

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
2021**



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2021_2_1

УДК 616-053.2-022-036.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Долина А.Б.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА В Г. ЧИТЕ

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

Цель исследования. Изучить заболеваемость ротавирусной инфекцией за период с 2014 по 2020 гг. среди госпитализированных в ККИБ г. Читы с острой кишечной инфекцией (ОКИ) детей в возрасте от 0 до 17 лет.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ цифровых данных статистических отчетов ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг. Статистическая обработка проводилась с использованием «Statistica 10».

Результаты. С 2014 по 2019 гг. количество госпитализированных детей с вирусной диареей увеличилось в 2,3 раза. В 2020 году число больных кишечной инфекцией сократилось на 35%. Ротавирусная инфекция (РВИ) составила в среднем 24,5% среди острых кишечных инфекций и 72,1% в структуре причин вирусных диарей. Заболеваемость ротавирусной инфекцией в 2020 году по сравнению с 2014 стала выше на 27,1%, но доля РВИ среди других вирусных диарей, напротив — меньше на 24,8%. Зафиксировано значительное снижение в 1,7 раза ($p<0,05$) показателя заболеваемости ротавирусной инфекцией среди детей первого года жизни.

Выводы. Выявлен рост заболеваемости РВИ с 2014 по 2020 гг. на фоне значительного снижения числа госпитализированных детей с острыми кишечными инфекциями в 2020, при этом отмечено уменьшение случаев ротавирусной диареи среди детей первого года жизни.

Ключевые слова. Дети, ротавирусная инфекция, заболеваемость, острая кишечная инфекция, эпидемиологии.

Andreeva E.V., Miromanova N.A., Dolina A.B.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ROTAVIRUS INFECTION AMONG HOSPITALIZED CHILDREN IN CHITA

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

The purpose of the study. To study morbidity rate of rotavirus infection for the period 2014-2020 among hospitalized in regional clinical infectious diseases hospital children with acute intestinal infection aged 0 to 17 years.

Materials and methods of research. A retrospective analysis of the digital data of the statistical reports of the clinical infectious diseases hospital of Chita for the period 2014-2020 was carried out. Statistical processing was performed using "Statistica 10".

Results. From 2014 to 2019, the number of hospitalized children with viral diarrhea increased by 2.3 times. In 2020, the number of patients with intestinal infection decreased by 35%. The incidence of bacterial diarrhea in children decreased by 56.5%, and viral diarrhea increased – 69.3%. Rotavirus infection (RVI) accounted for an average of 24.5% among intestinal infections and was 72.1% among other viral diarrheas. The morbidity rate of rotavirus infection in 2020 compared to 2014 became higher by 27.1%, but the proportion of RVI among other viral diarrheas, on the contrary, became lower by 24.8% and mainly among children of the first year of their life – 1.7 times ($p<0.05$).

Conclusions. The increase in the morbidity rate of RVI from 2014 to 2020 was revealed against the background of a significant decrease in the number of hospitalized children with acute intestinal infections in 2020. At the same time, there was a decrease in cases of rotavirus diarrhea among children in their first year of life.

Keywords. Children, rotavirus infection, the morbidity of acute intestinal infection, epidemiology.

Высокий уровень заболеваемости и смертности определяет проблему острых кишечных инфекций (ОКИ) в детском возрасте как актуальную [1].

В России ОКИ среди детей от 0 до 14 лет в структуре заболеваемости инфекционными болезнями, по данным Росстата, занимают 3 место и уступают по распространенности только острым респираторным инфекциям и ветряной оспе [2]. С 2000 по 2018 гг. заболеваемость бактериальными острыми кишечными инфекциями (БОКИ) снижается, в то же время вирусными ОКИ (ВОКИ) – нарастает со среднегодовым темпом прироста до 384,1% [3].

Ротавирусный гастроэнтерит лидирует в структуре причин вирусных диарей, вызывая от 54,9% до 63,2 % кишечных инфекций у детей [4,5]. Заболеваемость ротавирусной инфекцией (РВИ) в 2019 г. в РФ остается на высоких цифрах и составила 70,26 на 100 тыс. населения, несмотря на существенное её снижение – на 13,6 % на фоне на роста количества привитых детей против РВИ с 2014 года. Иммунизацией охвачена небольшая часть территории государства, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. Наиболее высокие показатели заболеваемости в Российской Федерации зарегистрированы среди детей в возрасте 1–2 лет (1092,74 на 100 тыс. населения) и на первом году жизни (878,77) [6].

Ситуация в России в 2020 году изменилась, что было связано с введением ограничительных мероприятий по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19. Заболеваемость ОКИ стала ниже почти в 2 раза в сравнении со среднемноголетним показателем в период проведения этих ограничительных мер, что было зарегистрировано по данным форм федерального статистического наблюдения. Так, если за 8 месяцев 2019 года было зафиксировано 502 103 случая острых кишечных инфекций, то в 2020 за тот же период 296 692 [7].

Изучение этиологической структуры острых кишечных инфекций среди госпитализированных детей, уровня заболеваемости до и в период проведения ограничительных мероприятий, а также определение места вирусных диарей, ротавирусной инфекции в общей структуре ОКИ имеет большое практическое значение для мероприятий, направленных на их профилактику, лечение и мониторинг.

Цель исследования. Изучить заболеваемость ротавирусной инфекцией за 2014-2020 гг. среди госпитализированных в ККИБ г. Читы с острой кишечной инфекцией детей в возрасте от 0 до 17 лет.

Задачи исследования.

