Инфламмасома NLRP-3 выполняет защитную функцию в ответе на патоген, но также она может быть вовлечена в процесс инициации и усугубления хронических воспалительных заболеваний из-за аномалий ее активации [12]. Изменения со стороны TLR-2 или NLRP-3 может привести к гиперсекреции цитокинов, приводя к обострению БА. Другой механизм участия TLR-2 в воспалении реализуется за счет увеличения продукции стромального лимфопоэтина тимуса, что может стать причиной запуска Th-2 иммунного ответа [1]. Уровень данного рецептора влияет на хемотаксис базофилов в легкие с помощью связывания с С-С-хемокин лиганд-2 [13]. При дефиците TLR-2 или введении антагонистов этого рецептора наблюдалось снижение образования хемокинов, лимфопоэтина, что угнетало симптоматику аллергической БА [1, 13]. Но при этом через сигнальные пути TLR-2 изменяется число Т-регуляторных клеток, за счет чего снижается вероятность обострения БА [14].

TLR-4 экспрессируется на плазматической мембране макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, на эозинофилах, лимфоцитах [7]. У данного рецептора имеется множество лигандов, в первую очередь, это липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также пневмолизин *Streptococcus pneumoniae*, шаперон 60 *Chlamydia pneumoniae* [10, 15]. Липополисахариды повсеместно встречаются в окружающей среде. Большинство аллергенов в своем составе имеют липополисахариды, а некоторые из них структурно гомологичны TLR-4, например, антигены клеща домашней пыли. Вдыхание липополисахаридов вызывает чрезмерный Th-2 иммунный ответ, следовательно, аллергическую БА [1, 10]. TLR-2, TLR-4 могут модулировать Th-ответ в зависимости от генетических особенностей человека и инфицирующей нагрузки; попадание в организм низких уровней липополисахаридов играет более значимую роль в развитии БА, чем вдыхание высоких, как правило, вызывая Th-2 ответ [16].

17]. В добавление к этому есть исследования, утверждающие, что высокие дозы липополисахаридов при воздействии на организм не только не вызывали проявления БА, но и защищали от эозинофилии, гиперпродукции цитокинов Th-2 ответа, одновременно увеличивая продукцию гамма-интерферона и реализуя Th-1 ответ [18]. Исследование Shalaby K.H. et al. [19] показало, что повторное введение низких доз липополисахаридов, наоборот, оказывало защитное действие, снижая выработку цитокинов в дыхательных путях. Формирование аллергической БА, опосредованной клещами домашней пыли, D.H. Kim et al. [20] связывают с блокированием апоптоза нейтрофилов с помощью TLR-4. Наличие липополисахаридов в домашней пыли усугубляет течение БА, вызывая ее обострение [21].

Утверждается, что TLR-4 является обязательным звеном в патогенезе аллергической БА [22]. По данным Л.А. Белоглазова и соавт. [23] тучные клетки влияют на течение аллергического процесса в дыхательных путях посредством TLR-4, то есть активация этих рецепторов приводит к инициации или обострению БА. То же касается TLR-2 и TLR-4, имеющих на поверхности моноцитов, макрофагов. Помимо вовлечения данных рецепторов в патофизиологию БА с высоким Th-2 ответом, TLR-2 и TLR-4 участвуют в патогенезе БА с низким уровнем иммунного ответа 2 типа [1]. Исследование Л. В. Ганковской и соавт. [24] указывает на наличие повышенной экспрессии TLR-4, а также TLR-2 у пациентов с тяжелой БА. Авторы подчеркивают отсутствие единого взгляда на роль TLR-4 в патогенезе БА, так как существуют данные как о проаллергическом, так и противовоспалительном эффекте рецепторов [24].

Противоречивость результатов исследований может быть связана с отличием выраженности экспрессии Toll-рецепторов при различной степени тяжести БА [5, 22]. Генетический полиморфизм TLRs также может обуславливать различия в экспрессии Toll-рецепторов [25, 26]. Еще одним важным фактором разных ответов Toll-рецепторов на один и тот же причинный фактор, является возраст пациента. Обычно сигнальные пути TLR-4 приводят к активации Th-1 ответа; в раннем же возрасте наблюдается снижение экспрессии TLR-4 и смещение иммунного баланса в сторону Th-2 ответа. В последнем случае иммунный ответ является недостаточно интенсивным для элиминации патогена, в результате чего ребенок становится подвержен аллергической БА [24, 27]. Таким образом, через TLR-2 и TLR-4 в зависимости от первичного сигнала реализуется и про-, и противовоспалительный ответ; в обоих случаях нарушения со стороны рецепторного восприятия могут привести к формированию или усугублению течения БА за счет чрезмерного воспалительного ответа или недостаточного протективного действия.

Дефекты в работе Toll-подобных рецепторов могут быть обусловлены мутациями, полиморфизмом генов, отвечающих за экспрессию рецепторов. В результате нарушается структура TLR-4, а за этим и регуляция врожденного иммунного ответа. Предполагается, что это может играть важную роль в дисбалансе между иммунными ответами 1 и 2 типа, и подтверждается исследованиями, показывающими взаимосвязь полиморфных генов, кодирующих работу TLR-4, с развитием БА или наличием факторов риска в виде другой патологии дыхательных путей – склонности к затяжному течению пневмоний, повышенной восприимчивости к туберкулезу [23]. Полиморфизм TLR-2 также связан с аномальным иммунным ответом, приводящим к развитию БА [25]. Полиморфизм генов, отвечающих за формирование атопии, которая в большинстве случаев предшествует развитию БА у детей, также представляет интерес [5]. Сейчас больше внимания уделяется роли провоспалительного действия в патогенезе БА, реализуемого с помощью TLR-2, TLR-4, поэтому в качестве будущей терапевтической тактики рассматривается ингибирование эффектов, реализуемых посредством данных рецепторов [28, 29].

Другие поверхностные Toll-рецепторы также принимают участие в патогенезе БА. TLR-1 можно обнаружить на большом количестве клеток, в том числе дендритных и В-клетках [30, 31]. Полиморфизм генов TLR-1 проявляется повышенной продукцией некоторых цитокинов и предрасположенностью к БА [25, 31, 32]. В обзоре литературы О.Ю. Кытиковой и соавт. [1] утверждается, что при БА наблюдается высокий уровень продукции TLR-1. Но там же приводится информация о том, что при введении агонистов рецептора наблюдалось снижение симптоматики БА, что свидетельствует и о защитной функции TLR-1 [1].

Одним из важных лигандов TLR-5 является флагеллин – компонент бактерий, в том числе вызывающих заболевания дыхательных путей. В ответ на инфицирование бактериями в респираторной системе

индуцируется Th-2 ответ [25, 33]. Флагеллин также присутствует в составе домашней пыли, являясь постоянным фактором, провоцирующим воспалительный процесс в дыхательных путях [10, 33]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой БА наблюдается уменьшение экспрессии TLR-5, что может приводить к большей уязвимости в отношении инфекционных заболеваний, а это, в свою очередь, повышает вероятность обострения патологического процесса [25].

TLR-6 активируются при аллергической БА, при которой аллергеном выступают элементы грибов, так как рецептор участвует в распознавании зимозана. Причем эти рецепторы играют защитную функцию, инициируя Th-1 и Th-17 иммунные ответы [10, 25]. При нарушении функции в результате мутации, дефиците TLR-6 значительно повышается вероятность развития аллергической БА [25]. Таким образом, агонисты данных рецепторов также могут рассматриваться в качестве лекарственных средств при БА.

Про TLR-10 известно немного; они экспрессируются в основном на В-клетках, но какие лиганды распознает рецептор пока не открыто. Предполагается, что генетический полиморфизм данного рецептора также играет роль в формировании БА [25, 34].

Эндосомальные Toll-рецепторы также активно исследуются в контексте патогенеза БА. Особенностью TLR-3 является то, что он обеспечивает распознавание двухцепочечной РНК. Во время инфекции, вызванной риновирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, увеличивается экспрессия TLR-3 для противовирусного ответа [7, 35]. Несмотря на то, что в данном случае запускается Th-1 ответ, обострения БА часто связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями, следовательно, TLR-3 играет роль в патогенезе заболевания [36]; TLR-3 ассоциируют с инициацией воспаления при БА. В статье А.И. Параіоанну et al. [37] указывается, что у мышей активация TLR-3 вызывала воспаление и нарушение дыхательной функции. В работе О.Ю. Кытиковой и соавт. [25] показано, что цитокины, вырабатываемые при активации TLR-3, вызывают эозинофильное воспаление.

TLR-7 и TLR-8 сходны функционально, поэтому данные рецепторы часто исследуются вместе [1]. Рецепторы локализуются в эндосомах, находящихся в нейтрофилах, моноцитах, дендритных клетках, TLR-7 также присутствуют в В-клетках, а TLR-8 – в Т-клетках [37, 38]; они участвуют в распознавании одноцепочечной РНК [7]. А. И. Параіоанну et al. [37] в своей работе высказали предположение о том, что данные рецепторы также вызывают обострения БА, за счет своего участия в противовирусном ответе, и установлено, что, как минимум, полиморфизм TLR-7 связан с развитием БА. Данные исследований Н. Rupani et al. [39] свидетельствуют о том, что у пациентов БА TLR-7 снижены, в частности, это касается тяжелого течения БА, что может способствовать частым вирусным инфекциям и обострениям БА. L. Hatchwell et al. [40] установили, что у пациентов с БА наблюдалась сниженная экспрессия TLR-7.

На животных моделях агонисты TLR-7 уменьшали гиперреактивность дыхательных путей, эозинофилию, ремоделирование, а у «нокаутных» по данному рецептору мышей после респираторной вирусной инфекции наблюдались симптомы БА. Помимо этого, есть исследование, которое показывает вовлечение TLR-7 в процесс расслабления дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано в качестве терапевтической стратегии [10]. Вместе с тем, агонисты TLR-7 предлагают использовать, основываясь на его способности снижать воспаление при БА [25].

О TLR-8 имеется мало информации, О.Ю. Кытикова и др. [1] объясняют это общностью их функции с TLR-7.

TLR-9 распознает фрагменты ДНК вирусов, бактерий [1, 10]. Исследования показали, что у пациентов с БА активация TLR-9 приводит к снижению аллергического воспаления [40]. Также происходит стимулирование действия Т-регуляторных клеток, в результате чего подавляется чрезмерный иммунный ответ 2 типа. Противоаллергическое действие TLR-9 связывают с его способностью восстанавливать иммунный баланс между Th-2 и Th-1 ответами. Это реализуется посредством продукции моноклональных антител, которые нейтрализуют противовоспалительные медиаторы [9, 10]. При взаимодействии с лигандом TLR-9 может напрямую снижать синтез IgE и интерлейкина-4 [41, 42]. Мутации в генах TLR-9 повышают риск развития БА во взрослом возрасте [10], но есть исследование, показывающее, что одонуклеотидная замена в одном из генов, ответственных за экспрессию TLR-9, наоборот, приводит к формированию БА, легче поддающейся контролю [5]. Синтетические лиганды – агонисты TLR-9

являются перспективным лекарственным средством в борьбе с БА [41, 42].

Заключение. В литературе имеются противоречивые данные о роли отдельных TLRs в патофизиологии БА, но их участие в патогенезе заболевания является установленным, по данным большинства авторов. Так как БА и сейчас представляет собой актуальную проблему, более детальное изучение патогенетических механизмов может привести к совершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Ведется поиск лекарственных средств для поддержания контроля над течением БА, основываясь на эффектах, развивающихся при стимуляции рецептора. Так, исследуется применение антагонистов TLR-2 и TLR-4 и агонистов TLR-9. Воздействие на более глубокие патогенетические звенья, рецепторы, вероятно, должно привести к разработке новых эффективных стратегий лечения и поддержанию качества жизни пациентов с БА на высоком уровне. Поэтому дальнейшее изучение Toll-подобных рецепторов может привести к большему пониманию механизмов развития заболевания и появлению новых методов борьбы с ним.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Минеева А.А. – 40% (сбор данных научной литературы, анализ информации, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Макарова Л.В. – 40% (анализ информации, научное редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Антонов О.В. – 20% (анализ информации, научное и техническое редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.21. – Педиатрия

3.3.3 – Патологическая физиология

Список литературы:

1. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. Пульмонология. 2021. 31 (3). 348–354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354.
2. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. Chin Med J. 2022. 135(10). 1141-1155. DOI 10.1097/CM9.0000000000001990.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. Physiol Res. 2020. 69 (1). 29–34. DOI 10.33549/physiolres.934398.
4. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? Eur Respir J. 2022. 60 (5). 2102583. DOI 10.1183/13993003.02583-2021.
5. Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Некоторые ассоциации полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и их клинико-патогенетические проявления при бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2020. 22 (5). 915–924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049.
6. Марковский А.В. Роль некоторых Толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 3. 120–126.
7. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций. Медицинская иммунология. 2019. 21 (3). 397–406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406.
8. Owen A.M., Fults J.B., Patil N.K., et al. TLR Agonists as Mediators of Trained Immunity: Mechanistic Insight and Immunotherapeutic Potential to Combat Infection. Front Immunol. 2021. 11. 622614.

DOI10.3389/fimmu.2020.622614.

9. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В. и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2019. 21 (1). 99–106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106.
10. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
11. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr.* 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
12. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol.* 2018. 39 (5). 393–406. DOI 10.1016/j.it.2018.01.009.
13. Arangia A., Marino Y., Fusco R. et al. Fisetin, a Natural Polyphenol, Ameliorates Endometriosis Modulating Mast Cells Derived NLRP-3 Inflammasome Pathway and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. 24 (6). 5076. DOI 10.3390/ijms24065076.
14. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018. 48 (11). 1838–1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
15. Yang Y., Li H., Fotopoulou C. et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: Advances and challenges. *Front. Immunol.* 2022. 13. 1049340. DOI 10.3389/fimmu.2022.1049340.
16. Leon B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy.* 2022. 3. 1080153. DOI 10.3389/falgy.2022.1080153.
17. Wang L., Netto K.G., Zhou L. et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the immune landscape of lung in steroid-resistant asthma exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021. 118 (2). e2005590118. DOI 10.1073/pnas.2005590118.
18. Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021. 148 (1). 61–63. DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
19. Shalaby K.H., Al Heialy S., Tsuchiya K., et al. The TLR4-TRIF pathway can protect against the development of experimental allergic asthma. *Immunology.* 2017. 152 (1). 138–149. DOI 10.1111/imm.12755.
20. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One.* 2015. 10 (5). e0125983. DOI 10.1371/journal.pone.0125983.
21. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. 57 (3). 312–329. DOI 10.1007/s12016-018-8693-0.
22. Shukur W., Alyaqubi K., Dosh R. et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma. *J Med Life.* 2021. 14 (4). 544–548. DOI 10.25122/jml-2021-0173.
23. Белоглазов В.А., Лугачев Б.И. Молекулярные механизмы роли Толл-подобных рецепторов 4-го типа и убиквитин-модифицирующего фермента А 20 в патогенезе бронхиальной астмы. *Иммунология.* 2019. 40 (1). 62–67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007.
24. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2017. 19 (4). 431–440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440.
25. Кытикова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН.* 2022. 77 (2). 131–142. DOI 10.15690/vramn1608.
26. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol.* 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774.
27. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021. 184 (6). 1469–1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
28. Li, M., Wang, Z., Yang, L. et al. TLR4 antagonist suppresses airway remodeling in asthma by inhibiting the T-helper 2 response. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2017. 14. 2911–2916. DOI 10.3892/etm.2017.4898.

29. Wang X., Lu X., Ma C. et al. Combination of TLR agonist and miR146a mimics attenuates ovalbumin-induced asthma. *Mol Med.* 2020. 26 (1). 65. DOI10.1186/s10020-020-00191-1.
30. Lee S.H., Park S.R. Toll-like Receptor 1/2 Agonist Pam3CSK4 Suppresses Lipopolysaccharide-driven IgG1 Production while Enhancing IgG2a Production by B Cells. *Immune Netw.* 2018. 18 (1). e10. DOI 10.4110/in.2018.18.e10.
31. Han H., Lian P., Chen H. et al. The Assessment of TLR1 Gene Polymorphism Association with the Risk of Allergic Rhinitis in the Chinese Han Population from Northern China. *J Asthma Allergy.* 2023. 16. 979–986. DOI 10.2147/JAA.S421939.
32. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2017. 5. 607–613. DOI 10.18093/086901892017275607613.
33. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2016. 11 (12). e0167693. DOI 10.1371/journal.pone.0167693.
34. Tormanen S., Korppi M., Terasjarvi J., Vuononvirta J. et al. Polymorphism in the gene encoding toll-like receptor 10 may be associated with asthma after bronchiolitis. *Sci Rep.* 2017. 7 (1). 2956. DOI 10.1038/s41598-017-03429-x.
35. Cerps S., Sverrild A., Ramu S. et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy.* 2022. 77 (8). 2498–2508. DOI 10.1111/all.15243.
36. Медведева А.С., Щербак В.А. Риск развития бронхиальной астмы у детей, перенёсших респираторно-синцитиальную инфекцию в раннем возрасте. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023. 2. 141–150. DOI 10.52485/19986173_2023_2_141.
37. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14–20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
38. Lin T.Y., Lo C.Y., Tsao K.C. et al. Impaired interferon- α expression in plasmacytoid dendritic cells in asthma. *Immun Inflamm Dis.* 2021. 9 (1). 183–195. DOI 10.1002/iid3.376.
39. Rupani H., Martinez-Nunez R.T., Dennison P. et al. Toll-like Receptor 7 Is Reduced in Severe Asthma and Linked to an Altered MicroRNA Profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. 194 (1). 26–37. DOI 10.1164/rccm.201502-0280OC.
40. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015. 70 (9). 854–861. DOI 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
41. Mirotti L., Alberca Custodio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017. 8. 47. DOI 10.3389/fimmu.2017.00047.
42. Huang C., Wang J., Zheng X., et al. Activation of TLR Signaling in Sensitization-Recruited Inflammatory Monocytes Attenuates OVA-Induced Allergic Asthma. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2591. DOI 10.3389/fimmu.2018.02591.

References:

1. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in the pathophysiology of bronchial asthma. *Pulmonology.* 2021. 31 (3). 348–354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354. (in Russian).
2. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J.* 2022. 135(10). 1141–1155. DOI 10.1097/CM9.0000000000001990.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res.* 2020. 69 (1). 29–34. DOI 10.33549/physiolres.934398.
4. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J.* 2022. 60 (5). 2102583. DOI 10.1183/13993003.02583-2021

5. Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I., Suprun S.V., Lebedko O.A. Some associations of polymorphisms of Toll-like receptor genes and their clinical and pathogenetic manifestations in bronchial asthma in children. *Medical immunology*. 2020. 22 (5). 915–924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049. (in Russian).
6. Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2018. 3. 120–126. (in Russian).
7. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Prospects for the use of agonists and antagonists of Toll-like receptors for the prevention and treatment of viral infections. *Medical immunology*. 2019. 21 (3). 397–406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406. (in Russian).
8. Owen A.M., Fults J.B., Patil N.K., et al. TLR Agonists as Mediators of Trained Immunity: Mechanistic Insight and Immunotherapeutic Potential to Combat Infection. *Front Immunol*. 2021. 11. 622614. DOI 10.3389/fimmu.2020.622614.
9. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Ordin G.V., etc. Changes in indicators of innate immunity in severe bronchial asthma in children. *Medical immunology*. 2019. 21 (1). 99–106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106. (in Russian).
10. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol*. 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
11. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr*. 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
12. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr*. 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
13. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol*. 2018. 39 (5). 393–406. DOI 10.1016/j.it.2018.01.009.
14. Arangia A., Marino Y., Fusco R. et al. Fisetin, a Natural Polyphenol, Ameliorates Endometriosis Modulating Mast Cells Derived NLRP-3 Inflammasome Pathway and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24 (6). 5076. DOI 10.3390/ijms24065076.
15. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol*. 2018. 48 (11). 1838–1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
16. Leon B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy*. 2022. 3. 1080153. DOI 10.3389/falgy.2022.1080153.
17. Wang L., Netto K.G., Zhou L. et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the immune landscape of lung in steroid-resistant asthma exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. 118 (2). e2005590118. DOI 10.1073/pnas.2005590118.
18. Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. 148 (1). 61–63. DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
19. Shalaby K.H., Al Heialy S., Tsuchiya K., et al. The TLR4-TRIF pathway can protect against the development of experimental allergic asthma. *Immunology*. 2017. 152 (1). 138–149. DOI 10.1111/imm.12755.
20. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One*. 2015. 10 (5). e0125983. DOI 10.1371/journal.pone.0125983.
21. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2019. 57 (3). 312–329. DOI 10.1007/s12016-018-8693-0.
22. Shukur W., Alyaqubi K., Dosh R. et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma. *J Med Life*. 2021. 14 (4). 544–548. DOI 10.25122/jml-2021-0173.
23. Beloglazov V.A., Lugachev B.I. Molecular mechanisms of the role of Toll-like type 4 receptors and ubiquitin-modifying enzyme A 20 in the pathogenesis of bronchial asthma. *Immunology*. 2019. 40 (1). 62–67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007. (in Russian).

24. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V. et al. Features of the expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with bronchial asthma. *Medical immunology*. 2017. 19 (4). 431–440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440. (in Russian).
25. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Free fatty acids with a short chain and their receptors in the microbiotic concept of bronchial asthma development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022. 77 (2). 131–142. DOI 10.15690/vramn1608. (in Russian).
26. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol.* 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774
27. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021. 184 (6). 1469–1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
28. Li, M., Wang, Z., Yang, L. et al. TLR4 antagonist suppresses airway remodeling in asthma by inhibiting the T-helper 2 response. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. 14. 2911–2916. DOI 10.3892/etm.2017.4898.
29. Wang X., Lu X., Ma C. et al. Combination of TLR agonist and miR146a mimics attenuates ovalbumin-induced asthma. *Mol Med*. 2020. 26 (1). 65. DOI 10.1186/s10020-020-00191-1.
30. Lee S.H., Park S.R. Toll-like Receptor 1/2 Agonist Pam3CSK4 Suppresses Lipopolysaccharide-driven IgG1 Production while Enhancing IgG2a Production by B Cells. *Immune Netw*. 2018. 18 (1). e10. DOI 10.4110/in.2018.18.e10.
31. Han H., Lian P., Chen H. et al. The Assessment of TLR1 Gene Polymorphism Association with the Risk of Allergic Rhinitis in the Chinese Han Population from Northern China. *J Asthma Allergy*. 2023. 16. 979–986. DOI 10.2147/JAA.S421939.
32. Himalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association of polymorphic variants of Toll-like receptors TLR1 and TLR6 with the development of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2017. 5. 607–613. DOI 10.18093/086901892017275607613. (in Russian).
33. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One*. 2016. 11 (12). e0167693. DOI 10.1371/journal.pone.0167693.
34. Tormanen S., Korppi M., Terasjarvi J., Vuononvirta J. et al. Polymorphism in the gene encoding toll-like receptor 10 may be associated with asthma after bronchiolitis. *Sci Rep*. 2017. 7 (1). 2956. DOI 10.1038/s41598-017-03429-x.
35. Cerps S., Sverrild A., Ramu S. et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy*. 2022. 77 (8). 2498–2508. DOI 10.1111/all.15243.
36. Medvedeva A.S., Shcherbak V.A. The risk of developing asthma in children, who have had respiratory syncytial infection in infancy. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2023. 2. 141–150. DOI 10.52485/19986173_2023_2_141. (in Russian).
37. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14–20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
38. Lin T.Y., Lo C.Y., Tsao K.C. et al. Impaired interferon- α expression in plasmacytoid dendritic cells in asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2021. 9 (1). 183–195. DOI 10.1002/iid3.376.
39. Rupani H., Martinez-Nunez R.T., Dennison P. et al. Toll-like Receptor 7 Is Reduced in Severe Asthma and Linked to an Altered MicroRNA Profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016. 194 (1). 26–37. DOI 10.1164/rccm.201502-0280OC.
40. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax*. 2015. 70 (9). 854–861. DOI 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
41. Mirotti L., Alberca Custodio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017. 8. 47. DOI 10.3389/fimmu.2017.00047.

42. Huang C., Wang J., Zheng X., et al. Activation of TLR Signaling in Sensitization-Recruited Inflammatory Monocytes Attenuates OVA-Induced Allergic Asthma. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2591. DOI 10.3389/fimmu.2018.02591.

Ремнева О.В., Бельницкая О.А., Игитова М.Б., Фадеева Н.И., Гаранин С.А.

СИНДРОМ АШЕРМАНА: ОТ ЭТИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ

ФГБОУ ВО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Резюме. Синдром Ашермана (Asherman's syndrome) – загадочное, многогранное заболевание, характеризующееся образованием внутриматочных синехий, вплоть до полной облитерации полости матки. Это весьма дискуссионная тема из-за выраженного влияния данной патологии на репродуктивный прогноз (бесплодие, привычный выкидыш) и гинекологические симптомы (нарушение менструальной функции по типу олиго-амеории). Хотя синдром широко исследовался, отсутствуют четкие доказательства как его профилактики, так и эффективного лечения. Основной причиной образования внутриматочных спаек большинством авторов признана травма эндометрия. Понимание патогенеза их формирования необходимо для предотвращения развития фиброза и склероза полости матки. В обзорной статье подробно изложены причины заболевания, факторы риска, клинические проявления, методы диагностики данного синдрома. Лечебные мероприятия представлены поэтапными малотравматичными способами устранения внутриматочных сращений с последующим восстановлением менструальной и детородной функции. Особое внимание уделено профилактике рецидивов путем назначения внутриматочных противоспаечных барьеров.

Ключевые слова: синдром Ашермана, внутриматочные синехии, гистероскопия, противоспаечные гели

Remneva O.V., Belnickaya O.A., Fadeeva N.I., Igitova M.B., Garanin S.F.

ASCHERMAN SYNDROME: FROM ETIOLOGY TO PREVENTION

Altai State Medical University, 40 Lenina av., Barnaul, Russia, 656038

Abstract. Asherman's syndrome is a mysterious, multifaceted disease characterized by the formation of intrauterine synechiae, up to complete obliteration of the uterine cavity. This is a very controversial topic because of its pronounced effect on both the reproductive prognosis (infertility, habitual miscarriage) and gynecological symptoms (menstrual dysfunction of the type of oligo-amenorrhea). Although the syndrome has been extensively studied, there is no clear evidence of both its prevention and effective treatment. The main reason for the formation of intrauterine adhesions is recognized by most authors as endometrial injury. Understanding the pathogenesis of their formation is necessary to prevent the development of endometrial fibrosis and sclerosis. The review article presents in detail the causes of the disease, risk factors, clinical manifestations, and methods for diagnosing this syndrome. Therapeutic measures are presented in step-by-step low-traumatic ways to eliminate intrauterine adhesions with subsequent restoration of menstrual and reproductive functions. Particular attention is paid to anti-relapse prevention through the prescription of intrauterine anti-adhesion gels.

Key words: Asherman's syndrome, intrauterine synechiae, hysteroscopy, anti-adhesive gels

Синдром Ашермана, или внутриматочные синехии – это приобретенное заболевание матки, представляющее собой образование спаек на стенках матки, которое имеет важное значение для оперативной гинекологической практики. Внутриматочные спайки – это сращения соединительной ткани, которые «склеивают» стенки матки между собой, вызывая ее деформацию, причиной чего в большей степени является структурная перестройка эндометрия. Стоит обратить внимание на его анатомическую особенность – наличие базального слоя, которой постоянно «стабилен» и отвечает за регенерацию функционального слоя. Спаечный процесс – есть результат повреждения базального слоя эндометрия [1, 2].

Распространенность, факторы риска, этиопатогенез. Данные литературы о частоте возникновения

синдрома Ашермана противоречивы. Частота встречаемости внутриматочных адгезий может колебаться от 0,3% до 21,5% [3]. По данным публикаций, в РФ частота внутриматочных синехий достигает 13% от числа всех внутриматочных заболеваний, что говорит о росте случаев ранее считавшейся редкой патологии [2–4]. Согласно информации зарубежных авторов, синдром возникает в 6-7% при прерывании беременности [5]. Метропластика, как предрасполагающий фактор, выявляется в 24% регистрируемых случаев, а в каждом третьем случае – это результат проведения инструментальных исследований в поздний послеродовой период [5]. В российских публикациях приводится несколько другая информация: внутриматочные синехии регистрируются даже после естественных родов (23,4%), а также у пациенток с диагностированной неразвивающейся беременностью. На долю маточного фактора у женщин с нарушением фертильной функции приходится от 24 до 62% случаев [3]. Синдром Ашермана диагностируется приблизительно у каждой третьей пациентки и представляет собой наиболее распространённую причину маточного бесплодия. Стоит отметить, что внутриматочная патология редко является единственной причиной женского бесплодия, а если говорить точнее, то не превышает 15%, в то время как сочетание различных факторов увеличивают данный показатель до 50% [6].

Синдром Ашермана принято считать мультифакториальным заболеванием. Главным фактором риска развития внутриматочных синехий является травма эндометрия (ятрогенный фактор), а критерием степени тяжести процесса – наличие сопутствующего хронического эндометрита, который выявляется при тяжёлой степени у 34,9% женщин [7, 8]. Травма эндометриальной ткани возникает в результате оперативного вмешательства – выскабливания матки в послеродовом периоде, аномальных маточных кровотечений, полипов или гиперплазии эндометрия, а также присоединения вторичной инфекции и развития эндометрита [3, 5–7]. Внутриматочные спайки могут развиваться из-за поражения базального слоя эндометрия, вызванного выскабливанием матки в связи с неразвивающейся беременностью ранних сроков. Синдром также может возникнуть после гистерорезектоскопии, эмболизации маточных артерий или туберкулеза матки. M. Siferih et al. (2024) в Эфиопии провели исследование на базе больницы Святого Павла, включающее 177 пациенток с внутриматочными синехиями. В 77% случаев был диагностирован тяжелый синдром Ашермана, в 23% – генитальный туберкулез. В каждом десятом случае внутриматочные спайки были результатом инструментального вмешательства после прервавшейся беременности, причем у трех пациенток имела место перфорация матки [9].

Этиопатогенез синдрома Ашермана довольно сложен, но практическая медицина выделяет три основные причины развития внутриматочных синехий – травматическое повреждение эндометрия, гипоестрогения и инфекционный процесс [3, 4, 6]. Травматизация базального слоя эндометрия – ведущая причина развития спаечной болезни. Ряд авторов полагает, что рост числа пациенток с таким неутешительным диагнозом возрастает в связи с ростом числа акушерских операций и их осложнений. «Популяризация» операции кесарево сечение, а также увеличение числа осложнений, предполагающих проведение ручного обследования полости матки и рост числа пациенток с развитием гнойно-септических инфекций – все это предрасполагающие факторы в развитии синдрома Ашермана [10–12]. По мнению Т.А. Макаренко и Д.Е. Никифоровой, выскабливание полости матки, проводимое до 4-й недели после родов или аборта, приводит к травматизации базального слоя и развитию синдрома Ашермана. Стоит отметить, что на развитие этого процесса влияет также количество оперативных вмешательств [13].

По утверждению некоторых авторов, в патогенезе внутриматочных синехий травматизация эндометрия влечет за собой активацию иммунных реакций и высвобождение цитокинов, что приводит к развитию воспалительного процесса, результатом которого будет изменение анатомической целостности матки и нарушение ее функций [2, 7, 8]. Патофизиологические изменения в полости матки при синдроме Ашермана представлены на рисунке 1 [1]. В эндометрии женщин с внутриматочными синехиями наблюдается значимое изменение уровня экспрессии генов S100A8, VNN2, RGS2, ERAP2, AQP9, MNDA, FSGR3B, вовлеченных в процессы фиброза, апоптоза, иммунного ответа и воспаления [14].

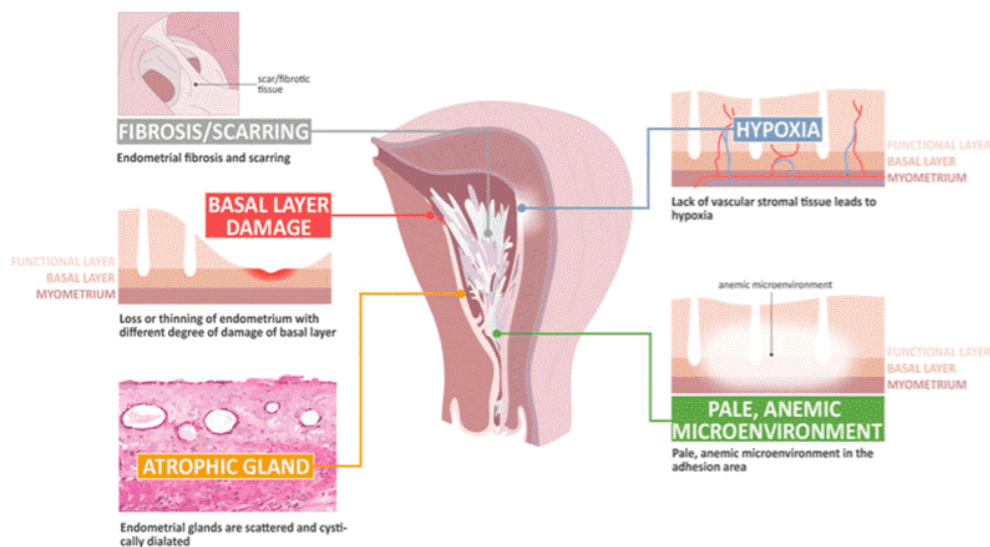


Рис. 1. Патофизиологические изменения в эндометрии при внутриматочных синехиях (по W.L. Lee et al., 2021)

Результаты диссертационного исследования П.М. Хириевой показали, что изменения рецептивности, проявляющиеся повышением экспрессии ER и снижением экспрессии PgR как в эндометрии, так и в самих синехиях, выявляются при всех степенях тяжести внутриматочных сращений. Выраженность этих изменений усиливается по мере увеличения степени тяжести процесса. При I и II степенях эпителий внутриматочных синехий функционирует как эпителий эндометрия (явление «мимикрии»), выполняя тем самым компенсаторную функцию. Менее выраженное изменение рецептивности при III степени тяжести обусловлено декомпенсацией репаративных процессов на фоне замещения значительной части эндометрия грубой соединительной тканью, что объясняет меньшую эффективность проводимого лечения и более высокую частоту рецидивов [7].

Клиника, классификация, диагностика. Первый случай внутриматочных синехий был опубликован в 1894 году Генрихом Фритцем у женщины, страдающей аменореей, обусловленной выскабливанием матки в послеродовом периоде. Спустя 54 года данный синдром был описан израильским гинекологом Джозефом Ашерманом, в честь которого он и назван [7, 14]. Джозеф Ашерман описывал это заболевание как проявление травматической аменореи [15], но, согласно современным данным, аменорея не является главным показателем в диагностике синдрома [5, 6, 10]. Эта нозология стала получать признание благодаря более широкому использованию гистероскопии для обследования женщин с низким уровнем фертильности [9]. Учеными было принято использовать новый термин в качестве альтернативного варианта – «внутриматочные спайки» [6].

Клинические проявления синдрома Ашермана тесно связаны с глубиной фиброза, расположением спаек и делятся на 3 типа. Тип 1 – аменорея развивается вследствие спаек или стеноза цервикального канала. В таких случаях выше спаяк выявляется нормальная полость матки, что дает благоприятный прогноз. К наиболее распространенной форме относится тип 2, когда спайки выявляются в полости матки. Она имеет три степени тяжести: центральные внутриматочные синехии без сужения полости, частичная облитерация с уменьшением и полная облитерация полости матки. Прогноз после лечения напрямую зависит от степени поражения. У пациенток с центральными внутриматочными синехиями, сохраненными нормальным эндометрием и полостью матки прогноз лечения довольно благоприятный. У больных с частичной или полной атрезией полости матки прогноз лечения неудовлетворительный. К типу 3 относится ситуация, когда спайки могут выявляться как в канале шейки, так и в полости тела матки [3].

В медицинской практике существуют разные классификации, основываясь на клинических проявлениях и эндоскопических данных. S. Ballas в 1978 году был первым, кто пытался классифицировать синдром Ашермана, базируясь на данных гистеросальпингографии [6]. В том же году С. March и

соавторы ввели первую гистероскопическую классификацию, которая имеет актуальность в наше время в связи с простотой ее использования, но при этом является недостаточно информативной, так как не дает полной информации о патологическом процессе [7]. Со временем был разработан еще ряд классификаций, основанных на распространенности спаек и визуализации устья маточных труб, но ни одна из не учитывала клинические проявления [6]. За основу клинических симптомов принято брать нарушения менструального цикла, infertility, репродуктивный анамнез. Отечественные ученые М.Р. Оразов и В.Е. Радзинский (2020) разработали и внедрили собственную гистероскопическую классификацию, которая предполагает три степени поражения эндометрия: легкая, умеренная и тяжелая. Основными ее критериями являются объем занимаемой площади полости матки, степень визуализации устьев маточных труб, выраженность атрофии и объемы поражения [16]. Гистологическая картина внутриматочных синехий следующая: стромальный слой эндометрия заменяется фиброзной тканью. В стромальном слое могут определяться кальцификаты, а железы становятся редкими, малоактивными или кистозно расширенными.

Диагностика синдрома Ашермана, в первую очередь, основана на оценке жалоб и тщательно собранного анамнеза пациентки. Анамнез пациентки может натолкнуть на мысль о его развитии, а физикальное обследование в такой ситуации в ряде случаев малоинформативно. К основным жалобам принято относить альгодисменорею, гипоменорею, олигоменорею, развитие вторичной аменореи, привычный выкидыш на ранних сроках гестации, формирование гематометры, бесплодие [3, 5, 12]. Беременность у женщин с синдромом Ашермана может осложняться ранними репродуктивными потерями, преждевременными родами, предлежанием плаценты и её вращением, возможны и другие осложнения [17–19]. T. Vancaillie et al. (2020) было проведено клиническое исследование у 423 пациенток, имевших внутриматочные синехии [11]. В процессе аудита аменорея была зарегистрирована в 38,5% случаев, в 53,2% ее не наблюдалось, а в 8,3% информация отсутствовала. Гематометра была задокументирована у 19 женщин (4,5%). Беременность в последующем наступила у 87,4%, причем у пациенток со II стадией заболевания были достигнуты наилучшие показатели – 94,5% ($p = 0,02$). По мнению R.A. Bender et al. (2020), в реализации репродуктивных планов играет роль тип и локализация синехий. Так, у пациенток с наступившей беременностью отмечаются истмические спайки пленочного типа, а у женщин с бесплодием – фундальные спайки плотного типа [20].