1. Оценить этиологическую структуру острых кишечных инфекций (ОКИ) среди госпитализированных детей, в зависимости от возраста и изучить динамику показателя заболеваемости ОКИ за период с 2014 по 2020 гг. в ККИБ г. Читы.
2. Сравнить показатели заболеваемости ВОКИ и БОКИ.
3. Определить место ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций и среди причин вирусных диарей у госпитализированных детей в зависимости от возраста и изучить динамику показателя заболеваемости РВИ.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ цифровых данных статистических отчетов ККИБ г. Читы за 2014-2020 гг. Проанализирована госпитализированная заболеваемость ВОКИ (БОКИ, РВИ) = Число случаев ВОКИ (БОКИ, РВИ) у выбывших из стационара больных $\times 100 /$ Общее число острых кишечных заболеваний у выбывших больных из стационара за год.

Проведен расчет показателей динамики числа госпитализированных детей с ОКИ и заболеваемости ВОКИ, БОКИ, РВИ: цепные и базисные абсолютные приросты, темпы роста, темпы прироста, средний уровень ряда, средний темп роста, средний темп прироста. Выполнено аналитическое выравнивание: изучена временная зависимость динамики изучаемых показателей от года. На этапе спецификации был выбран линейный тренд. Оценены его параметры методом наименьших квадратов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-10»,

Microsoft Excel 2010, применялись методы непараметрической статистики с использованием критерия χ^2 , коэффициента детерминации и критерия Фишера, различия считались статистически значимыми при ($p < 0,05$). Сравнимые группы не имели статистических различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В ККИБ г. Читы за 7 лет было госпитализировано 8654 пациента в возрасте от 0 до 17 лет с различными формами острой кишечной инфекции (таб. 1).

При оценке многолетней динамики числа госпитализированных детей в ККИБ по поводу ОКИ в возрасте от 0 до 17 лет отмечено, что в 2020 году, по сравнению с 2019, число пациентов с ОКИ уменьшилось на 35% (440). Максимальный прирост наблюдался в 2017 году (234 случая), минимальный зафиксирован в 2020 г. (-440). При расчёте базисных показателей установлено, что в 2020 году, по сравнению с 2014, число госпитализированных с ОКИ уменьшилось на 27% (303 случая). Уменьшение числа больных, вероятно, связано с изменившейся эпидемической ситуацией в стране и введением ограничительных мероприятий по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19, что в свою очередь привело к сокращению числа контактов, посещений общественных мест и учреждений населением, а также увеличило частоту применения антисептиков у детей и взрослых. Такие мероприятия являлись также профилактикой распространения острых кишечных инфекций.

Таблица 1

Цепные и базисные значения ряда динамики показателя числа госпитализированных детей в ККИБ г. Читы с острыми кишечными инфекциями в период 2014–2020 гг.

Год	Число госпитализированных в ККИБ с ОКИ, абс.	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2014	1118	-	-	100	100	-	-	-
2015	1327	209	209	118.69	118.69	18.69	18.69	11.18
2016	1284	-43	166	96.76	114.85	-3.24	14.85	13.27
2017	1518	234	400	118.22	135.78	18.22	35.78	12.84
2018	1337	-181	219	88.08	119.59	-11.92	19.59	15.18
2019	1255	-82	137	93.87	112.25	-6.13	12.25	13.37
2020	815	-440	-303	64.94	72.9	-35.06	-27.1	12.55

Выполнено аналитическое выравнивание, изучена временная зависимость изменения показателей относительно ряда времени (годы), на этапе сертификации выбран линейный ряд. Статистическая значимость проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера. В исследуемой ситуации отмечена общая вариабельность 12,2% показателя числа госпитализированных детей с ОКИ, при которой с каждым годом количество госпитализированных в среднем уменьшалась на 35,7 ($F < F_{кр}$, коэффициент детерминации статистически незначим). Проведенное аналогичное исследование за период с 2014 по 2019 гг. указало на средний ежегодный темп прироста 2,3% (на ежегодное увеличение пациентов на 27). Разнонаправленные результаты, полученные при исследовании, связаны с тем, что первом случае анализируемый ряд включал значение 2020 года, значительно отличающееся от среднееголетнего уровня на 37,6%.

В сравнении с 2014 годом зарегистрировано уменьшение общего числа госпитализированных детей с ОКИ в 1,4 ($p < 0,05$) раза, при этом также отмечена разнонаправленность изменений в уровне инцидентности, связанная с возрастом. На долю детей первого года пришлось в среднем 33,9% случаев, дети 1-17 лет составили, соответственно, 66,1% (рис 1). В возрастной категории 1-17 лет заболеваемость возросла в 1,3 раза ($p < 0,05$), тогда как у детей первого года жизни – снизилась в 1,8 раза ($p < 0,05$) (рис.1).

В 2020 году, в сравнении с 2019, число госпитализированных пациентов снизилось в возрастной когорте 1-17 лет на 30,8%, среди детей 1 года – на 45,9%. При этом в возрастных группах отмечены разнонаправленные тенденции: склонность к увеличению заболеваемости

у детей старшего возраста в 1,1 раза ($p>0,05$) и уменьшению – в младенческой группе в 1,2 раза ($p>0,05$) (рис. 1).