Одним из рутинных диагностических методов является гистеросальпингография (ГСГ), но она не всегда эффективна в отношении внутриматочных синехий. Выявляемость синдрома Ашермана при ГСГ достигает 1,5% [14]. Рентгенологическая картина при нем крайне вариабельна, так как синехии в полости матки имеют разную степень распространённости. Они вызывают дефекты наполнения, имеющие неправильную форму и различные размеры. При выраженности спаечного процесса могут определяться «камеры», соединённые между собой протоками, имеющие разную длину и толщину. Возможность оценить всю полость матки при помощи контрастного вещества является незаменимым преимуществом перед гистероскопией, так как при наличии спаечного процесса в нижнем сегменте, оценка остальных частей матки не представляется возможным [6, 21, 22]. По мнению Z. Khan (2023), соногистерограмма с введением в матку физиологического раствора является наиболее чувствительным диагностическим инструментом [22], которая достигает 75%, но имеет низкую прогностическую ценность (50%), поэтому стандартом диагностики все же стоит признать гистероскопию. Некоторые ученые полагают, что, несмотря на такое преимущество, как визуализация всей полости матки и маточных труб, ГСГ в большей степени способна выдать ложноположительный результат в связи с отсутствием возможности оценить морфологическую составляющую, а также степень и распространённость процесса [21, 23]. Ряд авторов считает, что внутриматочные синехии могут быть диагностированы на основании данных ГСГ со специфичностью от 25,6 до 98,1% и чувствительностью в диапазоне 21,6 – 98,0% [3, 6]. В качестве других критериев предпочтения данного метода отмечают следующие: не требует высокой оснащенности отделения и анестезии, экономически выгоден, может проводиться в амбулаторных условиях.

Стоит поговорить о том, что же все-таки является «золотым стандартом» в диагностике синдрома Ашермана? В современной практике основной упор делается на диагностическую гистероскопию

[3, 22, 24, 25]. Детализация гистероскопических «находок» позволяет констатировать, что после кесарева сечения частота данной патологии составляет 2–2,8%, самопроизвольного выкидыша – 5–39,0%, рассечения внутриматочной перегородки – 6,0%, эмболизации маточных артерий – 14,0%, компрессионного шва на матке – 18,5%, после родов – 37,5%, резектоскопии, миомэктомии – 31,3–45,5%, неполного аборта – 33,3%, абляции эндометрия – 36,4%, выскабливания полости матки – 21,5–40,0% [4]. Эндоскопическая картина представлена наличием бессосудистых тяжей ткани, имеющих разную длину и толщину, соединяющих стенки матки, также можно выявить облитерацию или деформацию полости матки. Проведение офисной гистероскопии рекомендовано пациенткам, страдающим бесплодием, а предоперационные, интраоперационные и послеоперационные терапевтические мероприятия, по мнению F. Di Guardo et al. (2020), оправданы сложностью синдрома Ашермана [25].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает одну из главных ниш в диагностике различной патологии эндометрия, так как оно является наиболее простым, самым распространенным и доступным методом визуализации и входит в первую линию процедур. На современном этапе оно рекомендовано не только в России, но и во всем мире, в том числе Американской и Канадской коллегией акушеров-гинекологов. Исходя из данных литературных источников, точность диагностики патологии эндометрия по результатам УЗИ варьирует от 24,8 до 94,4%. Ультразвуковое исследование имеет важное диагностическое значение, когда при облитерации нижних отделов матки невозможно проведение ГСГ. Но чувствительность данного метода невысока – 52% [7]. При помощи ультразвукового метода исследования синехии определяются как эхоплотные тяжи в полости матки или одиночные эхо-негативные ячеистые структуры с участками сохраненного функционального слоя эндометрия [3, 10]. Проведение УЗИ наиболее эффективно в период лютеиновой фазы менструального цикла, ввиду высокой степени зрелости функционального эндометрия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет вспомогательную роль в диагностике полной облитерации полости матки, когда гистероскопическая визуализация не представляется возможной. Основным преимуществом МРТ являются визуализация в полости матки проксимальных спаек и оценка состояния эндометрия, что необходимо для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больной [3].

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что для первоначальной диагностики синдрома Ашермана из дополнительных методов полезна менее инвазивная контрастная соногистерография или гистеросальпингография. Окончательный диагноз ставится на основании гистероскопии. Магнитно-резонансная томография требуется в случаях с полностью облитерированной полостью матки.

Лечение и профилактика. Внутриматочные синехии являются многокомпонентной проблемой, требующей особого подхода. Существуют различные методики терапии синдрома Ашермана [21, 23, 26, 27]. Это и использование выжидательной тактики, и хирургическое вмешательство. «Золотым стандартом» по праву можно считать гистероскопический адгезиолизис, при применении которого происходит рассечение внутриматочных спаек. В некоторых литературных данных описывается восстановление менструальной функции в 75–100% случаев, а фертильность зависит от таких факторов как возраст, первичное или вторичное бесплодие. Несмотря на успех хирургического лечения, риск рецидивов остается высоким. Средняя частота возникновения рецидива после оперативного лечения внутриматочных синехий достигает 28% [14, 21, 23, 27]. Для оценки способности предотвращать рецидив внутриматочных синехий амниотической оболочки (амнионотерапия), введенной в матку после гистероскопического адгезиолиза у 300 женщин, F. Zheng et al. показали, что эта манипуляция привела только к увеличению объема менструальной крови, но не повлияла на частоту рецидивов и наступление беременности [28]. В плане снижения риска рецидива синехий играет роль и способ опорожнения полости матки. Так, в работе китайских ученых J. P. W. Chung et al. (2024) 330 пациенткам, разделенным на две группы, после выкидыша была выполнена ручная вакуумная аспирация полости матки (USG-MVA) или электровакуумная аспирация (EVA), а затем через 6–20 недель произведена оценка клинической ситуации. В обеих группах менструальная функция возобновилась идентично, но рецидив синехий реже происходил в группе USG-MVA – 19% против 32% ($p < 0,02$). Авторы сделали вывод, что ручная вакуумная аспирация полости матки под контролем УЗИ является эффективной и

безопасной альтернативой хирургическому лечению и ассоциирована с меньшей частотой рецидива [29]. Интерес M.F. Hanstede et al. (2023) был направлен на изучение роли эстрогенов как возможного способа профилактики рецидива спаек после адгезиолизиса на примере 114 пациенток, разделенных на подгруппы, в зависимости от приема эстрогена или без такового. Частота рецидива синехий через год наблюдения была идентичной: 66% и 52,7%, а через три года в группе женщин, получавших эстрогены, беременность наступила у 89%, что было идентично группе женщин без гормонального лечения (82%) [30] (рисунок 2). Неэффективность и возможные риски больших доз эстрогенов, по мнению авторов, увеличивающие тромбообразование и развитие злокачественных новообразований, как недостаток данного метода, ставят под сомнение необходимость его назначения [27].

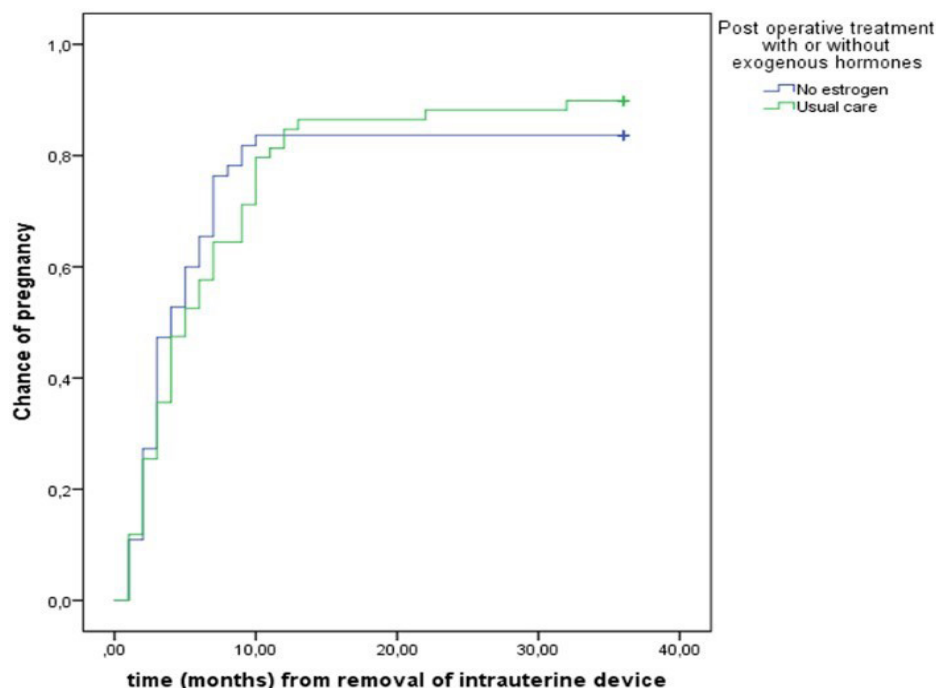


Рис. 2. Кумулятивный риск рецидива и беременности для пациенток с внутриматочными синехиями, принимающих эстрогены и без таковых (по M. F. Hanstede et al., 2023)

Напротив, Е.Ю. Глухов и соавт. (2021) в лечении больных с данным синдромом применяли наряду с гистероскопическим адгезиолизисом циклическую гормонотерапию (эстрадиол/дидрогестерон), орошение полости матки кавитированными растворами водного хлоргексидина или иммунофана, интравагинальную пелоидотерапию гязями Мертвого моря в сочетании с магнитотерапией. После проведения 1-2 курсов отсутствие синехий отмечено в 79,3%, рецидив – в 20,7%. Беременность наступила у каждой второй женщины [31]. Т.А. Джигладзе и соавт. (2021) в своей работе провели комплексное лечение 1218 пациенток, которое включало механическое разрушение синехий, лазерную деструкцию без или под УЗИ / лапароскопическим контролем. При использовании лазерной хирургии, послеоперационной терапии и реабилитации у пациенток с маточной формой бесплодия менструальный цикл восстановился у 98%, наступление беременности произошло в 57%. Интраоперационный УЗ-контроль позволил избежать осложнений, беременность у пациенток с синдромом Ашермана наступила в 24%, а повторное вмешательство понадобилось в 18% случаев [21]. Е. Dreisler et al. (2019) для профилактики рецидивов синехий предлагают иной метод – баллонные катетеры и внутриматочную контрацепцию [32]. С.А. Мартынов и соавт. (2021) настаивают на необходимости комплексного лечения – адгезиолизис и использование аутоплазмы, обогащенной эритроцитами, которое они апробировали на 40 женщинах, имеющих внутриматочные синехии с различной степенью тяжести. В результате лечения было отмечено снижение проявления всех клинических симптомов. По утверждению авторов, данный метод терапии имеет свои перспективы: отсутствие иммунных реакций организма, хорошая переносимость как внутриматочного, так и парентерального введения, а в экономическом плане –

низкая себестоимость [33].

Таким образом, можно свидетельствовать, что хирургический метод является незаменимым в лечении данной нозологии, вне зависимости от развития технологий. Необходимость использования методов ВРТ возрастает с 34,5% при I степени внутриматочных сращений до 72,7% при III степени [6, 7].

В ряде литературных источников описываются преимущества дальнейшего развития технологий в области химии и хирургии [33–36]. Одним из перспективных методов лечения синдрома Ашермана является использование стволовых клеток и экзосом. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) характеризуются некоторыми характеристиками, такими как неиммуногенные, ангиогенные, антифибротические, антиапоптотические и противовоспалительные свойства. Экзосомы являются активными паракринными компонентами с большим потенциалом для восстановления поврежденных тканей и включают множество паракринных факторов, ответственных за регенерацию и ангиогенез [34, 35].

Г.Т. Сухих и соавт. (2018) проведен анализ различных аспектов клеточной терапии, начиная от типа стволовых клеток и источников их получения, до предполагаемых механизмов терапевтического действия. Рассмотрены результаты экспериментальных исследований и клинических испытаний, демонстрирующих положительный эффект в восстановлении функциональной активности и регенеративных свойств эндометрия [36]. G.S. Saribas et al. (2020) в своей работе использовали 10 новорожденных крыс линии Wistar. У лабораторных животных экспрессия матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) была усилена, а TIMP-2 снижена в результате терапии МСК и экзосомами. Авторы показали, что в результате лечения как МСК, так и экзосомами в матке усиливается пролиферация и васкуляризация, и уменьшается фиброз, причем лечение экзосомами восстанавливает повреждение тканей при синдроме Ашермана за более короткое время, чем изолированная терапия МСК [37].

С каждым годом ученые получают все более уникальные виды препаратов и открывают новые методы терапии синдрома Ашермана, но говорить, что уже есть единый стандарт лечения пока рано. Хронический эндометрит, аденомиоз и неэффективная предшествующая терапия низкими дозами эстрогенов являются факторами риска рецидива внутриматочных синехий, поэтому после проведения адгезиолизиса целесообразно применение гелей, которые препятствуют образованию новых спаек [39, 40].

Применение противоспаечных гелей на основе гиалуроновой кислоты в практической медицине набирает популярность в последние годы [4, 37]. Их представителем является «Антиадгезин», основу которого составляют соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлоза, которая обеспечивает длительный эффект за счет своих химических свойств. Механизм действия препаратов на основе данной кислоты реализуется еще на первых стадиях образования синехий. Имея особую молекулярную структуру, происходит образование барьера на пораженном эндометрии, что, в свою очередь, приводит к подавлению процессов воспаления и запуску реакций по восстановлению тканей. Преимущество этого геля также состоит в том, что препарат, созданный на основе гиалуроновой кислоты, имеет очень хорошую гистосовместимость, что делает его безопасным для большего числа пациентов. Послеоперационный период у данных пациентов протекает без осложнений и с отсутствием аллергических реакций на гель «Антиадгезин», что говорит об эффективности использования данного препарата [4, 39]. Причем эффект будет зависеть от степени тяжести: при легкой степени уровень фертильности достигает 93%, при средней — 78%, при тяжелой степени тяжести шанс наступления беременности – 57% [7].

Т.А. Макаренко и соавт. (2018) также в своих исследованиях использовали «Антиадгезин» [13]. Всем женщинам после проведения адгезиолизиса через 3 месяца была проведена офисная гистероскопия, в результате которой выявлен рецидив только у каждой десятой пациентки. Такие показатели можно назвать воодушевляющими, так как это только промежуточный этап, но уже можно говорить о перспективе использования данного метода. Информацию о применении противоспаечных барьеров мы можем найти и в европейской литературе. Так, А. В. Hooker et al. (2021) изучали влияние гелей, содержащих гиалуроновую кислоту, на регенерацию эндометрия. В их исследовании приняли участие 152 пациентки исследуемой и контрольной групп. Большая часть пациенток имела в анамнезе

диагностическое выскабливание. После применения гиалуронсодержащего геля отмечается тенденция к снижению числа рецидивов внутриматочных синехий до 13%, но гель не предотвращает их повторное образование (в контрольной группе – 30%) [5].

Противоспаечный гель при исследовании 564 женщин Н. Liu et al. (2018) предотвращал рецидив синехий только при низкой и средней степени тяжести синдрома Ашермана [39]. Результаты диссертационного исследования П.М. Хириевой (2018) показали, что тяжёлая степень внутриматочных синехий характеризуется наибольшей частотой рецидивов. Это требует комплексного лечения, включающего хирургический адгезиолизис с преимущественным использованием механической энергии, циклическую гормональную терапию высокими дозами эстрогенов, раннюю послеоперационную магнитолазеротерапию [7]. Р.А. Полтавцевой и соавт. (2022) разработан биоматериал на основе термочувствительного биополимера поли-1 1-изопропилакриламида, конъюгированного с биологическими добавками для терапии вторичного бесплодия. В его состав входят белки тромбоцитарного лизата плазмы крови и экстракт внеклеточного матрикса, выделенный из ткани эндометрия. Биоткань *in vivo* продемонстрировала противоспаечную активность, что позволило как частично восстановить эндометрий, так и обеспечить имплантацию яйцеклеток в эксперименте [38]. Возможные варианты для профилактики внутриматочных синехий представлены на рисунке 3.

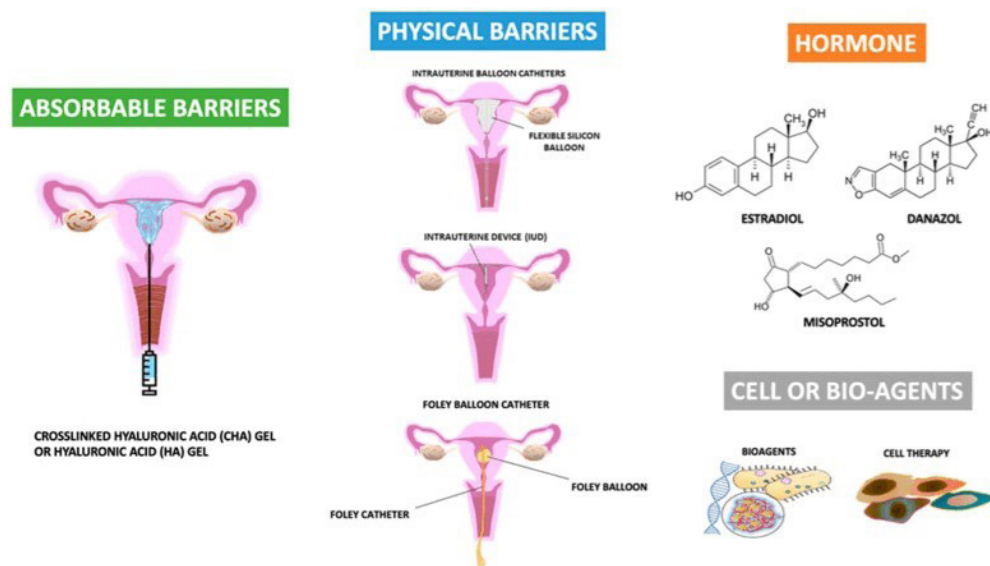


Рис. 3. Средства для профилактики внутриматочных синехий (по W.L. Lee et al., 2021)

Исходя из вышеизложенного, можно говорить, что внутриматочное введение препаратов, созданных на основе гиалуроновой кислоты, не только снижает выраженность спаечного процесса и предотвращает рецидивы, но и способствует сохранению и восстановлению фертильной функции.

Заключение. Интенсивное развитие медицинской науки, а также появление новых методов диагностики и лечения не всегда способствуют минимизации рисков формирования внутриматочных синехий. Несмотря на то, что разрабатываются новые подходы к профилактике данного заболевания, проблема восстановления нарушений репродуктивной функции до конца не решена и всегда будет актуальной. Синдром Ашермана – загадочное, многогранное заболевание, которое требует комплексного подхода и включает в себя подбор не только наиболее щадящих хирургических манипуляций и введение противоспаечных барьеров, но и дифференцированной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. исследование не имело финансовой поддержки

Вклад авторов.

Ремнева О.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, написание текста).

Бельницкая О.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).
 Игитова М.Б. – 10% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).
 Фадеева Н.И. – 10% (анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).
 Гаранин С.А. – 30% (сбор данных, написание текста статьи).