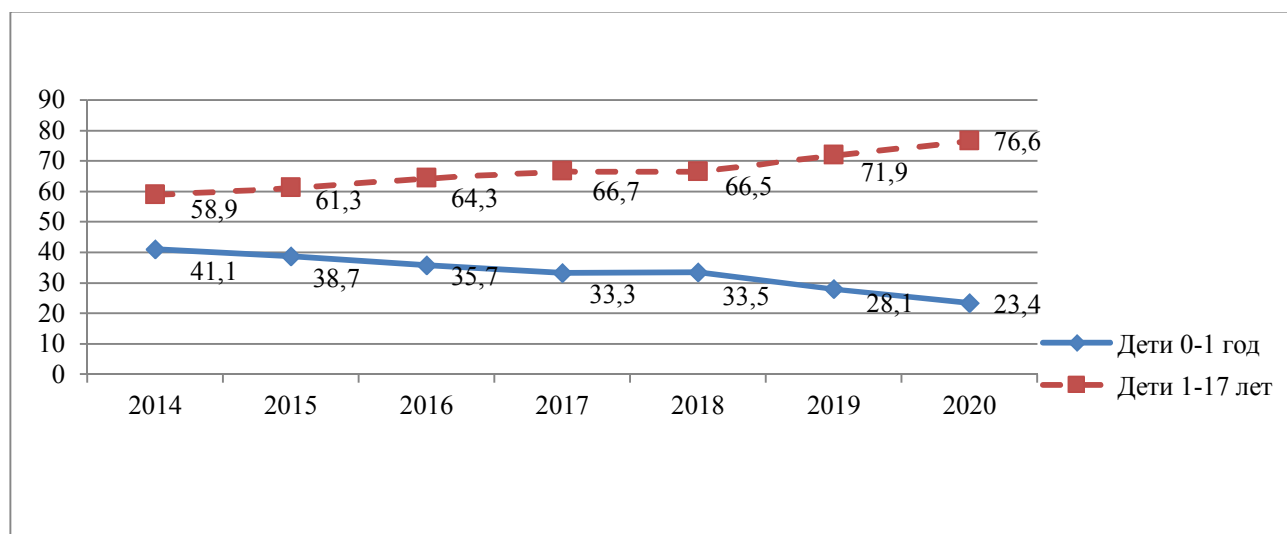


Рис.1. Динамика показателя заболеваемости ОКИ в разных возрастных группах по данным ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг.

Современные методы лабораторной диагностики позволяют идентифицировать большой спектр возбудителей острых кишечных инфекций. В последние годы стало возможно расшифровывать не только бактериальные инфекции, но и заболевания, вызванные вирусами. С 2014 по 2020 гг. удалось установить этиологию в $41,1\% \pm 13,8$ (3556), случаев при этом, конечно, значительная доля ОКИ осталась этиологически нерасшифрованной и составила 59,1% (5098) (табл. 2).

В 2014 году в общей структуре ОКИ на первом месте были кишечные инфекции неуточненной этиологии (КИНЭ) 65,8% (735), на втором – вирусные острые кишечные инфекции 21,8% (244), на третьем месте – бактериальные ОКИ, которые составили 12,4% (139). Около 1/3 случаев ОКИ пришлось на детей первого года жизни. В дальнейшем этиологическая расстановка сохранялась прежней.

Таблица 2

Этиологическая структура заболеваемости детей острой кишечной инфекцией по данным ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг.

Критерии	Число госпитализированных детей (абс.)/заболеваемость(%) за год							Всего абс./(%)
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
БОКИ	139 /12,4	91/ 6,86	98/ 7,63	95/ 6,26	71/ 5,31	44/ 3,51	44/ 5,40	582/ 6,77
ВОКИ	244/ 21,8	348/ 26,2	426/ 33,2	477/ 31,4	606/ 45,3	572/ 45,6	301/ 36,9	2974/ 34,3
КИНЭ	735/ 65,8	888/ 66,9	760/ 59,2	946/ 62,3	660/ 49,4	639/ 50,9	470/ 57,7	5098/ 58,9
РВИ	194/ 17,4	284/ 21,4	299/ 23,3	377/ 24,8	473/ 35,4	337/ 26,9	180/ 22,1	2144/ 24,5

Для сравнения госпитализированной заболеваемости детей вирусной и бактериальной ОКИ за период с 2014 по 2020 гг. были изучены соответствующие показатели динамики.

Анализ заболеваемости ВОКИ у детей от 0 до 17 лет показал следующее. В 2018 г. зарегистрирован максимальный прирост изучаемого показателя (13,9), и при сравнении с 2017 годом этот уровень заболеваемости вирусной ОКИ был выше на 44,3%. Минимальный прирост отмечен в 2020 году (-8,7). Тенденция ряда возрастающая, что указывает на увеличение заболеваемости ВОКИ. Сравнивая показатели 2020 года с 2014, следует

отметить, что заболеваемость возросла на 69,3% при среднем ежегодном возрастании на +9,2%, средним абсолютным приростом 2,53.

Изучена временная зависимость анализируемого показателя от года. Установлено, что с каждым годом показатель заболеваемости (%) ВОКИ в среднем увеличивался на 3,2 ($F > F_{кр}$; $p < 0,05$).

Уровень госпитализированной заболеваемости бактериальной ОКИ в 2020 году по сравнению с 2014 стал ниже на 56,5%. Максимальный прирост наблюдался в 2020 г. (1,89), минимальный зарегистрирован в 2015 (-5,54). Среднее значение госпитализированной заболеваемости БОКИ за анализируемый период составило 6,41 %. При оценке многолетней динамики показателя инцидентности бактериальными и вирусными диареями были выявлены разнонаправленные тенденции (таб. 2). Так, в течение периода с 2014 по 2020 гг. уровень заболеваемости бактериальными ОКИ снижался, тогда как вирусными – напротив, нарастал, со среднегодовым темпом прироста соответственно -12,9% и +9,2%.

При сравнении показателей заболеваемости вирусными и бактериальными диареями в 2020 и 2014 гг. у детей 0–17 лет, было установлено, что доля госпитализированных детей с ВОКИ увеличилась на 69,3% ($p < 0,001$), с бактериальной инфекцией – уменьшилась на 56,5% ($p < 0,001$) (рис. 2).

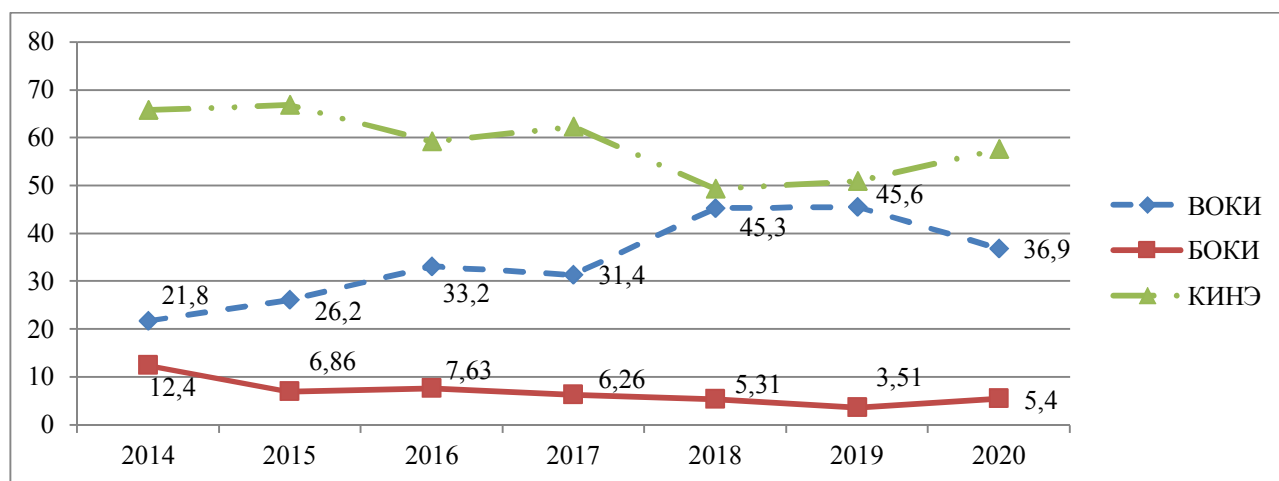


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости у детей 0–17 лет вирусными и бактериальными острыми кишечными инфекциями по данным ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг.

В структуре ОКИ среди детей от 0 до 17 лет заболевания, вызванные вирусами, в исследуемый период 2014–2020 гг. в среднем составили 34,3% (2974): в возрастной категории до 1 года – 10,1% (877), от 1 года до 17 лет – 24,2% (2097).

В общей структуре ВОКИ повозрастная характеристика следующая: 70,5% случаев зарегистрировано среди детей от 1 до 17 лет, третья часть от всех вирусных кишечных инфекций отмечена у детей первого года жизни (таб. 3). В 2020 году заболеваемость в возрастной когорте 0–1 в сравнении с 2019 и 2014 снизилась в 1,3 ($p > 0,05$) и 1,6 ($p < 0,05$) раза, соответственно. У детей 1–17 лет данный показатель в 2019 и 2014 гг. имел тенденцию к возрастанию в 1,2 ($p > 0,05$) и 1,1 ($p > 0,05$) раза.

Таблица 3

Возрастная структура заболеваемости ВОКИ среди госпитализированных детей
в ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг.

Возраст	Число госпитализированных детей с ВОКИ (абс.)/заболеваемость (%)							Всего абс./ (%)
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
0-17 лет	244/ 100	348/ 100	426/ 100	477/ 100	606/ 100	572/ 100	301/ 100	2974/ 100
1-17 лет	168/ 68,9	228/ 65,5	281/ 66	326/ 68,3	423/ 69,8	427/ 74,7	244/ 81,1	2097/ 70,5
0- 1 год	76/ 31,1	120/ 34,5	145/ 34,3	151/ 31,7	183/ 30,2	145/ 25,3	57/ 18,9	877/ 29,5

Доля ротавирусной инфекции среди детей 0-17 лет, госпитализированных по поводу ОКИ с 2014 по 2020 гг., в среднем составила 24,5% (2144): в возрастной категории 0-1 год – $7,2 \pm 1,97\%$, в возрасте от 1 до 17 лет – $17,3 \pm 3,9\%$ (рис. 3).

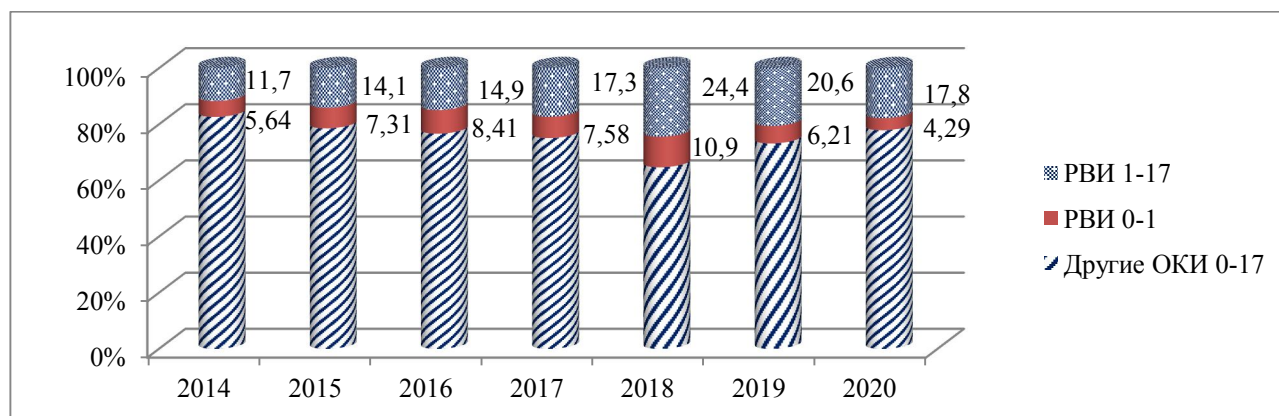


Рис. 3. Заболеваемость РВИ среди детей разных возрастных групп по данным ККИБ в 2014–2020 гг.