Материалы данной статьи соответствуют научной специальности:

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Список литературы:

1. Lee W.L., Liu C.H., Cheng M., et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 13. 22 (10). 5175. doi:10.3390/ijms22105175.
2. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России.* 2022. 13 (2). 86-90. doi:10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90.
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Союнов М.А. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023. 4 (9). 36–40. doi:10.47407/kr2023.4.9.00306.
4. Арутюнова Е.Э., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Жорова В.Е. Патогенетическое обоснование и опыт использования противоспаечного геля у пациенток с внутриматочными синехиями после хирургической гистероскопии. *Медицинский совет.* 2018. 3. 160-164. doi:10.21518/2079-701X-2018-13-160-164.
5. Hooker A.B., de Leeuw R.A., Twisk J.W.R. Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021. 36 (1). 70–81. doi: 10.1093/humrep/deaa289.
6. Беспалова А. Г., Попов А. А., Федоров А. А., Тюрина С. С., Коваль А. А. Внутриматочные синехии в репродуктивном возрасте: комплексный подход к решению проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021. 21 (2). 62–67. doi: 10.17116/rosakush20212102162.
7. Хириева П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями [диссертация канд. мед. наук]. М.: Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. 2018.
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Безуглова Т.В., Лагутина Е.В. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2022. 24 (2). 144–149. doi:10.26442/20795696.2022.2.201411.
9. Siferih M., Gebre T., Hunduma F., et al. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting. *BMC Womens Health.* 2024. 7. 24 (1). 99. doi: 10.1186/s12905-024-02944-0.
10. Щукина Н.А., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Кашук М.Г. Внутриматочные синехии после миомэктомии. Диагностика, лечение, профилактика (обзор литературы). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021. 21 (2). 26–32. doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-65-73.
11. Vancaillie T., Chan K., Liu J., Deans R., Howard E. Asherman syndrome: Audit of a single-operator cohort of 423 cases. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2020. 60. 4. 574 –578. doi: 10.1111/ajo.13182.
12. Щукина Н.А., Щербатых М.Г., Бабунашвили Е.Л., и др. Внутриматочные синехии после миомэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2023. 6. 134–140. doi: 10.18565/aig.2023.124.
13. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О. Внутриматочные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов. *Медицинский совет.* 2018. 7. 146–151. doi:10.21518/2079-701X-2018-7-146-151.
14. Хириева П.М., Кузнецова М.В., Быстрицкий А.А., и др. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология.* 2018. 2. 56–64. doi: 10.18565/aig.2018.2.56-64.
15. Fritsch H. Ein fall von volligen Schwund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentrabi. Gynaekol.*

1894. 18. 1337-1339.
16. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., и др. Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай. Гинекология. 2021. 23 (5). 435–440. doi: 10.26442/20795696.2021.5.201196.
17. Ayasa L.A., Abdallah J.O., Saifi M., Wafi A. A Case Report of Asherman's Syndrome With Abnormal Placenta Implantation (Intrauterine Adhesion). Cureus. 2023. 2. 15(6). 9878. doi: 10.7759/cureus.39878.
18. Гузий Е.А. Невынашивание беременности, причинами которой явились истмико-цервикальная недостаточность и синдром Ашермана. Здоровье и образование в XXI веке. 2018. 20 (8). 1–24. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-8-21-24.
19. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Тускаев К.С., Юдина Т.А. Профилактика рецидивов патологии эндометрия. Медицинский совет. 2019. 7. 21-26. doi:10.21518/2079-701X-2019-7-21-26.
20. Bender R.A., Özcan C., Akar B. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2022. 23. 19 (3). 195–200. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.69705.
21. Джибладзе Т.А., Свидинская Е.А., Борцвадзе Ш.Н., и др. Внутриматочные синехии и синдром Ашермана: комплексный подход к диагностике и лечению. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. 20 (5). 43–50. doi: 10.20953/1726-1678-2021-5-43-50.
22. Khan Z. Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome. Obstet. Gynecol. 2023. 1. 142 (3). 543–554. doi: 10.1097/AOG.0000000000005309.
23. Максимова Т.А., Черкасова А.Л., Джибладзе Т.А., и др. Мини-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. 17. 27–32. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-27-32.
24. Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? Diagnostics (Basel). 2020. 17. 10 (9). 706. doi: 10.3390/diagnostics10090706.
25. Di Guardo F., Della Corte L., Vilos G., et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy. Reprod. Biomed. Online. 2020. 41. 1. 55–61. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.021.
26. Борцвадзе Ш.Н., Свидинская Е.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д. Ультразвуковой мониторинг гистероскопической лазерной деструкции внутриматочных синехий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. 21 (1). 69–73. doi: 10.1716/rosakush20212101169.
27. Мудуева С.Р., Захарова П.В., Курелов М.А., Каитова З.С. Методы лечения синдрома Ашермана для восстановления репродуктивной функции. Medical & Pharmacy. J. «Pulse». 2022. 24. 5. 68–72. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-68-73.
28. Zheng F., Zhu B., Liu Y., Wang R., Cui Y. Meta-analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018. 143. 2. 145-149. doi: 10.1002/ijgo.12635.
29. Chung J.P.W., Law T.S.M., Ng K., Ip P.N.P., Li T.C. Intrauterine adhesion in ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA) versus electric vacuum aspiration (EVA): a randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2024. 14. 24 (1). 135. doi: 10.1186/s12884-024-06328-y.
30. Hanstede M.F., van Stralen K.J., Molkenboer J.F.M., Weersema S. Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcomes: A randomized trial. Reprod. Med. Biol. 2023. 29, 22 (1). 12526. doi:10.1002/rmb2.12526.
31. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И., Глухова В.Е., Березина Д.А. Опыт применения комплексной терапии при лечении больных с синдромом Ашермана. Фарматека. 2021. 6. 64–70.
32. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int. J. Womens Health. 2019. 20. 11. P.191-198. doi: 10.2147/IJWH.S165474.
33. Мартынов С.А., Адамян Л.В., Аракелян А.С., Федорова Т.А., Быстрых О.А. Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями. Гинекология. 2021. 23 (3). 250–254. doi:10.26442/20795696.2021.3.200878.
34. Liu F., Hu S., Wang S., Cheng K. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration. Regen.

Biomater. 2019. 6. 3. 141–148. doi: 10.1093/rb/rbz021.

35. Киракосян Е.В., Люндуп А.В., Александров Л.С. и др. Перспективы применения клеточных технологий в лечении женского бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. 19 (4). 146–158. doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-146-158.
36. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана. Акушерство и гинекология. 2018. 5. 20–28. doi:10.18565/aig.2018.5.20-28.
37. Saribas G.S., Ozogul C., Tiryaki M., Pinarli F.A., Kilic S.H. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome. Acta Histochem. 2020. 122. 1. 151465. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151465.
38. Полтавцева Р.А., Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Свирцевская Е.В. Разработка биоткани на основе термочувствительного биогеля для терапии синдрома Ашермана. Материалы V нац. конгресса регенеративной медицины. Гены & Клетки. 2022. 17(3). 182.
39. Liu H., Xu Y., Yi N. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesion: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Gynecol. Obstet. Invest. 2018. Vol.83. 3. P. 227–233. doi: 10.1159/000486674.
40. Швецова А. М., Ершов К. И., Королев М. А., Мадонов П.Г. Результаты экспериментов по разработке высокоочищенной гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминазы в качестве фармацевтической субстанции для лекарственного препарата. Бюллетень медицинской науки. 2023. 32. 4. 68–80. doi: 10.31684/25418475-2023-4-68.

References:

1. Lee W.L., Liu C.H., Cheng M., et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. Int. J. Mol. Sci. 2021. 13. 22 (10). 5175.
2. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. Risk factors for the implementation of intrauterine adhesions in women of reproductive age. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2022. 13 (2). 86-90. in Russian.
3. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya., Soyunov M.A. Intrauterine synechiae: an old problem, a new look. Klinicheskij razbor v obshej medicine. 2023. 4 (9). 36-40. doi:10.47407/kr2023.4.9.00306. in Russian.
4. Arutyunova E.E., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., et al. Pathogenetic justification and experience of using anti-adhesive gel in patients with intrauterine synechiae after surgical hysteroscopy. Meditsinskiy sovet. 2018.13. 160–64. in Russian.
5. Hooker A.B., de Leeuw R.A., Twisk J.W.R. Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2021. 36 (1). 70–81.
6. Bepalova A. G., Popov A.A., Fedorov A.A., Tyurina S.S., Koval A.A. Intrauterine adhesion at reproductive age: an intergrated approach to solving the problem. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2021.21 (2). 62–7. in Russian.
7. Hirieva P.M. Optimization of management tactics for women of reproductive age with intrauterine synechiae [dissertation]. Moscow. National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. 2018. in Russian.
8. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya., et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? Ginekologiya. 24 (2). 144–49. in Russian.
9. Siferih M., Gebre T., Hunduma F., et al. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting. BMC Womens Health. 2024. 7. 24 (1). 99.
10. Shchukina N.A., Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Kashchuk M.G. Intrauterine synechiae after myomectomy. Diagnosis, treatment, prevention. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2021. 21 (2). 26–32. in Russian.
11. Vancailie T., Chan K., Liu J., Deans R., Howard E. Asherman syndrome: Audit of a single-operator cohort of 423 cases. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2020. 60. 4. 574 –78.

12. Schukina N.A., Scherbatykh M.G., Babunashvili E.L., et al. Intrauterine synechiae after myomectomy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023. 6. 134–40. in Russian.
13. Makarenko T.A., Nikiforova D.E., Ul'yanova I.O. Intrauterine synechiae: features of surgical treatment and prevention of relapses. *Meditinskiy sovet*. 2018. 7. 146–51. in Russian.
14. Khirieva P.M., Kuznetsova M.V., Bystritsky A.A., et al. Investigation of the gene mRNA level in the endometrial tissue of reproductive-aged women with intrauterine synechiae. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018. 2. 56–64. in Russian.
15. Fritsch H. Ein fall von volligen Schwund der Gebarmutterhohle nach Auskratzung. *Zentrabi. Gynaekol*. 1894. 18. 1337–1339.
16. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Mikhaleva L.M., et al. The effectiveness of the treatment of intrauterine synechiae in women of reproductive age. A clinical case. *Ginekologiya*. 2021. 23 (5): 435–40. in Russian.
17. Ayasa L.A., Abdallah J.O., Saifi M., Wafi A. A Case Report of Asherman's Syndrome With Abnormal Placenta Implantation (Intrauterine Adhesion). *Cureus*. 2023. 2. 15 (6). 9878.
18. Guziy E.A. Miscarriage of pregnancy, the causes of which were isthmio-cervical insufficiency and Asherman syndrome. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018. 20 (8). 21–4. in Russian.
19. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Tyskayev K.S., Yudina T.A. Prevention of recurrent endometrial pathology. *Meditinskiy sovet*. 2019. 7. 21–6. in Russian.
20. Bender R.A., Özcan C., Akar B. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. *Turk. J. Obstet. Gynecol*. 2022. 23. 19 (3). 195–200.
21. Dzhibladze T.A., Svidinskaya E.A., Bortsvadze Sh.N., et al. Intrauterine synechiae and Asherman syndrome: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021. 20 (5). 43–50. in Russian.
22. Khan Z. Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome. *Obstet. Gynecol*. 2023. 1. 142 (3). 543–54.
23. Maksimova T.A., Cherkasova A.L., Dzhibladze T.A., et al. Minimally invasive interventions in the diagnosis and treatment of intrauterine pathology in women with infertility. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018. 17. 27–32. in Russian.
24. Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? *Diagnostics (Basel)*. 2020. 17. 10 (9). 706.
25. Di Guardo F., Della Corte L., Vilos G., et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy. *Reprod. Biomed. Online*. 2020. 41 (1). 55–61.
26. Bortsvadze Sh. N., Svidinskaya E.A., Dzhibladze T.A., Zuev V. M., Khokhlova I. D. Ultrasound monitoring of hysteroscopic laser ablation in case of uterine adhesions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2021. 21 (1). 69–73. in Russian.
27. Mudueva S.R., Zakharova P.V., Kurelov M.A., Kaitova Z.S. Methods of treatment of Asherman syndrome to restore reproductive function. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2022. 24 (5). 68–72. in Russian.
28. Zheng F., Zhu B., Liu Y., Wang R., Cui Y. Meta-analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018. 143 (2). 145–9.
29. Chung J.P.W., Law T.S.M., Ng K., Ip P.N.P., Li T.C. Intrauterine adhesion in ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA) versus electric vacuum aspiration (EVA): a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024. 24 (1). 135.
30. Hanstede M.F., van Stralen K.J., Molkenboer J.F.M., Weersema S. Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcomes: A randomized trial. *Reprod. Med. Biol*. 2023. 29. 22 (1). 12526.
31. Glukhov E.Yu., Dikke G.B., Neff E.I., Glukhova V.E., Berezina D.A. The experience of using complex therapy in the treatment of patients with Asherman syndrome. *Farmateka*. 2021. 6. 64–70. in Russian.

32. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int. J. Womens Health*. 2019. 20 (11). 191–8.
33. Martynov S.A., Adamyan L.V., Arakelyan A.S., Fedorova T.A., Bystry O.A. The possibilities of using platelet-enriched autoplasm in the complex treatment of patients with intrauterine synechiae. *Ginekologiya*. 2021. 23 (3). 250–4. in Russian.
34. Liu F., Hu S., Wang S., Cheng K. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration. *Regen. Biomater*. 6 (3). 141–8.
35. Kirakosyan E.V., Lyundup A.V., Aleksandrov L.S., et al. Prospects for the use of cellular technologies in the treatment of female infertility. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020. 19 (4). 146–58. in Russian.
36. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Modern possibilities of cell therapy of Ascherman syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018. 5. 20–8. in Russian.
37. Saribas G.S., Ozogul C., Tiryaki M., Pinarli F.A., Kilic S.H. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome. *Acta Histochem*. 2020. 122 (1). 51465.
38. Poltavtseva R.A., Pul'ver A.Yu., Pul'ver N.A., Svershchevskaya E.V. Development of biotissue based on thermosensitive biogel for the treatment of Ascherman syndrome. *Materialy V natsional'nogo kongressa regenerativnoy meditsiny. Geny &*. 2022. 17 (3). 182. in Russian.
39. Liu H., Xu Y., Yi N. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesion: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2018. 83 (3). 227–33.
40. Shvetsova A.M., Ershov K. I., Korolev M. A., Madonov P.G. The results of experiments on the development of highly purified hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase as a pharmaceutical substance for a medicinal product. *Byulleten` medicinskoj nauki*. 2023. 32(4). 68–80. in Russian.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2024_2_135

УДК 626.61-002-053.2-056.7-037

¹ Батаева Е.П., ² Калинина Л.Р., ² Помулева Т.В., ² Иванова Н.П., ¹ Сущенко Р.А., ² Пляскина Е.В.НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;² ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. Каждому педиатру-нефрологу неоднократно приходится сталкиваться со случаями рождения детей с ранними дебютами нефротического синдрома, который, как правило, отличается тяжелым течением, стойким прогрессированием симптомов, резистентностью к стандартной иммуносупрессивной терапии, сомнительными и, часто, неблагоприятными прогнозами на жизнь и здоровье, что требует постоянного усовершенствования имеющихся профессиональных знаний, диагностических и терапевтических навыков. В статье представлен обзор научной литературы отечественных и зарубежных авторов, позволяющий изменить представление о заболевании, улучшить исходы, предоставить шансы больному и его семье в условиях современной и своевременной диагностики и правильного выбора стратегии ведения пациентов.

Ключевые слова: врожденный и инфантильный нефротический синдром, дети, молекулярно-генетическое исследование

¹ Bataeva E.P., ² Kalinina L.R., ² Pomuleva T.V., ² Ivanova N.P., ¹ Sushchenko R.A., ² Plyaskina E.V.
HEREDITARY CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN: FEATURES OF THE
COURSE, MODERN PROSPECTS FOR LIFE AND HEALTH¹ Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., , Chita, Russia, 672000;² Regional Children's Clinical Hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, Russia, 672027

Summary. Every pediatrician-nephrologist repeatedly have to deal with cases of the birth of children with early onset of nephrotic syndrome, which is characterized by a severe course, persistent progression of symptoms, resistance to standard immunosuppressive therapy, questionable and, often, unfavorable prognoses for life and health, which requires constant improvement of existing professional knowledge, diagnostic and therapeutic skills. The article presents a review of the scientific literature of domestic and foreign authors, which allows changing the perception of the disease, improving outcomes, giving chances to the patient and his family in conditions of modern and timely diagnosis and the correct choice of patient management strategy.

Key words: congenital and infantile nephrotic syndrome, children, molecular genetic research

С прошлого века вопросы, связанные с диагностикой и терапией нефротического синдрома (НС) у детей, продолжают волновать педиатров, нефрологов и врачей разных специальностей вследствие высокого уровня заболеваемости, вариабельности причинных факторов, исходов, морфологических форм и представляют одно из первых мест среди всех болезней мочевой системы, регулярно пополняя когорту пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). НС, как правило, является тяжелой гломерулопатией, и, вне зависимости от этиологии, гистологического варианта, патогенеза, характеризуется выраженной протеинурией более 50 мг/кг/сут или 2,5 г/сут и более, гипопроteinемией, гипоальбуминемией (менее 25 г/л), гиперлипидемией и массивными динамичными рыхлыми, вплоть до полостных, отеками. В процессе эволюции число симптомов нефротического синдромакомплекса уменьшилось и, согласно современным Европейским клиническим рекомендациям, для постановки диагноза достаточно трех критериев: отеков, протеинурии и гипопроteinемии. В основе врожденного и инфантильного

нефротического синдрома (ВНС и ИНС) также лежит потеря белка с мочой, чаще альбумина, снижение онкотического давления крови с переходом жидкости из кровяного русла в ткани и полости на фоне одной из установленных генетических мутаций, отвечающих за состояние структурных компонентов белков, ответственных за процесс клубочковой фильтрации [1]. С учетом известных проявлений объяснимы возможные жизнеугрожающие состояния ранних форм НС: нефротический криз, нефротический шок, рожеподобная эритема, кининовый криз, тромботические осложнения, острое повреждение почек. Конечно же, существуют отдельная группа инфекционных осложнений вследствие вторичного иммунодефицита, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами, а также последствий медикаментозного лечения: синдром Иценко-Кушинга, стероидный диабет, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта и др. [2].

В литературе обсуждается множество классификаций НС с учетом этиопатогенеза (первичный, вторичный, на фоне инфекций, системных заболеваний соединительной ткани, опухолей, болезней обмена и др.), особенностей клинического течения (полный, неполный НС), сроков манифестации, морфологических вариантов в случае необходимости и возможности проведения биопсии (мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный, фокально-сегментарный, с минимальными изменениями клубочков (НСМИ) и др.), чувствительности к глюкокортикостероидной терапии (гормоно чувствительный (ГЧНС), гормонозависимый (ГЗНС), гормонорезистентный (СРНС)), и другие. Следует отметить, что среди пациентов с первичным СРНС выделяют две наиболее проблемные в плане диагностики и терапевтической тактики группы: врожденный (дебютирует в течение первых 3 месяцев жизни ребенка) и инфантильный (дебютирует в возрасте между 3 и 7 месяцами и 1 годом жизни) типы [3].

Многолетний мировой опыт наблюдений детей с ВНС стабильно подчеркивает резистентность к стандартной терапии препаратами иммуносупрессирующего действия, высокую скорость прогрессирования ХБП и, зачастую, неблагоприятный прогноз в отношении жизни и здоровья ребенка [4, 5].

Активные поиски генетических вариантов, ответственных за развитие НС у новорожденных и грудных детей, положили прочный фундамент знаний об особенностях патогенетических реакций, течения и, соответственно, выбора верной тактики ведения пациентов с данной патологией [6, 7]. Каталог Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) располагает номерами, соответствующими фенотипам и генам, поломки в которых реализуются ранней манифестацией нефротического синдрома у детей [8].

Во второй половине 2022 года в России завершен масштабный научный проект, исследующий спектр генетических причин ННС, в который вошли 250 детей с врожденным и инфантильным НС. Изучаемая когорта больных заняла первое место в регистре пациентов с подоцитопатиями (podonet.org), при этом впервые описана генетическая характеристика детей, проживающих в Российской Федерации, демонстрирующая спектр и частоту нуклеотидных вариантов, вызывающих НС и его фенотипы. Проведена корреляция полученных мутаций, кодирующих белки важнейшей структурной составляющей гломерулярного фильтра – подоцита, с описанными экстраренальными проявлениями. В отличие от остальных форм НС доказано неуправляемое и стремительное угасание фильтрационной функции почек в ситуациях дебюта его в периодах новорожденности и младенчества. Помимо этого, выявлены особенности чувствительности к иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальцинейрина при клинической манифестации заболевания в возрасте старше 1 года, и, что особенно интересно, определены варианты мутаций генов, ответственных за развитие НС в трансплантированной почке у реципиентного пациента [9].