Анализируя многолетнюю динамику показателя заболеваемости ротавирусной инфекцией в возрастной группе 0-17, необходимо указать на его возрастание к 2020 году на 27% (таб. 4). Наибольший прирост (10,6) зарегистрирован в 2018 г. с максимально высоким увеличением уровня заболеваемости (на 103%) в сравнении с 2014 г. Темп наращивания указывает на возрастание госпитализированной заболеваемости РВИ в динамике, с ежегодным темпом прироста +4,1%.

Таблица 4

Динамика показателя заболеваемости РВИ у детей 0–17 лет, госпитализированных по поводу ОКИ в ККИБ г. Читы в 2014–2020 гг.

Год	Заболеваемость РВИ	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Абсолютное содержание 1% прироста
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2014	17.4	-	-	100	100	-	-	-
2015	21.4	4	4	122.99	122.99	22.99	22.99	0.174
2016	23.3	1.9	5.9	108.88	133.91	8.88	33.91	0.214
2017	24.8	1.5	7.4	106.44	142.53	6.44	42.53	0.233
2018	35.4	10.6	18	142.74	203.45	42.74	103.45	0.248
2019	26.9	-8.5	9.5	75.99	154.6	-24.01	54.6	0.354
2020	22.1	-4.8	4.7	82.16	127.01	-17.84	27.01	0.269

Ротавирусная инфекция в структуре ВОКИ среди детей 0-17 лет занимала значительную долю, которая в среднем составила 72,1% (2144) (таб. 4). Результаты

исследования не противоречат существующим данным, представленным в публикациях другими отечественными авторами [4, 5].

При анализе многолетней динамики числа госпитализированных детей с РВИ (таб.2) установлено, что до 2018 г. регистрировалось увеличение количества пациентов, в 2020 зафиксирован резкий спад в 1,9 ($p>0,05$) раза в сравнении с предыдущим годом.

Доля ротавирусной инфекции в 2020 году в общей группе ВОКИ в сравнении с 2014 стала меньше на 24,8% ($p<0,05$), преимущественно среди детей первого года жизни – в 1,7 раза ($p<0,05$). При этом отмечена тенденция к увеличению заболеваемости в старшей возрастной группе в 1,2 раза ($p>0,05$) (рис 4).

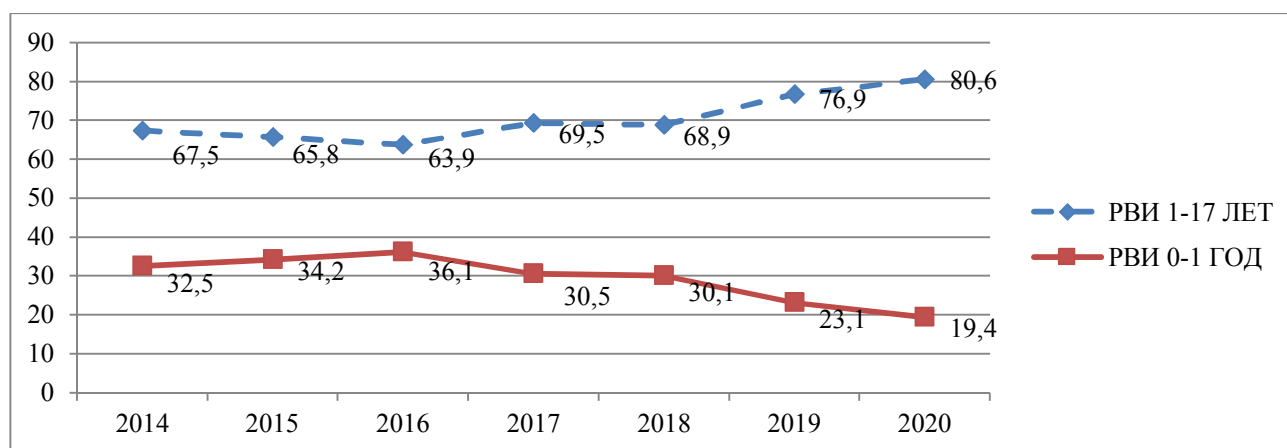


Рис. 4. Динамика показателя заболеваемости РВИ в структуре ВОКИ у детей разных возрастных групп по данным ККИБ г. Читы за 2014–2020 гг.

Таким образом, за 2014-2020 гг. произошло увеличение заболеваемости РВИ на фоне значительного снижения числа госпитализированных детей с ОКИ в 2020 г. Также были зарегистрированы разнонаправленные тенденции в возрастных группах: склонность к увеличению заболеваемости среди детей в возрасте от 1 до 17 лет и снижение – в младенческой группе, что, вероятно, связано с изменением общественной жизни в условиях распространения новой коронавирусной инфекции и введением в стране специальных мероприятий по ограничению распространения COVID 19. Такие меры благоприятно сказались и на ограничении распространения острых кишечных инфекций, в том числе ротавирусной, среди детей первого года жизни.

Выводы.