Важно отметить, что врожденный и инфантильный нефротический синдром могут проявляться как изолированно, так и в составе редких генетических синдромов. Так, например, синдром Лоу (Lowe), при котором, наряду с протеинурией нефротического уровня, имеет место обязательное поражение глаз (катаракта, нистагм, микрофтальмия, микрокория, экзофтальмия, глаукома), центральной нервной системы (метаболическая энцефалопатия, аномалия развития белого вещества головного мозга), снижение мышечной массы, симптомы синдрома комплекса Фанкони. Следующим по частоте является синдром Дэниса-Драша (Denys–Drash), наследуемый по аутосомно-доминантному типу,

характеризующийся сочетанием НС с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой. Не менее известным является синдром Нейл-Пателла (Nail-Patella), проявляющийся полным нефротическим синдромом, либо изолированной протеинурией, гематурией в сочетании с артроонихоостеодисплазией с гипо- или аплазией надколенника, дистрофией ногтевых пластин, гиперостозами на гребнях подвздошных костей, аномалиями органа зрения (катаракта, глаукома). Описаны еще не один десяток генетических синдромов, в рамках которых в обязательном порядке присутствует полный или неполный нефротический синдром [10–12].

Изолированные формы НС – врожденный и инфантильный варианты являются определенно сложными в плане выбора эмпирической и поддерживающей терапии. В современной педиатрической нефрологии изучены мутации в генах: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1, 2, 5, 7], являющихся причинными в развитии ВНС и ИНС, причем большинство больных (75% случаев) имеют поломки в NPHS1 и NPHS2, которые обеспечивают синтез белков нефрина и подоцина, представляющих основные структуры щелевой диафрагмы подоцитов и отвечающих также за полноценность цитоскелета ножек подоцитов, активно участвующих в процессе физиологической фильтрации белков [9, 10, 17]. В 2015 году в исследовании, состоящем из 1655 детей со СРНС, у 6% диагностирован врожденный НС, а из всех генетически идентифицированных пациентов в 23% случаях выявлена мутация в гене NPHS2, картированном на хромосоме 1q25–q31 (А. Trautmann и соавт.). Гистологический вариант, обнаруженный при анализе прижизненного исследования ткани почки при данном варианте НС, охарактеризован как фокально-сегментарный гломерулосклероз [10].

На территории Европы и европейской части России чаще остальных форм НС, дебютирующего до 1 года, регистрируется «врожденный нефротический синдром финского типа», впервые диагностированный у детей-финнов. Американским исследователем Хальманом (N. Hallman) и группой ученых еще в 1956 году впервые выдвинута версия о генетической составляющей заболевания, и еще более 40 лет понадобилось ученому из национального института общественного здравоохранения Marjo Kestila и его коллегам для идентификации мутации гена NPHS1 на хромосоме 19, представленного 29 экзонами и кодирующим трансмембранный протеин нефрина, как источника возникновения врожденного нефротического синдрома. У финнов известны всего две мутации: Fin-major (нарушение последовательности аминокислот в экзоне 2) и Fin-minor (делеция в экзоне 26). При этом утрата почечных функций у ребенка вероятна уже в младенчестве либо в раннем школьном возрасте. Интересен факт, что, несмотря на чрезвычайную редкость нефротического синдрома финского типа у лиц других национальностей, разнообразие других мутаций гена NPHS1 достигает 60 [8, 10].

Ген LAMB2, картированный на хромосоме 3p21 (тип 5) и кодирующий компонент базальной мембраны клубочка бета-2-ламинин, в случае дефекта вызывает врожденный стероидорезистентный НС синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом и исходом в почечную недостаточность до 20 летнего возраста.

Другой вариант НС, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, развившийся вследствие мутации в гене PLCE1 (хромосома 10q23q24), отвечающего за синтез белков подоцина и нефрина в щелевой диафрагме (тип 3), гистологически представляет гломерулопатию с мезангиальным или фокально-сегментарным склерозом капилляров клубочка и ранней почечной недостаточностью [10].

Установление диагноза изолированного ВНС при выявлении признаков нефротического синдрома у пациентов до 3 месяцев не вызывает трудностей, однако идентификация генетического варианта составляет определенную проблему, связанную с территориальными возможностями и скоростью получения результатов. Не так давно при выявлении стероидорезистентности у детей грудного и раннего возраста в обязательном порядке проводилась нефробиопсия, при этом результаты гистологического исследования стабильно демонстрировали картину фокально-сегментарного гломерулосклероза либо диффузного мезангиального склероза [13, 14, 15].

Согласно постановлению Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2021 и 2022 годы», детям с ранней манифестацией НС предоставляется бесплатная возможность прохождения молекулярно-генетического исследования с условием его реализации до начала

иммуносупрессивной терапии и прижизненного исследования ткани почки [16]. Клиническое фенотипирование и целенаправленное генетическое тестирование в современной педиатрической нефрологии считается «золотым стандартом» диагностики наследственного НС у детей согласно научно обоснованной международной стратегии ведения пациентов с ВНС. R. Preston и соавт. (2019) рекомендуют детям со стероидорезистентным нефротическим синдромом проводить генетическое тестирование методом параллельного секвенирования путем применения секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) [12]. Если метод параллельного секвенирования реален в практической деятельности, то применяют панель генов с вероятными моногенными факторами СРНС – NPHS2, NPHS1, WT1, LAMB2, PLCE1, TRPC6, ACTN4, INF2, ADCK4, COQ2 и COQ6, LMX1B, APOL1 [11, 17]. Если же представленная технология NGS невозможна, то подход к диагностике меняется в сторону скринингового исследования генов для каждой возрастной группы. В случае подозрения у ребенка врожденного нефротического синдрома рекомендовано обязательное исследование группы генов: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B, а при подозрении у младенцев на инфантильный НС предположительный изучается иной набор «виновных» генов: NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2 и COQ6, а подростки с НС проверяются на полноценность NPHS2, TRPC6, ACTN4, INF2, ADCK4, WT1 [2]. Этнические находки и имеющиеся данные морфологической картины нефрита сужают спектр предполагаемых мутаций и определяют преимущественный скрининг определенных генов. При определении конкретного фенотипа и генотипа представляется возможным оценка и предположение вероятного ответа на стероидную или цитостатическую терапию, прогнозирование скорости прогрессирования снижения функции почек до стадии терминальной почечной недостаточности и даже риска рецидива патологического процесса после трансплантации почки [2, 10].

Тактика ведения ребенка до момента получения результатов генетических тестов сводится к обеспечению адекватного водно-питьевого режима с регулярной его коррекцией в зависимости от диуреза предшествующих суток и степени выраженности отека синдрома, также организации полноценного питания с высокой калорийностью (не менее 130 ккал/кг/сут.) (при необходимости устанавливается назогастральный зонд). С заместительной целью для профилактики тромбозов, гиповолемического криза и других серьезных осложнений обоснованы регулярные внутривенные капельные инфузии 20% альбумина из расчета 5 мл/кг с последующим струйным введением фуросемида/лазикса (0,5–1 мг/кг). Однако при уже свершившихся осложнениях при тяжелой гипоальбуминемии и гиповолемии режим и дозирования альбумина увеличивается до 1–5 мл/кг двухкратно в течение 2 часов, затем через несколько недель однократно в течение 6 часов из расчета 15–20 мл/кг в течение 6 часов. Предложены и другие схемы применения альбуминов [14, 16].

Также с целью профилактики тромбозов, особенно при гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, снижения уровня антитромбина III, сопровождающих гипоальбуминемии, после 3 недель жизни ребенка используют варфарин натрия, а в случае необходимости проведения какого-либо инвазивного вмешательства, например, установки перитонеального катетера, заменяют на введение антитромбина III из расчета 50 МЕ/кг. Патогенетически оправдано применение низкомолекулярных гепаринов в средних возрастных дозировках [3, 4, 7].

С антипротеинурической целью в рамках нефропротективной терапии пациентам с врожденным нефротическим синдромом используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл в дозе 10–5 мг/кг/сут, эналаприл из расчета 0,1–0,5 мг/кг, а при отсутствии эффекта через 2–3 недели лечения добавляют блокаторы рецепторов к ангиотензину II – лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут. в 1 пероральное применение под контролем функции почек и уровня калия сыворотки крови и другие сартаны. Индометацин, ранее используемый у больных с аномальными генами NPHS1 и NPHS2 в качестве альтернативной терапии, не оправдал ожиданий в плане ожидаемой эффективности и возможных нежелательных побочных реакций [10].

С учетом результатов многолетних исследований, детям с врожденным нефротическим синдромом, как и в случае выраженной гипоальбуминемии при других формах НС проводят терапию L-тироксинном по 6,25–12,5 мкг/сут. утром под контролем показателей гормонов щитовидной железы, поскольку в

короткие сроки вследствие выраженной гипопроотеинемии обоснованно развивается вторичный гипотиреоз [10, 13].

Антибиотикотерапию назначают с целью профилактики и лечения ожидаемых бактериальных осложнений с учетом развивающихся патогенетических реакций, и выбор антимикробного препарата традиционно основан на предполагаемой его чувствительности и впоследствии полученных результатов бактериологических анализов. Внутривенные инфузии иммуноглобулинов дополнительно используют для профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний [15].

В ведущих педиатрических центрах больным врожденным НС проводится превентивная одно- или двусторонняя нефрэктомия и перитонеальный диализ, с последующей подготовкой больного к трансплантации почки по достижению массы тела 10-15 кг, а катетер для перитонеального диализа устанавливают за 2 недели до нефрэктомии [10, 13, 15].

Глюкокортикостероиды не являются препаратами первого выбора при лечении ребенка с врожденным нефротическим синдромом в отличие от остальных форм НС. Патогенетически обоснованы в качестве цитостатической терапии препараты циклоsporин и такролимус с учетом их взаимодействия с цитозольным белком иммунофиллином (FKBP12), подавления его активности и специфической связи с кальциневрином. Достаточно эффективным при некоторых стероидорезистентных формах НС проявили себя ритуксимаб и его аналоги, другие препараты, влияющие на генетическую предрасположенность [6, 9].

Прогноз врожденного инфантильного нефротического синдрома весьма серьезный, и лишь в отдельных случаях возможно достижение частичной, тем более полной ремиссии, неизбежны летальные исходы от осложнений НС и потери функции почек. Хронизация патологического процесса закономерна, а в случае трансплантации не исключено возобновление болезни в новом органе, что вынуждает проводить повторные пересадки. С учетом результатов регистра детей с врожденными и инфантильными вариантами НС ESPN/ ERA-EDTA (2016), наиболее благоприятные результаты терапии получены у пациентов – носителей мутантного гена NPHS1, и 5-летняя выживаемость у них после трансплантации почки достигает 91% [10].

Итак, основным звеном в ведении детей с врожденными и инфантильными формами нефротического синдрома является установка раннего генетического диагноза, что обеспечивает индивидуальный и грамотный подход к лечению конкретного ребенка с учетом генотипических и фенотипических особенностей.

Особенно до момента идентификации этиологического фактора, с учетом высокой резистентности к стандартной терапии НС, главной целью ведения таких пациентов является профилактика и лечение осложнений, адекватная посиндромная терапия.

Наш клинический случай демонстрирует врожденный нефротический синдром вследствие гетерогенной мутации гена WT. Ген WT1 – супрессор опухоли Вильмса, картированный на хромосоме 11p13, кодирует белок опухоли Вильмса (Wilm's Tumor Protein), вызывает помимо изолированного врожденного НС 4 типа Frasier синдром, Meacham синдром. Мутации этого гена ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей изолированных форм нефротического синдрома (тип 4) с диффузным мезангиальным склерозом и аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Нефротический синдром характеризуются гормонорезистентностью и исходом в почечную недостаточность и, чрезвычайно редко, чувствительностью к терапии и выходом в ремиссию [10, 16].

Егор С., родился 19.08.23 г. от 2-й беременности, 2-х быстрых родов на сроке 39 недель (первый ребенок здоров). Беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии, ХФПН, субкомпенсированной формы, хронической гипоксии плода, маловодия, гипертонической болезни 1 ст., контролируемой артериальной гипертензии, риск 3. ВАРС: ООО, гемодинамически незначимый. Бронхиальная астма, ремиссия ДН0. Распространенный остеохондроз с преимущественным поражением ШОП, вне обострения. Миопия слабой степени. ДИОВ (дородовое излитие околоплодных вод). ЭПА (эпидуральная анестезия). Разрыв промежности 1 ст. Ушивание разрыва.

На 3 сутки жизни у ребенка появились дыхательные нарушения, по данным выписки быстро купировались на фоне кислородотерапии. Выписаны домой на 4-е сутки. Находился на грудном вскармливании, грудь сосал активно, не срыгивал.

После получения результатов расширенного неонатального скрининга предположено наличие наследственной патологии обмена веществ (нарушение карнитинового обмена), в связи с чем с целью дообследования запланирована госпитализация в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в плановом порядке 04.09.23 г.

С рождения мама отмечала пастозность век, в динамике постепенно нарастающую. С 31.08.23 г. мальчик стал беспокойным, стул участился до 8 раз, пенистого характера, со слизью, ребенок отказался от груди, появились обильные срыгивания, позывы на рвоту, отечный синдром продолжал прогрессировать. Педиатром направлен в г. Читу. При осмотре в отделении патологии новорожденных ГУЗ «Краевая детская клиническая больница»: состояние тяжелое за счет выраженных электролитных нарушений, отечного синдрома, неврологической симптоматики, в связи с чем переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) указанного стационара. Тяжесть состояния при поступлении обусловлена отечным синдромом, полной анурией, неврологической симптоматикой. К концу 2 недели жизни ребенка появились и прогрессировали симптомы острого повреждения почек (креатинин – 440 мкмоль/л, мочевины – до 31 ммоль/л, калий – до 7,3 ммоль/л). По результатам обследования при поступлении: в гемограмме симптомы полицитемии, в общем анализе мочи белок – 10 гл, лейкоциты – 12–14, эритроциты 9–7 в поле зрения, ураты⁺; в копрограмме признаки ферментной недостаточности. При инструментальных исследованиях выявлен сегментарный ателектаз верхней доли правого лёгкого, по данным РгОГК; выраженные диффузные изменения паренхимы почек, со снижением кровотока по ЦДК.

Экографическое исследование определило повышение плотности паренхимы почек, отсутствие корково-медуллярной дифференциации и кровотока по ЦДК, параллельно – увеличение плотности паренхимы печени, умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости.

Ранняя манифестация нефротического синдрома, прогрессирующее снижение функции почек, установлен диагноз: Врожденный нефротический синдром. Назначена терапия 20% альбумином из расчета 1–5 мл/кг по схеме с последующим введением фуросемида 0,5 мг/кг, также применялись антибиотики широкого спектра действия, низкомолекулярные гепарины из расчета 50 ЕД/кг/сут. под контролем анализов гемограммы и коагулологических тестов. Поскольку не получен ожидаемый стойкий эффект на лечение, и ребенок продолжал набирать вес за счет задержки жидкости, сохранялся выраженный мочевого синдром в виде протеинурии, появилось острое повреждение почек, гемодинамические, дыхательные нарушения, и 05.09.2023 г. начаты ИВЛ и перитонеальный диализ. На фоне ЗПТ первоначально получена положительная динамика — снизился уровень азотистых шлаков, уменьшился отечный синдром, вес ребенка, появилось самостоятельное дыхание. Основной проблемой в осуществлении эффективного диализа явилась окклюзия и миграция перитонеального катетера, что потребовало неоднократных оперативных вмешательств, а несколько позднее реализовался диализный перитонит, в связи с чем тщательно подбиралась системная и местная (введение препарата в диализную жидкость) антибактериальная терапия с учетом природной и фактической чувствительности микроорганизмов, полученных вследствие бактериальных посевов диализата. Состояние больного временно улучшилось с купированием контактного перитонита, диализ стал результативным. Однако через несколько дней – 18.10.2023 г. вновь диализ стал неэффективным, отмечено дальнейшее снижение функции почек, при сохранной проходимости катетера, что объяснили вероятным нарушением абсорбционной функции брюшины. Мальчик консультирован с НИИ им. Сперанского, где, с целью перспективы перевода в стационар научно-исследовательского центра, рекомендовано проведение гемодиализа (Призмафлекс), на фоне заместительной почечной терапии (цикл составил 57 часов) состояние стабилизировано – достигнута отрицательная весовая динамика за счет гипогидратации, однако, в связи с отсутствием мест, впоследствии в госпитализации отказано. Возобновление сеансов перитонеального диализа не стабилизировало достигнутые ранее результаты на целевом уровне, и у больного вторично обнаружены частичная непроходимость и миграция внутрибрюшного катетера.

Выполнена лапароскопия, окклюзия устранена, катетер фиксирован, диализ продолжен.

На фоне лечения дыхательные функции отрегулированы, легко отлучался от вентилятора. На 24.10.2023 г. – отрицательная динамика за счет реализации судорожного синдрома в виде тонико-клонических эквивалентов, назначена противосудорожная терапия, опять переведен на ИВЛ, обеспечен медикаментозный сон. При исследовании электрических потенциалов мозга зарегистрирована судорожная активность. По данным нейросонографии длительно не обнаруживались структурные изменения, однако впоследствии появились признаки расширения ликворных пространств. На фоне проводимой комбинированной антиконвульсивной терапии судороги купировались, при этом сохранялись периодические диспептические расстройства и трудности расширения энтеральной нагрузки. 31.10.2023 г. возникает эпизод геморрагического синдрома в виде срыгивания кофейной гущей с последующим развитием постгеморрагической анемии, назначены голодная пауза, гемостатики, а на 1.11.2023 г., проведены плазматрансфузия, и синдромы купированы. После консультации с отделением перитонеального диализа ОДКБ г. Иркутска ребенок транспортирован в центр с целью дальнейшего проведения заместительной терапии, где находится по настоящее время.

Получены результаты медико-генетического исследования методом клинического секвенирования (838 Панель "Наследственные заболевания почек"): выявлена гетерозиготная мутация chr11:32392014C>T в гене. Заключительный диагноз: врожденный нефротический синдром, связанный гетерозиготной мутацией в гене WT1. Врожденная хроническая болезнь почек, 5Д. ХПН, терминальная стадия. Острое повреждение почек. В плане дальнейшей тактики ведения пациента планируется продолжение заместительной почечной терапии и трансплантация почки при достижения целевого веса 10–15 кг.

Описанный клинический случай подтверждает необходимость сплошного своевременного медико-генетического консультирования всех семей, планирующих рождение ребенка. В случае реализации нефротического синдрома вскоре, либо сразу после рождения, наличием отягощенного в плане наследственности анамнеза жизни и акушерского анамнеза необходимость полноценного целенаправленного генетического обследования неоспорима. Без сомнения, проблема представляется мультидисциплинарной и, по возможности, должна быть спрогнозирована специалистами еще до рождения, а, в идеале – до зачатия ребенка. Генетическая поломка у пациента со стероидрезистентным нефротическим синдромом изучается не только с позиций прогнозирования эффективности применения иммуносупрессивной терапии, но и идентификация ее обоснованно необходима для раннего обследования всех членов семьи с целью предположения возможного рецидива заболевания после трансплантации почки. Только в случае выполнения всех описанных диагностических и лечебных рекомендаций есть вероятность увеличения сроков продолжительности жизни больного, улучшения качества его жизни, здоровья и отдаленных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого из авторов:

Батаева Е.П. — 40% (анализ источников литературы по теме статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Калинина Людмила Руфовна — 15% (анализ истории болезни, интерпретация результатов инструментальных и лабораторных обследований).