1. В структуре ОКИ госпитализированных детей на первом месте были неуточненные кишечные инфекции (58,9%), на втором – вирусные (34,4%), третье место занимали бактериальные диареи (6,72%). Доля детей первого года составила в среднем 33,9%.
2. Уровень заболеваемости бактериальными диареями снизился тогда, как вирусными – напротив, стал выше со среднегодовым темпом прироста соответственно - 12,9% и +9,2%.
3. При анализе многолетней динамики числа пациентов, госпитализированных с ОКИ, в период с 2014 по 2019 гг. отмечена возрастающая тенденция ряда, в среднем число пациентов детского возраста ежегодно увеличивалось на 2,3%. В 2020 – количество госпитализированных детей уменьшилось на 35%.
4. Показатель заболеваемости ОКИ имел разнонаправленные тенденции в зависимости от возраста: так, в категории 1-17 лет возрос в 1,4 ($p<0,05$) раза и, напротив, в группе детей первого года жизни – снизился в 1,8 ($p<0,05$) раза.
5. В возрастной структуре вирусных диарей доля детей первого года жизни составила 29,5%. В динамике заболеваемость ВОКИ выросла к 2020 году на 69,3% с тенденцией к её увеличению среди детей от 1 до 17 лет в 1,2 ($p>0,05$) раза.
6. Доля ротавирусной инфекции среди ОКИ составила 24,5%, дети до года – 7,2%; в структуре вирусных кишечных инфекций – 72,1%, дети до года – 21,6%.

7. Зарегистрирован рост заболеваемости РВИ за период с 2014 по 2020 гг. на 27,1% ($p < 0,05$). Напротив, в структуре ВОКИ доля ротавирусной диареи стала меньше на 24,8%, при этом выявлено уменьшение заболеваемости среди детей первого года жизни в 1,7 раза ($p < 0,05$), склонность к её увеличению – в старшей возрастной категории в 1,2 раза ($p > 0,05$).

Таким образом: выявлен рост заболеваемости РВИ в период с 2014 по 2020 гг. на фоне значительного снижения числа госпитализированных детей с острыми кишечными инфекциями в 2020, при этом отмечено уменьшение случаев ротавирусной диареи среди детей первого года жизни.

Список литературы:

1. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013 Findings From the Global Burden of Disease 2013. Study Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, 2013. JAMA Pediatr. 2016. 170(3). 267-287. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218#> (16 февраля 2021).
3. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. 19(4). 14-19. doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19.
4. Пронько Н.В. Современные аспекты острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Aktual'naa Infektologia. 2018 6(2). 93-97. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096.
5. Гирина А.А., Петровский Ф.И., Сосыскина Н.В., Заплатников А.Л. Оценка заболеваемости ротавирусной инфекцией и эффективности вакцинопрофилактики в Ханты-Мансийском автономном округе Югра в 2014–2018 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. 19(2). 95-101. doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-95-101.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». [интернет] 2 июня 2020 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (16 февраля 2021).
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О снижении заболеваемости острыми кишечными инфекциями. [интернет] 7 октября 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=15577 (16 февраля 2021).

References:

1. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013 Findings From the Global Burden of Disease 2013. Study Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, 2013. JAMA Pediatr. 2016. 170(3). 267-287. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276
2. Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia 2019. [Electronic resource]. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218#> (February 16, 2021). in Russian.
3. Sergeev V.I. Modern trends in the long-term dynamics of the incidence of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2020/ 19(4)/ 14-19. doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19/ in Russian.
4. Pronko N.V. Modern aspects of acute intestinal infections of viral etiology in children Aktual'naa Infektologia. 2018. 6(2). 93-97. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096. in Russian.
5. Girina A. A., Petrovsky F. I., Sosyskina N. V., Platnikov A. L. Assessment of the incidence of rotavirus infection and the effectiveness of vaccination in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug of Yugra in 2014-2018. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2020. 19(2). 95-101. doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-95-101. in Russian.

6. State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019". June 2, 2020 [Electronic resource]. Access mode: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933(February 16, 2021)/ in Russian.
7. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On reducing the incidence of acute intestinal infections. [internet] October 7, 2020. [Electronic resource]. Access mode: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=15577 (February 16, 2021). in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_10
УДК 616.12-008.464

¹ Анкудинов А.С., ¹ Калягин А.Н., ² Вихарева Е.Э.

АССОЦИИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница №1», 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель исследования. Сравнительный анализ уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ревматоидным артритом, а также поиск возможных ассоциаций с морфофункциональными показателями миокарда.

Материалы и методы. Исследуемая группа – 134 пациента с ХСН на фоне РА, и группа сравнения – 122 пациента с ХСН без РА. Функциональный класс ХСН, принявших участие в исследовании пациентов по NYHA I-II. Объем проводимой терапии ХСН в исследуемой группе и группе сравнения сопоставлены. Базисный противовоспалительный препарат для лечения РА – метотрексат. Проводились оценка морфофункциональных параметров миокарда, а также оценка уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 и их возможная взаимосвязь с морфофункциональными показателями миокарда. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически достоверные результаты. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в значения ИЛ-6: в группе ХСН и РА уровень составил $18,3 \pm 5,05$ пг/мл; в группе ХСН без РА $5,3 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,004$). Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил значимых различий: $5,9 \pm 1,9$ пг/мл и $5,2 \pm 0,7$ пг/мл соответственно ($p = 0,4$). В группе ХСН и РА получены статистически значимые корреляции ИЛ-10 с ФВЛЖ ($r = -0,1$; $p = 0,02$) и NT-proBNP ($r = -0,1$; $p = 0,04$), а также ИЛ-6 с NT-proBNP ($r = 0,06$; $p = 0,03$).

Заключение. Учитывая полученные ассоциации, можно предположить, что нарастание концентрации ИЛ-6 может привести к дестабилизации течения ХСН на фоне РА, однако для подтверждения данной теории необходимо проведение проспективных исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ревматоидный артрит (РА), коморбидность.

¹Ankudinov A. S., ¹Kalyagin A. N., ²Vikhareva E. E.