Помулева Татьяна Владимировна — 10% (сбор данных анамнеза, инструментальных и лабораторных обследований).

Иванова Наталья Петровна — 15% (сбор и анализ истории болезни и развития пациента, результатов инструментальных и лабораторных обследований).

Сущенко Руслан Алексеевич — 10% (анализ истории болезни и интерпретация инструментальных и лабораторных обследований).

Пляскина Елизавета Викторовна — 10% (анализ истории болезни и интерпретация инструментальных и лабораторных обследований).

Соответствие научной специальности 3.1.21 Педиатрия.

Список литературы:

1. Детская нефрология : учебник / под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 616 с. : ил..
2. Boyer O. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group / O. Boyer, F. Schaefer, D. Haffner, D. Bockenhauer [et al.] // *Nat Rev Nephrol*. 2021 Apr; 17 (4) : 277-289. doi: 10.1038/s41581-020-00384-1.
3. Noone D. K. Idiopathic nephrotic syndrome in children / D.G. Noone, K. Iijima, R. Parekh // *Lancet*. 2018. – Jul 7;392 (10141) :61-74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. Kemper M.J. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options / M.J. Kemper, L. Valentin, M. Husen // *Pediatr Nephrol*. 2018. – Oct; 33(10):1641-1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7.
5. Батаева Е.П., Балдынюк О.В., Казанцева А.Н., Замешаев М.С., Молчанова Т.С., Калинина Л.Р., Зеленева А.Ю. Редкий случай наследственного врожденного инфантильного нефротического синдрома у новорожденного ребенка *Забайкальский медицинский журнал*. 4. 2022 . 27–32.
6. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH, Liu HM, An Y, Xu H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol*. 2018 Dec 29;19(1):382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y. PMID: 30594156; PMCID: PMC6311020.
7. Braun D. A., Warejko J. K., Ashraf S., Tan W., Daga A., Schneider R., Hermle T., Jobst-Schwan T., Widmeier E., Majmundar A. J., Nakayama M., Schapiro D., Rao J., Schmidt J. M., Hoogstraten C. A., Hugo H., Bakaloglu S. A., Kari J. A., Desoky S. El, Daouk G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019; 3 (34) :485–493.
8. Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2020 Mar 31;39 (1): 7–16. doi: 10.23876/j.krcp.20.001. PMID: 32155690; PMCID: PMC7105627.
9. Милованова А.М. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома [диссертация ...канд. мед. наук]. Москва : ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2022.
10. Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. 65 (6). 12–21. DOI: org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21
11. Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология*. 2020; 24 (3): 15–27.
12. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34 (2): 195–210. DOI: 10.1007/ s00467-017-3838-6.
13. Chen Y., Zhang Y., Wang F., Zhang H., Zhong X., Xiao H., Yao Y., Jiang Y., Ding J., Hou X. Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; (7). 1-8. DOI:10.3389/fped.2019.00341.
14. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet*. 2023 Sep 2; 402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6. PMID: 37659779.
15. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children / S.A. Sanjad, T. Ulinski, B. Aoun // *Front Pediatr*. 2021 Nov 24;9:803923. doi: 10.3389/fped.2021.803923.
16. Braun D. A., Lovric S., Schapiro D., Schneider R., Marquez J., Asif M., Hussain M. S., Hildebrandt F. [и др.]. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2018; 10 (128) :4313–4328.
17. Boyer O., Mollet G., Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. *Pediatric Nephrology*. 2021; 11 (36) :3571–3583.

References:

1. Detskaya nefrologiya : uchebnik / pod red. P.V. SHumilova, E.K. Petrosyan, O.L. CHugunovoj. – M. : MEDpress-inform, 2021. – 616 s. : il.
2. Boyer O. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group / O. Boyer, F. Schaefer, D. Haffner, D. Bockenhauer [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* 2021 Apr; 17 (4): 277–289. doi: 10.1038/s41581-020-00384-1.
3. Noone D. K. Idiopathic nephrotic syndrome in children / D.G. Noone, K. Iijima, R. Parekh // *Lancet.* 2018. – Jul 7;392 (10141): 61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. Kemper M.J. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options / M.J. Kemper, L. Valentin, M. Husen // *Pediatr Nephrol.* 2018. – Oct; 33(10): 1641–1649. doi: 10.1007/s00467- 017-3780-7.
5. Bataeva E.P., Baldynyuk O.V., Kazanceva A.N., Zameshaev M.S., Molchanova T.S., Kalinina L.R., Zeleneva A.YU. Redkij sluchaj nasledstvennogo vrozhdennogo infantil'nogo nefroticheskogo sindroma u novorozhdennogo rebenka Zabajkal'skij medicinskij zhurnal. 4. 2022 . 27–32.
6. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH, Liu HM, An Y, Xu H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.* 2018 Dec 29;19 (1): 382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y. PMID: 30594156; PMCID: PMC6311020.
7. Braun D. A., Warejko J. K., Ashraf S., Tan W., Daga A., Schneider R., Hermle T., Jobst-Schwan T., Widmeier E., Majmundar A. J., Nakayama M., Schapiro D., Rao J., Schmidt J. M., Hoogstraten C. A., Hugo H., Bakkaloglu S. A., Kari J. A., Desoky S. El, Daouk G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2019; 3 (34): 485–493.
8. Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2020 Mar 31;39(1):7-16. doi: 10.23876/j.krcp.20.001. PMID: 32155690; PMCID: PMC7105627.
9. Milovanova A.M. Klinicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya harakteristika vrozhdennogo i infantil'nogo nefroticheskogo sindroma [dissertaciya ...kand. med. nauk]. Moskva : FGOU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2022.
10. Savenkova N.D. Nasledstvennyj vrozhdennyj i infantil'nyj nefroticheskij sindrom u detej: strategiya vedeniya s novymi vozmozhnostyami geneticheskoy diagnostiki i terapii. *Rossijskij vestnik perinatologii v pediatrii.* 2020. 65 (6). 12–21. DOI: org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21
11. Savenkova N.D. Nasledstvennyj nefroticheskij sindrom u pediatricheskih i vzroslyh pacientov. *Nefrologiya.* 2020; 24 (3): 15–27.
12. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34 (2): 195–210. DOI: 10.1007/ s00467-017-3838-6.
13. Chen Y., Zhang Y., Wang F., Zhang H., Zhong X., Xiao H., Yao Y., Jiang Y., Ding J., Hou X. Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics.* 2019; (7). 1–8. DOI:10.3389/fped.2019.00341.
14. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet.* 2023 Sep 2; 402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6. PMID: 37659779.
15. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children / S.A. Sanjad, T. Ulinski, B. Aoun // *Front Pediatr.* 2021 Nov 24;9:803923. doi: 10.3389/fped.2021.803923.
16. Braun D. A., Lovric S., Schapiro D., Schneider R., Marquez J., Asif M., Hussain M. S., Hildebrandt F. [i dr.]. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2018; 10 (128) :4313–4328.
17. Boyer O., Mollet G., Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. *Pediatric Nephrology.* 2021; 11 (36) :3571–3583.

^{1,2} Каюкова Е.В., ^{1,3} Дударев В.А., ³ Баркан Т.М., ² Зайкина А.А.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ВУЛЬВАРНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ**

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672027, г. Чита, ул. Ленинградская,
104; ³ ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы, 67200, г. Чита, ул. Ленина, 4

Дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) является облигатным предраком, развивается на фоне хронических вульводерматозов, таких как склероатрофический лишай и простой хронический лишай. В статье обсуждаются эпидемиологические, клинические, патоморфологические, диагностические, прогностические особенности dVIN. Представлен клинический случай междисциплинарного ведения пациентки с dVIN, осложнившийся малигнизацией, стриктурой уретры. Продемонстрирована ранняя онкологическая настороженность, которая позволила своевременно выявить микроинвазивный рак вульвы на фоне длительного течения склероатрофического лишая, что является крайне актуальным, учитывая высокую долю первичных запущенных больных раком вульвы. Совместная работа онкологов, урологов, гинекологов позволила впервые в Забайкальском крае успешно выполнить реконструктивно-пластическую операцию стриктуры уретры буккальным лоскутом, благодаря чему у пациентки восстановилась функция мочеиспускания, улучшилось качество жизни.

Ключевые слова: дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия, рак вульвы, онкологическая настороженность, пластика стриктуры уретры буккальным лоскутом

^{1,2} Kayukova E.V., ^{1,3} Dudarev V.A., ³ Barkan-T.M., ² Zajkina A.A.

**DIFFERENTIATED VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: A CLINICAL EXAMPLE OF
INTERDISCIPLINARY PATIENT MANAGEMENT**

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

² Trans-Baikal Regional Oncology Center, 104 Leningradskaya str., Chita, Russia, 672027;

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenina str., Chita, Russia, 672000

Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is an obligate precancer, develops during chronic vulvodermatoses, such as lichen sclerosus and lichen simplex chronicus. The epidemiological, clinical, pathomorphological, diagnostic, and prognostic features of dVIN are discussed. A clinical case of interdisciplinary management of a patient with dVIN, complicated by malignancy and urethral stricture, is presented. Early oncological alertness was demonstrated, microinvasive vulvar cancer in woman with of lichen sclerosus was diagnosed. It is actually, because there is high amount primary patients with advanced vulvar cancer. The joint work of oncologists, urologists, and gynecologists made it possible to successfully perform reconstructive plastic surgery for urethral stricture using a buccal graft for the first time in the Trans-Baikal Territory. Thanks to this the urinary function was restored and the quality of life improved.

Key words: differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar cancer, cancer alertness, plastic surgery of urethral stricture with a buccal graft

Дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) является облигатным предраком вульвы, заболеваемость которой за последние 20 лет возросла более, чем в 20 раз [1, 2]. Термин dVIN впервые был предложен в 1986 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных болезней (ISSVD) и поддерживается до сих пор многими международными обществами патологов, кольпоскопистов, Всемирной организацией здравоохранения и ISSVD. Выделение dVIN в отдельную нозологию связано с эпидемиологическими, патогенетическими, клиническими, прогностическими особенностями.

Эпидемиологические особенности. В общей структуре VIN на долю dVIN приходится до 10%. Заболевание чаще диагностируется у женщин в постменопаузе, но манифестация заболевания происходит гораздо раньше, в препубертатный возраст [3, 4].

Патогенетические особенности. Патогенез dVIN связан с аутоиммунными и генетическими нарушениями, происходит в условиях отсутствия ВПЧ-инфицирования. Предшественниками для dVIN являются длительно текущие хронические вульводерматозы, такие как склероатрофический лишай и простой хронический лишай. Генетический спектр нарушений при dVIN связан с мутациями в генах TP53, NOTCH1, PIK3CA, амплификацией циклина D1 и вариациями числа копий в хромосомах 3, 8 и 11q13. Следует подчеркнуть, что важным патогенетическим звеном развития dVIN является нарушение микробиоценоза вульвы, развитие хронического воспаления [5, 6].

Клинические особенности. dVIN проявляется как уни- или мультифокальное поражение вульвы в виде серо-белого пятна с шероховатой поверхностью, неясно очерченной белой бляшки или приподнятого узелка, которое может быть выявлено на фоне диффузного поражения предшествующего хронического вульводерматоза [2, 4, 6].

Особенности диагностики. Диагностика dVIN основывается на выявлении показаний к выполнению мультифокальной биопсии вульвы у женщин с хроническим течением вульводерматозом: видимые проявления красного плоского лишая или склероатрофического лишая, наличие плоскоклеточного рака любой локализации в анамнезе, возраст старше 40 лет, неэффективность стероидной терапии [4-5].

Требования предъявляются к качеству выполнения биопсии очагов поражения: предпочтительна ножевая биопсия на границе со здоровой тканью с шириной забора материала не менее 4 мм, глубиной от 3 до 5 мм с картированием биоптата [4-6].

Учитывая морфологическую «мимикрию» с фоновыми заболеваниями вульвы, неспецифичность гистологических характеристик dVIN на фоне хронических вульводерматозов, высокую долю неверных патоморфологических заключений в сторону гиподиагностики dVIN (до 40%), постановка диагноза dVIN осуществляется на основании комплексной оценки гистологического и иммуногистохимического исследований (Ki-67 +, p16-) [5-8].

Онкологический риск. Риск малигнизации dVIN и трансформация в плоскоклеточный рак вульвы очень высок и составляет 33–86%, при этом среднее время до прогрессирования составляет 9–23 месяца. У пациентов с dVIN 10-летняя кумулятивная заболеваемость раком вульвы значительно выше (50,0%; 95% ДИ, 21,8–78,2%), чем у пациенток с плоскоклеточным поражением вульвы высокой степени (9,7%; 95% ДИ, 7,7–11,7%), $p < 0,001$ [9].

Особенности лечения. Учитывая высокий риск малигнизации dVIN и возможность сосуществования скрытой инвазии, оптимальным методом лечения dVIN является хирургическое удаление очага в пределах здоровых тканей [6].

Структура уретры как осложнение фоновой патологии у больных dVIN. Хроническое вялотекущее воспаление вульвы, являющееся фоном для развития dVIN, нелокально, может переходить на влагалище, уретру, приводя к развитию ее стриктуры. Плоскоклеточная метаплазия уретрального эпителия с последующим замещением фиброзной тканью являются патоморфологической основой этого осложнения [10]. Особенности стриктуры уретры у таких больных являются: несвоевременная диагностика в связи со сложностями маршрутизации, длительное использование неоптимальных режимов консервативной терапии, рецидивирующее течение [10–12].

Таким образом, постановка диагноза dVIN сложна и определяется взаимодействием дерматолога, гинеколога, онколога и патолога. Своевременная биопсия очагов поражения вульвы у женщин с длительно текущими вульводерматозами в условиях отсутствия эффекта от стероидной терапии позволяет своевременно диагностировать dVIN и микроинвазивный рак вульвы, что является залогом успешного лечения.

Клинический случай ведения пациентки с dVIN.

Больная П., 1952 г. р., поступила на оперативное лечение в хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы ГУЗ "Забайкальский краевой онкологический диспансер" 13.03.2023 г. На момент поступления предъявляла жалобы на дискомфорт, болезненность в области вульвы, болезненное

мочеиспускание.

Анамнез заболевания. С 20 лет состояла на учете у гинеколога по месту жительства с диагнозом крауроз вульвы, беспокоили сухость, зуд в области вульвы, нарушение мочеиспускания. Однократно в возрасте 20 лет выполнено бужирование уретры по поводу острой задержки мочеиспускания в связи со стриктурой уретры. В 1991 г. в гинекологическом стационаре выполнена резекция больших половых губ, удаление клитора. Периодически получала местное лечение препаратами, улучшающими регенерацию тканей, по назначению врача в связи с сохранением вышеописанных жалоб. С 2005 г. пациентка наблюдается в онкологическом диспансере по поводу рецидива склероатрофического лихена.

В марте 2023 г. представлена на онкологический консилиум. При локальном осмотре в области передней спайки послеоперационный рубец, клитор отсутствует. Большие половые губы отсутствуют. В верхней трети левой малой половой губы язвенный дефект до 1,0 см, кровоточит при контакте. По средней линии промежности, в области верхней трети правой половой губы – белые пятна в виде бляшек с переходом на наружное отверстие уретры. Отмечается пролапс передней стенки влагалища. По результатам гистологического исследования язвенного дефекта вульвы – папилломатозные разрастания многослойного плоского эпителия с полностью нарушенной вертикальной анизоморфностью и стратификацией слоев, с гиперкератозом, сквамозоклеточной интраэпителиальной неоплазией. В объеме исследованного материала трудно исключить инвазивный компонент и высокодифференцированный веррукозный плоскоклеточный рак. По результатам ПЦР вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска выявлены не были, региональные и отдаленные метастазы исключены.



Рис. 1. Макроскопический вид опухоли на момент первичного осмотра

Больная госпитализирована на оперативное лечение. 15.03.23 выполнена радикальная вульвэктомия, с резекцией нижней трети уретры, пластика передней стенки влагалища местными тканями. По результатам гистологического исследования: dVIN с фокусами веррукозной высокодифференцированной G1 ороговевающей плоскоклеточной микрокарциномы с инвазией в строму менее 0,1 см, с вторичным воспалением на фоне тяжёлой лейкоплакии. Операционный разрез прошёл по лейкоплакии. Передняя стенка влагалища без опухолевого роста, с участками простой лейкоплакии.



Рис. 2. Этап выполнения операции. Представлена рана промежности с мобилизованным кожно-жировым лоскутом вульвы, части промежности, дистальной части уретры

Через 4 месяца в условиях отсутствия прогрессирования появились жалобы на нарушение мочеиспускания в виде задержки. Диагностирован рецидив выпадения передней стенки влагалища, выпадение задней стенки влагалища, неполная стриктура уретры смешанной этиологии (рубцовая, воспалительная на фоне течения хронического дерматоза вульвоуретральной зоны). Мочеиспускание путем самокатетеризации мочевого пузыря. Больная госпитализирована в отделение гинекологии ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы.

Выполнена буккальная пластика стриктуры дистального отдела уретры, репластика стенок влагалища местными тканями.



Рис. 3. Вид слизистой оболочки щеки после забора донорского лоскута



Рис. 4. Этап операции: фиксация лоскута слизистой оболочки левой щеки к стенкам рубцовоизмененного дистального отдела уретры

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Мочевой катетер удален на 14-й день, функция мочеиспускания восстановилась.

Обсуждение. Несмотря на редкость dVIN в общей структуре VIN и всех заболеваний вульвы, в целом, dVIN является угрожающим заболеванием, главным образом, по высокому риску малигнизации (33–86%) [9]. Отсутствие приверженности диспансеризации у женщин с хроническими вульводерматозами, как и неверная врачебная тактика (отсутствие морфологической верификации, исключение dVIN только по результатам однократного гистологического исследования без учета клинических данных, ошибки патоморфологического исследования) приводят к поздней диагностике рака вульвы. Сегодня около 60% первичных больных раком вульвы выявляются в местнораспространенных стадиях [7, 8]. Своевременная постановка диагноза dVIN возможна при совместной работе гинеколога, онколога, патоморфолога. В продемонстрированном клиническом примере длительного течения крауроза вульвы (более 30 лет) ранней диагностике рака вульвы способствовали: активная тактика гинекологов, высокая онкологическая настороженность, комплаентность всем рекомендациям врачей.

Одним из клинически значимых осложнений вульводерматозов является рубцовая стриктура уретры, течение которой может прогрессировать с увеличением длительности течения основного заболевания, а также при использовании инвазивных процедур: катетеризация, бужирование, эндоскопическая уретротомия [10].

Указанные методики лечения стриктуры уретры не являются радикальными, носят паллиативный характер с краткосрочным эффектом. На сегодняшний день одной из эффективных методик лечения уретральных стенозов является пластика стенозированного отдела уретры буккальным графтом (фрагментом слизистой оболочки щеки). Именно буккальная пластика обеспечивает низкую частоту рецидивов уретральных стенозов на фоне хорошей приживаемости трансплантата. Использование перемещенных вагинальных лоскутов или вагинальных графтов у больных с вульводерматозами не приемлемо, поскольку хроническое аутоиммунное воспаление практически всегда переходит на вагинальные ткани, что увеличивает риск неудачного результата пластической операции с формированием рестеноза уретры [11].

Такой персонализированный подход к пластике уретры, основанный на локальном статусе как донорского графта, так и зоны трансплантации, учитывая патофизиологические механизмы развития стриктуры уретры и регенераторные возможности каждого пациента является разновидностью тканевой инженерии, задача которой – восстановление утраченной функции органа, учитывая индивидуальные характеристики человека [12].

В указанном клиническом случае до проведения реконструкции уретры пациентка прошла санацию полости рта, а после ее проведения рекомендована термически, химически щадящая диета с регулярной местной обработкой донорского ложа водным раствором антисептика после каждого приема пищи.

В отечественной литературе мы не нашли описания подобного рода операций у женщин, однако опыт их проведения у мужчин имеется [13].

Следует отметить, что в Забайкальском крае пластика уретры буккальным лоскутом выполнена впервые.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует междисциплинарный подход ведения пациентки с облигатным предраком вульвы на фоне хронического длительного вульводерматоза. Высокая онкологическая настороженность врачей, приверженность самой пациентки рекомендациям врачей позволили выявить рак вульвы своевременно с минимальным распространением и инвазией в 1 мм. Совместная работа с гинекологами и урологами позволила скорректировать возникшее осложнение основного заболевания и улучшить качество жизни больной. Следует отметить, что указанная реконструктивная операция уретры в Забайкальском крае выполнена впервые. Использование буккального лоскута у больных со стриктурой уретры позволяет снизить частоту рецидивов стеноза на фоне высокой приживаемости трансплантата. В настоящее время пациентка находится под наблюдением без признаков прогрессирования заболевания с сохраненной функцией мочеиспускания и хорошим качеством жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Каюкова Е.В. – написание статьи, онкологический этап ведения пациентки (25%).

Дударев В.А. – анализ публикаций по теме, урологический этап ведения пациентки (25%).

Баркан Т.М. – гинекологический этап ведения пациентки (25%).

Зайкина А.А. – техническое редактирование, онкологический этап ведения пациентки (25%).

Информация о соответствии статьи научной специальности. Статья соответствует специальностям:

1.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.13 – Урология, андрология (медицинские науки)

Список литературы:

1. Thuijs N.B., Beurden M., Bruggink A.H., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2021.148. 90–98. doi: [10.1002/ijc.33198](https://doi.org/10.1002/ijc.33198)
2. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology. 2016 Jun. 48 (4). 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
3. Yordanov A., Tantchev L., Kostov S. et al. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. Prz Menopauzalny. 2020 Sep. 19 (3). 135–139. doi: 10.5114/pm.2020.99570.
4. Voss F.O., Thuijs N.B., Vermeulen R. F.M. et al. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021. Dec 7.13 (24). 6170. doi: 10.3390/cancers13246170.
5. Jin C., Liang Sh. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Jun. 143 (6). 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
6. Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А. и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021. 17 (3).114–20. doi:

10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

7. Чулкова Е.А., Зароченцева Н.В., Чулкова О.В., Джиджихия Л.К. Современные представления о канцерогенезе плоскоклеточного рака вульвы. Вопросы практической кольпоскопии и генитальные инфекции. 2022. (2): 44–49. doi: 10.46393/27826392_2022_2_44.
8. Preti M., Joura E., Baptista P.V. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2022. Jul 1.26 (3). 229–244. doi: 10.1097/LGT.0000000000000683.
9. Акылбек С., Рурбаналиев Р.М. Новые подходы и клиническая эффективность лечения стриктурной болезни уретры, обусловленной склероатрофическим лихеном. Бюллетень медицинской науки. 2023. 1 (29). 53–59. doi: 10.31684/25418475-2023-1-53.
10. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Трофимчук А.Д. и др. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин. (Обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2019; (4):106–113. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113
11. Hoag N., Chee J. Surgical management of female urethral stricture. Transl Androl Urol. 2017 Jul; 6 (2): 76–80. DOI: 10.21037/tau.2017.01.20
12. Chua K., Mikhail M., Patel H. [et al.] Treatment of Urethral Stricture Disease in Women: Nonsystematic Review of Surgical Techniques and Intraoperative Considerations. Res Rep Urol . 2021. Jun 21:13. 381-406. DOI: 10.2147/RRU.S282651.
13. Усупбаев А.Ч., Курбаналиев Р.М., Акылбек С. Заместительная пластика уретры у мужчин со склероатрофическим лихеном. Экспериментальная и клиническая урология. 2022. 15 (1). 142–147. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147.

References:

1. Thuijs N.B., Beurden M., Bruggink A.H., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2021.148. 90–98/ doi: [10.1002/ijc.33198](https://doi.org/10.1002/ijc.33198).
2. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology. 2016 Jun. 48 (4). 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
3. Yordanov A., Tantchev L., Kostov S. et al. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. Prz Menopauzalny. 2020 Sep. 19(3). 135–139. doi: 10.5114/pm.2020.99570.
4. Voss F.O., Thuijs N.B., Vermeulen R. F.M. et al. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021. Dec 7.13 (24). 6170. doi: 10.3390/cancers13246170.
5. Jin C., Liang Sh. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Jun. 143 (6). 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
6. Levchenko V.S., Grebenkina E.V., Illarionova N.A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. Tumors of female reproductive system 2021. 17 (3). 114–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120. In Russ.
7. Tchoulkova E.A., Zarochentseva N.V., Tchoulkova O.V., Dzhidzhikhiya L.K. Modern view on the carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the vulva (VSCC). Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022. (2): 44–49. doi: 10.46393/27826392_2022_2_44. In Russ.
8. Preti M., Joura E., Baptista P.V. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2022. Jul 1.26 (3). 229–244. doi: 10.1097/LGT.0000000000000683.
9. Akylbek S., Kurbanaliev R.M. Advancements in treatment and clinical success for urethral stricture disease caused by scleroatrophic lichen: exploring new approaches. Byulleten' medicinskoj nauki. 2023. 1(29). 53-

59. doi: 10.31684/25418475-2023-1-53.
10. Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kazachenko A.V. [et al.] effectiveness of buccal urethroplasty for urethral strictures in men. (Review). Experimental and clinical urology 2019;(4):106-113. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113. In Russ.
11. Hoag N., Chee J. Surgical management of female urethral stricture. Transl Androl Urol. 2017 Jul; 6 (2): 76–80. DOI: 10.21037/tau.2017.01.20
12. Chua K., Mikhail M., Patel H. [et al.] Treatment of Urethral Stricture Disease in Women: Nonsystematic Review of Surgical Techniques and Intraoperative Considerations. Res Rep Urol . 2021. Jun 21:13. 381–406. DOI: 10.2147/RRU.S282651.
13. Usupbaev A.Ch., Kurbanaliev R.M., Akylbek S. Urethral replacement surgery in men with scleroatrophic lichen. Experimental and Clinical Urology. 2022;15(1). 142-147. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147. In Russ.

^{1,2} Попова Н.Г., ^{1,2} Кочерова В.В., ² Контеева М.В.**ГИПЕРАММОНИЕМΙΑ В НЕОНАТОЛОГИИ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ**¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А;² ГБУЗ "Забайкальский краевой перинатальный центр", 672038, г. Чита, ул. Коханского, 16

Резюме. Различают первичные и вторичные гипераммониемии. Первичные гипераммониемии – наследственные нарушения цикла образования мочевины. Вторичные гипераммониемии могут возникать как при наследственных заболеваниях (митохондриальных болезнях, органических ацидуриях/аминоацидопатиях), так и при перенесенной в родах асфиксии, поражении печени различной этиологии (токсическом, инфекционном и т. д.), внепеченочной портальной гипертензии, почечной недостаточности, инфекциях, вызванных уреазо-продуцирующими микроорганизмами, заболеваниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом, и носить транзиторный характер.

Независимо от этиологии, гипераммониемия может стать причиной необратимого поражения клеток головного мозга, что определяет исключительную важность ранней диагностики и своевременной терапии.

Ключевые слова: новорожденные дети; транзиторная гипераммониемия; аммиак; асфиксия новорожденных

^{1,2} Popova N.G., ^{1,2} Kocherova V.V., ² Konteeva M.V.**HYPERAMMONEMIA IN NEONATOLOGY: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, MANAGEMENT FEATURES**¹ Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000;² Chita Zabaikalsky regional Perinatal Center, 16 Kohanskogo str., Chita, Russia, 672038

Abstract. There are primary and secondary hyperammonemia. Primary hyperammonemia is a hereditary disorder of the urea formation cycle. Secondary hyperammonemia can occur both in hereditary diseases (mitochondrial diseases, organic aciduria/aminoacidopathies) and in asphyxia suffered in childbirth, liver damage of various etiologies (toxic, infectious, etc.), extrahepatic portal hypertension, renal failure, infections caused by urease-producing microorganisms, diseases accompanied by increased catabolism, etc. transient nature. Regardless of the etiology, hyperammonemia can cause irreversible damage to brain cells, which determines the exceptional importance of early diagnosis and timely therapy.

Keywords: newborn children; transient hyperammonemia; ammonia; asphyxia of newborns

Неонатальная гипераммониемия – патологическое состояние, возникающее у новорожденных и характеризующееся повышением уровня аммиака в крови >110 мкмоль/л у доношенных и >150 мкмоль/л у недоношенных детей [1].

Гипераммониемия является неспецифическим маркером многих наследственных болезней обмена веществ (НБО). Наиболее часто встречается гипераммониемия типа II, связанная с недостатком орнитин-карбамоилтрансферазы. Заболевание рецессивное, сцеплено с X-хромосомой. При полном дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения). Гипераммониемия может носить и транзиторный характер вследствие тяжелой перинатальной патологии [2].

Независимо от причины, гипераммониемия – всегда жизнеугрожающее состояние, приводящее к необратимым изменениям клеток головного мозга и других органов. Важно отметить, что степень тяжести повреждения центральной нервной системы (ЦНС) коррелирует не только с уровнем аммиака в крови, но и с продолжительностью данного состояния [3, 4].

Аммиак – продукт обмена азотсодержащих соединений, образующийся преимущественно в результате дезаминирования биогенных аминов, катаболизма аминокислот, нуклеотидов, а также азотистых

компонентов липидов и углеводов. Аммиак – чрезвычайно нейротоксичное вещество, в высокой концентрации приводящее к необратимому токсико-метаболическому поражению клеток ЦНС. В норме, благодаря функционированию орнитинового цикла, происходит процесс обезвреживания токсичного аммиака и превращение его в нетоксичную мочевины, которая в дальнейшем выделяется с мочой. Этот процесс осуществляется преимущественно гепатоцитами [5].

При физиологическом $\text{pH} > 7,35$ большая часть ($> 98\%$) аммиака присутствует в организме в виде ионов NH_4^+ , циркулирующего в кровеносном русле, количество же неионизированного NH_3 невелико ($\sim 1\%$). Однако любое паталогическое состояние, сопровождается сдвигом pH и резким нарастанием концентрации NH_3 , ковалентно связанного с ионами водорода. Учитывая его способность к диффузии через клеточные мембраны, это влечет за собой развитие токсического эффекта в клетке [6].

Проникновение NH_3 внутрь клеточных мембран и через гематоэнцефалический барьер осуществляется с помощью различных транспортных каналов, таких как ионные каналы и транспортеры K^+ или каналы аквапорина-8. Избыток NH_3 нарушает трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, а это влияет на проведение нервных импульсов [7].

В головном мозге цикл мочевины неактивен, аммиак обезвреживается путем соединения с глутаматом и образования глутамина в присутствии фермента глутаминсинтетазы. Избыточный синтез «токсического осмолита» глутамина в астроцитах, перегруженных аммиаком, способствует набуханию астроцитов и отеку мозга, что является пусковым фактором апоптоза, особенно у недоношенных новорожденных [8].

Кроме того, в условиях гипераммониемии запасы глутамата быстро истощаются, и его уровень восстанавливается за счет образования из альфа-кетоглутарата. Последний является ключевым продуктом в цикле Кребса (цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)), а его дефицит, возникающий в условиях гипераммониемии, приводит к нарушению работы этого цикла, угнетению синтеза АТФ и энергетическому голоданию как астроцита, так и самого нейрона.

Кроме того, альфа-кетоглутарат служит субстратом для образования ГАМК – тормозного медиатора, участвующего в работе приблизительно трети всех синапсов нервной системы. Следовательно, дефицит альфа-кетоглутарата при гипераммониемии резко повышает возбудимость в ЦНС [9, 10].

При повышении концентрации аммиака в клетках головного мозга происходит активация NMDA-рецепторов. NMDA-рецепторы являются особыми типами рецепторов, которые играют важную роль в нейротрансмиссии в ЦНС. Они получили свое название от N-метил-D-аспартата (NMDA), аминокислоты, которая является их агонистом.

Функция NMDA-рецепторов связана с передачей нервных импульсов и пластичностью нервной системы. Когда глутамат, основной возбуждающий нейротрансмиттер, связывается с NMDA-рецепторами, ионные каналы открываются, позволяя кальцию и натрию входить в нейрон. Это активирует различные внутриклеточные сигнальные пути и способствует изменению синаптической эффективности, как следствие, повышает продукции свободных радикалов, ведущих к повреждению астроцитов и микроглии [11, 12].

Важно отметить, что аммиак постоянно образуется в головном мозге, при этом его концентрация на 60–100% выше, чем в крови. Его способность связывать ионы водорода смещает pH крови в щелочную сторону (алкалоз), в результате увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, из-за чего кислород хуже проникает в клетки, снижается PO_2 в тканях и развивается гипоксия. Также гипераммониемия индуцирует перекисное окисление липидов, повреждающее в том числе и мембраны астроцитов [13].

Таким образом, гипераммониемия приводит к развитию энергетического дефицита в ЦНС, вызывает токсическое поражение и отек клеток головного мозга (ГМ) [14].

Транзиторная гипераммониемия (ТГА) у новорожденных развивается на фоне осложненного течения перинатального периода: асфиксии в родах, недоношенности, портосистемного шунтирования крови, почечной и печеночной недостаточности, желудочно-кишечного кровотечения, выявления при микробиологическом исследовании *Staphylococcus aureus*, представителей семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* spp, *Clostridium* spp., *Cryptococcus* spp. и др. [15].

Кроме того, гипераммониемия может являться побочным эффектом проведения терапии некоторыми

лекарственными препаратами (вальпроевая кислота, глюкокортикоиды и др.) [16]. В основе патогенеза гипераммониемии, ассоциированной с приемом вальпроевой кислоты (ВК), выделяют несколько возможных механизмов.

ВК изменяет метаболизм жирных кислот, ослабляет их β -окисление в митохондриях и цитозольное омега-окисление с образованием метаболитов, нарушающих активность ферментов цикла мочевины, что снижает скорость детоксикации аммиака в организме и приводит к гипераммониемии [17, 18]. Другой неблагоприятный эффект воздействия метаболитов вальпроевой кислоты – вторичный дефицит L-карнитина. Во-первых, ВК соединяется с L-карнитином, формируя вальпроилкарнитин, который свободно выделяется с мочой. Во-вторых, при длительном приеме ВК снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина. В конечном счете, влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм ВК в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза АТФ [19]. L-карнитин необходим для транспорта длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану и их дальнейшего β -окисления. При нарушении процесса β -окисления жирных кислот происходит накопление метаболитов, оказывающих неблагоприятный эффект на активность ферментов цикла мочевины, что также может приводить к развитию гипераммониемии [20]. Кроме того, было описано, что под воздействием ВК происходит активация почечной глутаминазы, которая стимулирует обратный выброс аммиака из почек в системный кровоток [21].

Одним из самых частых факторов развития транзиторной гипераммониемии (ТГА) у новорожденных является перенесенная асфиксия, вызывающая гипоксическое и токсико-метаболическое повреждение клеток центральной нервной системы. Впервые данное состояние у новорожденных было описано в 1978 г. R. Ballard и соавт., а в 1979 г. R. Goldberg и соавт. предположили, что ТГА ассоциирована с перинатальной асфиксией [22].

Асфиксия при рождении влечет за собой гипоксическую гибель клеток и, как следствие, повреждение различных органов, в большей степени ЦНС, а также почек и печени. На клеточном уровне гипоксическо-ишемическое поражение печени может активировать каскад биохимических реакций, ведущих к апоптозу и снижению функционального состояния печени, а, следовательно, и активности ферментов цикла мочевины. Кроме того, аммиак активирует звездчатые клетки печени, что приводит к фиброзу и уменьшению объема рабочей ткани [23].

Гипоксический стресс ускоряет катаболизм и, как следствие, приводит к повышенной продукции аммиака в организме. Также в условиях гипераммониемии за счет повышенной детоксикации NH_3 происходит быстрое истощение ферментативных систем печени, что затрудняет его дальнейшую утилизацию [24]. Таким образом, у детей, перенесших асфиксию, развивается не только гипоксическая гибель клеток ГМ, но и риск токсико-метаболического поражения нейронов.

Спектр первых клинических проявлений при ТГА и их тяжесть зависят от уровня аммиака в крови и, как правило, являются неспецифическими: частые срыгивания, рвота, потеря массы тела, неврологические нарушения различной степени выраженности в виде синдрома возбуждения или угнетения, сопора, комы, мышечной гипотонии либо гипертонуса.

При отсутствии своевременной терапии состояние детей может прогрессивно ухудшаться, отмечается развитие респираторных нарушений в виде апноэ или тахипноэ, судорог с переходом в кому и полиорганной недостаточности с клиническим симптомокомплексом сепсиса (sepsis-like syndrome) [15, 25].

Несмотря на то, что о транзиторной гипераммониемии у новорожденных известно уже несколько десятилетий, диагностика данного состояния и в настоящее время остается низкой.

Представляем клиническое наблюдение с целью привлечь внимание клиницистов к возможному развитию гипераммониемии у новорожденных на фоне перенесенной асфиксии, продемонстрировать важность ранней диагностики и своевременного назначения специфической терапии.

Девочка М. от II беременности I родов (I беременность – выкидыш на сроке гестации 5 недель в 2018 г.). 2-й ребенок из дихориальной диамниальной двойни, у 1-го ребенка гипераммониемия не диагностирована.

Беременность протекала на фоне уреаплазмоза, гестационной анемии, тромбоцитопении, новой

коронавирусной инфекции легкой степени на сроке 20–21 нед., субкомпенсированной формы хронической фето-плацентарной недостаточности (ХФПН), хронической гипоксии плода (ХГП). На сроке 34–35 недель развилась умеренная преэклампсия, потребовавшая госпитализации женщины. Оперативные роды на сроке 37 недель. Дихориальная диамниальная двойня. Тазовое предлежание обоих плодов.

Оценка по шкале Апгар (ОША) у девочки 4–6 б. Масса при рождении – 2540 г. Рост – 47 см. Диагностирована Врожденная аномалия костно-суставной системы: полидактилия обеих верхних конечностей.

С рождения состояние тяжелое, по данным анализа кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава пуповинной крови, отмечался субкомпенсированный смешанный ацидоз: $\text{pH} - 7,1$, $\text{pCO}_2 - 72,4$ мм рт. ст., $\text{pO}_2 - 28,3$ мм рт. ст., лактат – 5 ммоль/л, BE – 7,2.

Начата масочная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), с 5 – й минуты на фоне проведения масочной ИВЛ отмечаются прогрессирование дыхательных нарушений (стонущее дыхание, резко выраженное втяжением подреберий, вздутие грудной клетки, по Сильверман 8 б), проведена интубация трахеи, начата ИВЛ.

В условиях транспортного кувеза ребенок из родильного зала был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН и НД).

По данным Rg ОГК – очагово-инфильтративные тени не определяются, легочный рисунок обогащен за счет периваскулярного компонента.

Выставлен диагноз: Транзиторное тахипноэ новорожденного.

К концу первых суток ребёнок экстубирован, переведен на неинвазивную ИВЛ. Через 6 часов – кислороднезависим. Гемодинамические показатели с рождения стабильные.

В неврологическом статусе диагностирован синдром сниженной нервно-рефлекторной деятельности (гипорефлексия, мышечная гипотония). По данным нейросонографии (НСГ) – умеренная гиперэхогенность перивентрикулярной области. Учитывая неврологический статус, ОША 4–6 баллов, данные КОС, показатели НСГ, выставлен диагноз: Асфиксия умеренная.