ASSOCIATIONS OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 WITH SOME INDICATORS OF THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Irkutsk state medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003;

²Irkutsk City Clinical Hospital 1, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100

The aim. Comparative analysis of the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in patients with chronic heart failure (CHF) and rheumatoid arthritis, as well as the search for possible associations with the morphofunctional parameters of the myocardium.

Materials and methods. The study group consisted of 134 patients with CHF with RA, and the comparison group consisted of 122 patients with CHF without RA. Functional class of CHF, who participated in the study of patients according to NYHA I-II. The volume of CHF therapy in the study group and the comparison group were compared. The basic anti-inflammatory drug for the treatment of RA is methotrexate. The morphofunctional parameters of the myocardium were evaluated, as well as the levels of IL-6 and IL-10 and their possible relationship with the morphofunctional parameters of the myocardium. The processing was carried out using the program STATISTICA 10.0; the paper presents statistically reliable results. The critical level of significance when testing statistical hypotheses is $p < 0.05$.

Results. Statistically significant differences in the values of IL-6 were revealed: in the group of CHF and RA, the level was 18.3 ± 5.05 pg / ml; in the group of CHF without RA, 5.3 ± 1.9 pg / ml ($p = 0.004$). Comparative

analysis of IL-10 levels revealed no significant differences: 5.9 ± 1.9 pg / ml and 5.2 ± 0.7 pg / ml, respectively ($p=0.4$). In the group of CHF and RA, statistically significant correlations of IL-10 with LVEF ($r=-0.1$; $p=0.02$) and NT-proBNP ($r=-0.1$; $p=0.04$), as well as IL-6 with NT-proBNP ($r=0.06$; $p=0.03$) were obtained.

Conclusion. Taking into account the obtained associations, it can be assumed that the increase in the concentration of IL-6 may lead to the destabilization of the course of CHF against the background of RA, but to confirm this theory, prospective studies are necessary.

Key words: chronic heart failure (CHF), rheumatoid arthritis (RA), comorbidity

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей группой патологий, приводящих к стойкой нетрудоспособности и инвалидизации. Среди данной группы стоит выделить ХСН, являющуюся закономерным исходом артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Около 1-2% взрослой популяции имеют сердечную недостаточность. В Российской Федерации насчитывается около 8 млн. человек, страдающих сердечной недостаточностью. Однако с учетом того, что существует значительная доля пациентов, имеющих бессимптомное течение ХСН, реальное количество больных данной патологией больше [1, 2]. Несмотря на активное изучение проблемы, не существует единой согласованной системы классификации причин ХСН, а только лишь множество пересекающихся потенциальных факторов и условий ее развития. На фоне многочисленных работ, проведенных исследователями в отношении ХСН, создано значительное количество рекомендаций о ведении пациентов с различными формами сердечной недостаточности. Однако часто специалисты могут сталкиваться с затруднениями при выборе того или иного варианта медикаментозной терапии в связи с ее недостаточной эффективностью либо ввиду пересечения с другими патогенетическими механизмами сопутствующих заболеваний [3, 4]. Речь идет о широкой распространенности коморбидных ассоциаций среди пациентов с ХСН [5].

Из мало изученных ассоциаций, имеющих значительное количество нерешенных вопросов в патогенетическом аспекте, важными являются ассоциации ХСН с системными аутоиммунными патологиями. Известно, что пациенты с хроническими воспалительными процессами имеют значимо повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Из наиболее активно обсуждаемых ассоциированных состояний, взаимосвязанных с ХСН, стоит выделить РА. Имеются данные, не только указывающие на ухудшение течения ХСН на фоне хронического воспалительного процесса, но также на роль РА как причины возникновения сердечной недостаточности. В пользу данной теории указывают данные о повышении уровня воспалительных маркеров при ХСН таких как ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа с риском новых случаев сердечной недостаточности, а также дестабилизации течения уже имеющегося заболевания [7]. Кроме того, выявлено, что коморбидность вызывает хроническое воспаление низкой степени выраженности, опосредованное цитокинами эндотелия и повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений [8].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ уровней интерлейкина-6 и интерейкина-10 у пациентов с ХСН и РА, а также поиск возможных ассоциаций с морфофункциональными показателями миокарда.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 256 пациентов: 134 пациента с ХСН и РА и 122 с ХСН без РА. Причины ХСН в обеих группах – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Возрастные параметры и структура причин ХСН представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	ХСН на фоне РА	ХСН без РА	p
Возраст, лет	60,6 $\pm$ 4,7	59,3 $\pm$ 5,6	0,8
Причина ХСН			
• ИБС, n (%)	(5,3%)	(7%)	0,05
• ГБ, n (%)	(8,6%)	(9%)	0,6
• ИБС + ГБ	(86,1%)	(84%)	0,6

Критериями исключения из исследования являлись: функциональный класс ХСН по *NYHA* III-IV, острые формы ИБС (ИМ, нестабильная стенокардия), IV стадия РА данным рентгенологических исследований, СКФ < 30 мл/мин, злокачественные новообразования, инфекционные воспалительные заболевания (острые или обострение хронических инфекционных воспалительных заболеваний), острое нарушение мозгового кровообращения, злоупотребление алкоголем, курение. Проводилась сравнительная оценка параметров ЭхоКГ, *NT-proBNP*. Уровень *NT-proBNP* определялся с помощью иммуноферментного анализа, диагностически значимый уровень согласно клиническим рекомендациям > 125 пг/мл [9, 10]. Диагноз РА выставлен на основании рентгенологического и серологического исследования, включавшего определение ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С – реактивного белка (СРБ). Активность воспалительного процесса оценивалась с помощью индекса *DAS28* и визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). Рентгенологическая стадия РА, включенных в исследование пациентов, I-III по Штейнброкеру [11]. Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений.