На 4-е сутки состояние с отрицательной динамикой за счет развития судорожного синдрома. По данным НСГ – структурных изменений головного мозга нет. Нарушение тонуса сосудов по типу вазоспазма. По данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии регистрируется генерализованная эпилептиформная медленно-волновая активность в виде разрядов сгруппированных спайков, после которых выявлено резкое угнетение биоэлектрической активности.

Осмотрена неврологом и выставлен диагноз: Асфиксия новорожденного умеренная. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, острый период. Судорожный синдром. Рекомендована противосудорожная терапия – Derakini – сироп по 20 мг/кг массы тела в 2 приема через рот.

На 6 сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН и НД). При поступлении состояние ребёнка средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики, обменных нарушений.

На 7 сутки жизни регистрируется ухудшение состояния – отмечалась выраженная термоллабильность, бледность кожных покровов, склонность к брадикардии, росли неврологические изменения. Выявлялось резкое снижение спонтанной двигательной активности, реакции на тактильные и болевые раздражители, безусловных рефлексов Бабинского с обеих сторон и верхнего хватательного ($D = S$).

Проводился дифференциальный диагноз между инфекционным токсикозом на фоне реализации инфекционного процесса и метаболическим кризом.

Инфекционный процесс исключен: в гемограмме общее количество лейкоцитов и отдельных фракций в пределах референсных значений, С-реактивный белок (СРБ) отрицательный, показатели КОС компенсированные, рентгенологически данных за реализацию пневмонии нет.

По данным биохимического исследования, уровень глюкозы сыворотки крови (5,2 ммоль/л) и концентрация электролитов (K, Ca, Na, Mg, Cl) соответствуют референсным показателям. Уровень аммиака повышен – 287 мкг/дл (169 ммоль/л)

Учитывая судорожный синдром, возникший на 4-е сутки жизни, повышение аммиака в крови,

заподозрено наследственное заболевание обмена белка.

Проведена немедленная коррекция терапии, направленная на снижение уровня аммиака в крови. Девочка переведена на кормление по физиологической потребности аминокислотной смесью (с целью снижения белковой нагрузки) через соску из расчета 160 мл/кг, что соответствует 105 ккал/кг, белка 2,8 г/кг/сут. под контролем гликемического профиля с целью предотвращения процессов катаболизма. Показаний для назначения ребенку с гипераммониемией препарата, связывающего аммиак, *Natrii benzoas* не было.

Учитывая, что одним из побочных эффектов препарата вальпроевой кислоты является гипераммониемия, препарат был отменен, назначен *Levetiracetamum* 7 мг/кг 2 раза per os. Учитывая субкомпенсированный метаболический ацидоз, церебральный вазоспазм, назначена инфузионная терапия – *Inosinum + Nicotinamidum + Riboflavinum + Acidum succinicum* 2 мл/кг/сут. на 10% *Glucose* с целью восстановления цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и купирования дефицита энергии для клеток мозга на фоне гипераммониемии. Введение *Inosinum + Nicotinamidum + Riboflavinum + Acidum succinicum* (Цитофлавин) сочетали с *Inosinum + Megluminum + Methioninum + Nicotinamidum + Acidum succinicum* (Ремаксол) 10 мл/кг с 10% глюкозой 1:1 с целью купирования каскада биохимических реакций, ведущих к апоптозу и снижению функционального состояния печени, а, следовательно, и активности ферментов цикла мочевины [26]. На фоне данной терапии аммиак снижался 156-140-144 мкмоль/л (92-82-84 мкг/дл).

Проведена телемедицинская консультация (ТМК) № 1 с ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Заключение по результатам ТМК: Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (Церебральная ишемия 2 ст). Симптоматические неонатальные судороги. Транзиторная гипераммониемия. Синдромальная форма патологии?

Согласно рекомендациям ТМК, девочка переведена на кормление адаптированной смесью для доношенных, увеличен каллораж до 110–115% от физиологической потребности (120–126 ккал/кг) за счет глюкозы, уменьшена дотация белка до 1,5 г/кг/сут, под контролем гликемии, аммиака. Уровень аммиака снизился до 112–121 мкмоль/л, однако появилось раздражение на щеках, шелушение, папулезные высыпания, вздутие живота, усиленное газообразование. Учитывая, что у мамы в детстве был атопический дерматит, у 1 ребенка из двойни кожно-интестинальный синдром после добавления в пищевой рацион матери творога, молока, появление эозинофилии у девочки в общем анализе крови после перевода на адаптированную смесь для доношенных, исключали аллергию на белок коровьего молока.

Девочка переведена на кормление смесью с частичным гидролизом белка, параллельно проводилась дотация глюкозы. Кожный синдром купировался, аммиак 106 мкмоль/л.

Учитывая слабopоложительную весовую динамику, отсутствие прироста окружности головы, предпринималась попытка увеличить дотацию белка до 2 г/кг/сут. однако уровень аммиака в динамике нарастал до 121 мкмоль/л, что потребовало вновь снизить количество белка в питании до 1,5 г/кг/сут. Девочка вновь переведена на смесь аминокислот.

Проведена повторная телемедицинская консультация (ТМК) № 2 с ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Заключение по результатам ТМК: Последствие перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (Церебральная ишемия 2 ст). Симптоматические неонатальные судороги в анамнезе. Неонатальная гипераммониемия. Синдромальная форма патологии? На момент консультации у ребенка нельзя исключить активизацию катаболических процессов на фоне сниженной дотации белка, что в свою очередь может провоцировать гипераммониемию. Рекомендовано: продолжить питание смесью аминокислот с постепенным расширением белковой нагрузки под контролем уровня аммиака. Сохранить калорийность 110–115% от суточной потребности. Провести анализ органических кислот в моче.

Девочке проводилось постепенное расширение объема кормления с ограниченной дотацией белка, шаг увеличения белковой нагрузки не превышал 0,5 г/кг в сутки под контролем уровня аммиака в крови до физиологической потребности (2,8 г/кг/сут, 115 ккал/кг/сут., 160 мл/кг/сут.). Аммиак через 5 дней после начала кормления по физиологической потребности составил 90-96 мкмоль/л.

Получены результаты анализа органических кислот в моче: повышена 2-оксоглутаровая кислота, 3-индолилуксусная кислота, фенилглиоксиловая кислота, сукциновая кислота (маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот, отражают митохондриальную дисфункцию), снижена гиппуровая кислота (нарушение обменных процессов в печени), что соответствует изменениям метаболизма транзиторного характера.

В возрасте 1 месяца 6 дней состояние ребенка оставалось средней степени тяжести, стабильное. Заслуживает внимание за счет неврологической симптоматики. На осмотр реагирует двигательным оживлением, глазки открывает. Глазная симптоматика в виде горизонтального нистагма. Взгляд не фиксирует. Мышечный тонус повышается при осмотре, в ногах флексорный гипертонус. Рефлексы орального автоматизма вызываются, спинальные снижены.

Получает энтеральное питание смесью аминокислот по 60 мл, сосет активно, не срыгивает. В весе динамика положительная.

Диагноз клинический: Основной: Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, острый период. Симптоматические неонатальные судороги. Сопутствующий: 1. Нарушение обмена: транзиторная гипераммониемия. 2. ВАР костно-суставной системы: Полидактилия обеих кистей. Серома рудимента правой кисти.

Девочка переведена в ГУЗ "Краевая детская клиническая больница" для оперативного лечения серомы. В возрасте 1 мес. 20 дней выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе сохранялись гипертонус мышц конечностей, оживление сухожильных рефлексов. Эквивалентов судорожного синдрома не отмечалось.

Учитывая нестабильную весовую динамику, по рекомендации участкового педиатра девочка переведена на вскармливание адаптированной молочной смесью в возрасте 2 мес. 10 дней. Контроль аммиака не проводился, хотя даже при транзиторной гипераммониемии сохраняются минимум до 1 года особенности обмена аммиака.

В возрасте 4 мес. мама обратила внимание на замирания ребенка при положении на спине, повторяющиеся в течение суток до 5–6 раз. Проведен видео-электро-энцефалографический мониторинг, по результатам которого во время медленного сна регистрируется диффузная эпилептиформная активность в виде разрядов сгруппированных спайков, быстрой активности. Уровень аммиака вырос до 126 мкмоль/л, рекомендован перевод ребенка на смесь аминокислот. Однако из-за сложности вскармливания ребенка смесью аминокислот педиатр перевел девочку вновь на адаптированную смесь без контроля уровня аммиака в крови. Невролог назначил девочке Levetiracetamum на 3 месяца, на фоне приема которой, судорожный синдром клинически купировался, препарат был отменен, хотя клиническое купирование судорог не исключает их субклинического течения, и при отмене противосудорожных препаратов у таких детей обязательно проведение электроэнцефалографии.

В возрасте 9 мес. клинические проявления судорожного синдрома возобновились. У девочки диагностирована задержка нервно-психического развития тяжелой степени. Физическое развитие соответствует возрасту. По данным видео-энцефалографического-мониторинга зарегистрирована эпилептиформная активность. По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга: сформировались атрофические изменения лобных и височных долей. При контроле уровень аммиака повышен до 128 мкмоль/л.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подчеркивает чрезвычайную важность контроля уровня аммиака в крови у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию в 1-е и 3-и сутки жизни и на фоне отрицательной динамики состояния новорожденных после периода светлого промежутка на 1 месяце жизни.

Важно помнить, что при выявлении гипераммониемии необходимо проводить дифференциальную диагностику с нарушением белкового обмена (НБО), которая включает исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, исследование спектра органических кислот в моче и молекулярно-генетическое исследование на панель НБО или полноэкзомное секвенирование.

У новорожденных детей гипераммониемия может быть расценена как транзиторная на основании отрицательных результатов обследования на НБО и нормализации уровня аммиака в динамике, однако

при наблюдении за такими детьми на участке минимум до 1-го года при смене питания, появлении минимальной неврологической симптоматики в виде даже эквивалентов судорог, необходимо продолжить контроль за уровнем аммиака, что позволит своевременно провести корректирующую терапию. При этом степень тяжести повреждения ЦНС коррелирует не только с уровнем аммиака в крови, но и с продолжительностью данного состояния. При отсутствии своевременной диагностики и лечения гипераммониемия может привести к тяжелым необратимым поражениям головного мозга.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Попова Н.Г. – 60 % (обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Кочерова В.В. – 30 % (обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Контеева М.В. – 10% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.21 – Педиатрия

Список литературы:

1. Mayatepek E. Inborn errors of metabolism - early detection, key symptoms and therapeutic options. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017. 109
2. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. Diabetes Obes. Metab. 2009.11 (9). 823–835. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01054.x>; PMID: 19531057.
3. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. Pediatr. Res. 2004.56. 671.
4. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. J. Inherit. Metab. Dis. 2007. 30 (6). 865-879
5. Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. Biochem. J. 1990. 267 (2). 281–290. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2670281>; PMID: 2185740
6. Weiner I.D., Verlander J.W. Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2016. 25 (5). 436–443. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000255>; PMID: 27367914.
7. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V. et al. Ammonia toxicity: from head to toe? Metab. Brain Dis. 2017.32 (2). 529-538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9938-3>; PMID: 28012068.
8. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Arch. Biochem. Bioph. 2013. 536 (2). 101-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>
9. Braissant O., McLin V.A., Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. J. Inherit Metab. Dis. 2013. 36 (4). 595–612. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9546-2>; PMID: 23109059
10. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. и соавт. Совершенствование оказания помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 1. 17- 24. DOI: https://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_17
11. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 1995.1. 201–207.
12. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. J. Inherit. Metab. Dis. 1998. 21.6-20. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1005393104494>
13. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Siegel G.J., Albers R.W., Katzman R. (eds). Basic Neurochemistry. Boston: Little Brown, 1981. 857 p

14. Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 206 p
15. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Pediatr. Taiwan*. 2005. 46 (2). 94–96.
16. Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю. и соавт. Гипераммониемия в практике неонатолога. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. 65 (6). 98–107. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107>.
17. Kondo T., Ishida M., Kaneko S. et al. Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? *Epilepsia*. 1992. 33. 550-554.
18. Laub M.C. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia*. 1986. 27. 55-59.
19. Yokoyama S., Yasui-Furukori N., Nakagami T. et al. Association between the serum carnitine level and ammonia and valproic acid levels in patients with bipolar disorder. *Ther. Drug Monit*. 2020. 42.766-770.
20. Engel A.G., Rebouche C.J. Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1984. 7 (1). 38–43
21. Warter J.M., Brandt C., Marescaux C. et al. The renal origin of sodium valproate induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology*. 1983. 33.1136-1140.
22. Соколова Е.В., Дегтярева А.В., Ушакова Л.В. и соавт. Ассоциация гипераммониемии с перинатальной асфиксией у новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023. 11 (1).10–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-10-18>
23. Konecki U.L., Batshaw M.L. Inborn errors of urea synthesis. In: Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice*. 5th ed. Philadelphia : Elsevier/Saunders; 2012. 362–363.
24. Keiding S., Sorensen M., Bender D. et al. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography *Hepatology*. 2006. 43.42-50
25. Enns G.M. Inborn errors of metabolism masquerading as hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neo Reviews*. 2005. 6. 549-558
26. Алексенко С.А., Колтунов А.С., Агеева Е.А., Сергеева А.Ю. Комплексная оценка эффективности Ремаксол у больных стеатогепатитом с гипераммониемией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020. 83 (5). 24-28. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-5-24-28>.

References:

1. Mayatepek E. *Inborn errors of metabolism - early detection, key symptoms and therapeutic options*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017. 109
2. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes. Metab*. 2009. 11(9). 823-835. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01054.x>; PMID: 19531057
3. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr. Res*. 2004. 56. 671–679
4. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007. 30 (6). 865–879
5. Häüssinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem. J*. 1990. 267 (2). 281–290. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2670281>; PMID: 2185740
6. Weiner I.D., Verlander J.W. Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016. 25 (5). 436–443. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000255>; PMID: 27367914
7. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P. et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab. Brain Dis*. 2017. 32(2). 529-538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9938-3>; PMID: 28012068
8. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch. Biochem. Bioph* 2013. 536 (2). 101-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>

9. Braissant O., McLin V.A., Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013. 36 (4). 595–612. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9546-2>; PMID: 23109059
10. Maruyeva N.A., Shnayder N.A., Shirshov YU.A., Gol'tvanitsa G.A., Leont'yeva YE.V. Improving the provision of assistance to children with epilepsy and convulsive syndromes *Zabaikalsky medical Bulletin*. 2018. 17- 24 DOI: https://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_17 in Russian
11. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 1995. 1. 201–207
12. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998. 21. 6–20. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1005393104494>
13. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Siegel G.J., Albers R.W., Katzman R. (eds). *Basic Neurochemistry*. Boston : Little Brown, 1981. 857 p
14. Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 206 p
15. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Pediatr. Taiwan*. 2005. 46 (2). 94–96.
16. Degtyareva A.V., Sokolova YE.V., Zakharova YE.YU., Isayeva M.KH., Vysokikh M.YU., Ivanets T.YU. et al. Hyperammonemia in the practice of a neonatologist. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 65 (6). 98–107. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107>. in Russian
17. Kondo T., Ishida M., Kaneko S., Hirano T., Otani K., Fukushima Y. et al. Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? *Epilepsia*. 1992. 33. 550–554
18. Laub M.C. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia*. 1986. 27. 55-59.
19. Yokoyama S., Yasui-Furukori N., Nakagami T., Miyazaki K., Ishioka M., Tarakita N. et al. Association between the serum carnitine level and ammonia and valproic acid levels in patients with bipolar disorder. *Ther. Drug Monit.* 2020. 42. 766–770
20. Engel A.G., Rebouche C.J. Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1984. 7 (1). 38-43
21. Warter J.M., Brandt C., Marescaux C. et al. The renal origin of sodium valproate induced hyperammonemia in fasting humans // *Neurology*. 1983. 33. 1136–1140.
22. Sokolova YE.V., Degtyareva A.V., Ushakova L.V. et al. Association of hyperammonemia with perinatal asphyxia in newborns. *Neonatology: news, opinions, education*. 2023. 11 (1). 10–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-10-18> in Russian
23. Konecki U.L., Batshaw M.L. Inborn errors of urea synthesis. In: Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice*. 5th ed. Philadelphia : Elsevier/ Saunders; 2012. 362–363
24. Keiding S., Sorensen M., Bender D., et al. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology*. 2006. 43. 42-50
25. Enns G.M. Inborn errors of metabolism masquerading as hypoxic-ischemic encephalopathy. *NeoReviews*. 2005. 6(12). 549-558
26. Aleksenko S.A., Koltunov A.S., Ageyeva YE.A., Sergeyeva A.YU. Comprehensive assessment of the effectiveness of Remaxol in patients with steatohepatitis with hyperammonemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020. 83 (5). 24-28. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-5-24-28> in Russian.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А., Горбунов В.В.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....1

Коростелев А.С., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Худайназарова К.А., Булатов А.В.,

Силина Н.Н., Захаров П.И., Иевлева Т.В.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА.....11

Куцый М.Б., Альтшулер Н.Э., Паринов О.В., Попугаев К.А.

СОЧЕТАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИЙ, ВЫЗВАННОЕ КРИТИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ УПРАВЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....20

Лазарева О.В., Шифман Е.М., Баринов С.В., Шкабарня Л.Л., Толкач А.Б., Тирская Ю.И.,

Кадцына Т.В., Пуха А.Е., Чуловский Ю.И.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У РОДИЛЬНИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ АКУШЕРСКИЕ СОСТОЯНИЯ.....32

Овчиников Е.Н., Кубрак Н.В., Дюрягина О.В., Киреева Е.А., Тушина Н.В., Юшков Б.Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНДУКЦИИ ОСТЕОМИЕЛИТА У КРЫС РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ.....44

Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Караваева Т.М., Терешков П.П.,

Переломова А.А., Коцюржинская Н.Н.

РОЛЬ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (ICAM-1), АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ КЛЕТОК (VCAM-1) И КАЛЬПРОТЕКТИНА (MRP8/14) В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.....52

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Быков Ю.В., Обедин А.Н., Зинченко О.В., Муравьева А.А., Яцук И.В., Волков Е.В., Фишер В.В.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....61

Вечорко В.И., Зимин А.А., Обухова Е.В.

ОЦЕНКА УРОВНЯ СОЗНАНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ КОМЫ ГЛАЗГО И ШКАЛЫ FULL OUTLINE OF UNRESPONSIVENESS.....73

Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Массоров В.В.

РОЛЬ ГЛИКОКАЛИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....80

Дац А.В., Дац Л.С.

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.....90

Комарова Е.Ю., Златник Е.Ю., Комарова Е.Ф., Новикова И.А., Сагакянц А.Б., Енгибарян М.А.,
Ишопина О.Г., Дженкова Е.А., Позднякова В.В., Шалашная Е.В.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ ПОЛОСТИ
РТА.....102

Минеева А.А., Макарова Л.В., Антонов О.В.
TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ЧАСТЬ 2.....112

Ремнева О.В., Бельницкая О.А., Игитова М.Б., Фадеева Н.И., Гаранин С.А.
СИНДРОМ АШЕРМАНА: ОТ ЭТИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ.....122

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Батаева Е.П., Калинина Л.Р., Помулева Т.В., Иванова Н.П., Сущенко Р.А., Пляскина Е.В.
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ.....135

Каюкова Е.В., Дударев В.А., Баркан Т.М., Зайкина А.А.
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ВУЛЬВАРНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ.....144

Попова Н.Г., Кочерова В.В., Контеева М.В.
ГИПЕРАММОНИЕМия В НЕОНАТОЛОГИИ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ.....152