Обработка проводилась с использованием программы *STATISTICA 10.0*; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (*Me*) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные данные представлены в абсолютных значениях, процентных долях и их стандартных ошибках. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с помощью *z*-критерия. Сила и взаимосвязь признаков оценивалась с помощью критерия Пирсона (*r*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение. Первым этапом работы являлась оценка морфофункциональных параметров миокарда обследуемых пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ морфофункциональных параметров миокарда

Параметры ЭхоКГ	ХСН с РА (<i>n</i> =134)	ХСН без РА (<i>n</i> =122)	<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
КДР, см	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, см	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, см	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, см	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г/м ²	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Е/А	1,2±0,05	1,2±0,06	0,6
ИОЛП, мл/м	32±2,5	31±4,1	0,09
ФВЛЖ, %	44,1±8,5	42,1±6,5	0,06

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – соотношение параметров трансмитрального потока, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИОЛП – изолированный объем левого предсердия.

Анализ не выявил каких-либо статистически значимых отклонений между сравниваемыми группами. Выявлены статистически значимые различия уровней *NT-proBNP*:

в группе ХСН и РА уровень данного маркера составил $306,7 \pm 51,1$ пг/мл, в группе ХСН без РА – $488,7 \pm 62,3$, ($p=0,02$).

Серологические и клинические параметры больных в группе ХСН и РА представлены в таблице 3.

Таблица 3

Серологические и клинические показатели РА

Значения	Параметры			
	АЦЦП (Ед/мл)	РФ (МЕ/мл)	<i>DAS28</i>	ВАШ
Me (Q1;Q3)	159 (27,8; 200)	24 (0;96)	5,3 (4,7;5,8)	60 (50;60)

Примечания: АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, *DAS28* - калькулятор оценки активности заболевания при ревматоидном артрите, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ уровней ИЛ-6 и ИЛ-10. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

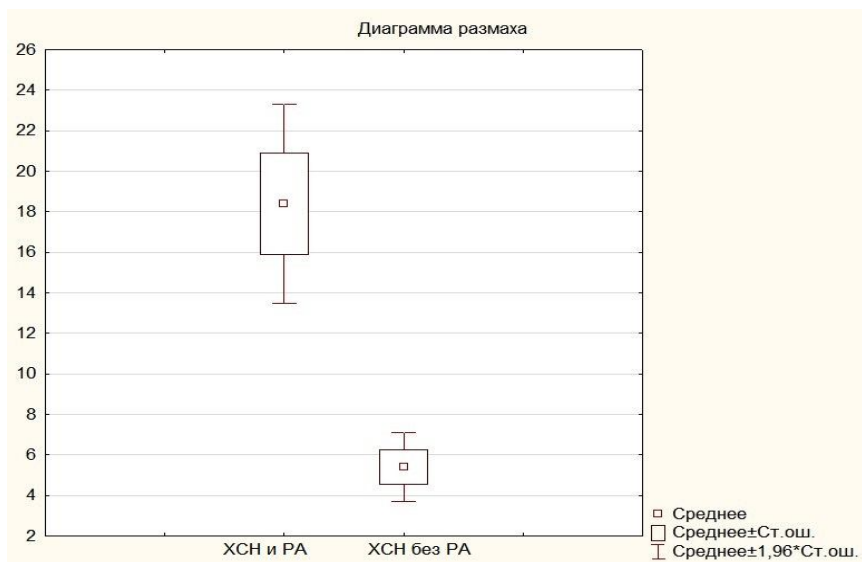


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней ИЛ-6, пг/мл.

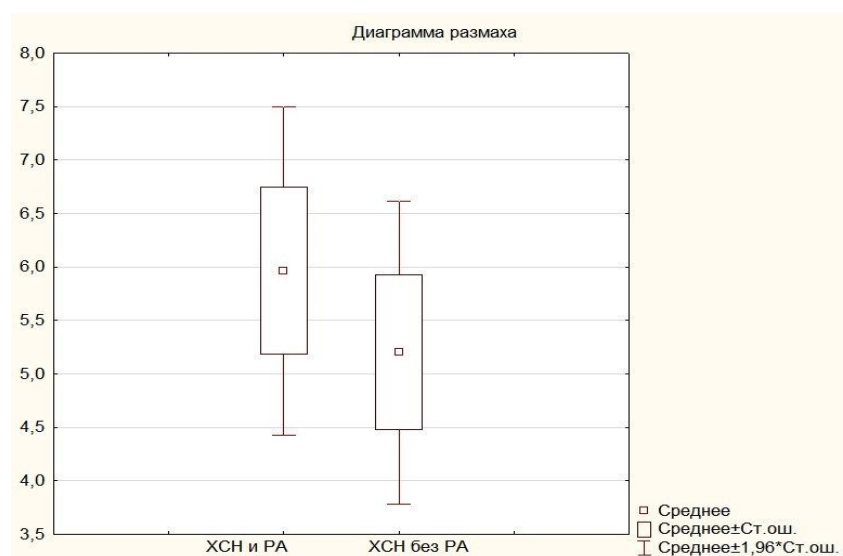


Рис. 2. Сравнительный анализ уровней ИЛ-10, пг/мл.

Анализ выявил статистически значимые различия в значениях ИЛ-6: в группе ХСН и РА уровень составил $18,3 \pm 5,05$ пг/мл; в группе ХСН без РА $5,3 \pm 1,9$ ($p=0,004$). Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил значимых различий: $5,9 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 0,7$ пг/мл соответственно ($p=0,4$).

На заключительном этапе работы проведен анализ возможных ассоциаций между уровнями интерлейкинов с морфофункциональными показателями миокарда и *NT-proBNP*.

Обнаружены статистически значимые ассоциации ИЛ-6 с *NT-proBNP* (рисунок 3).

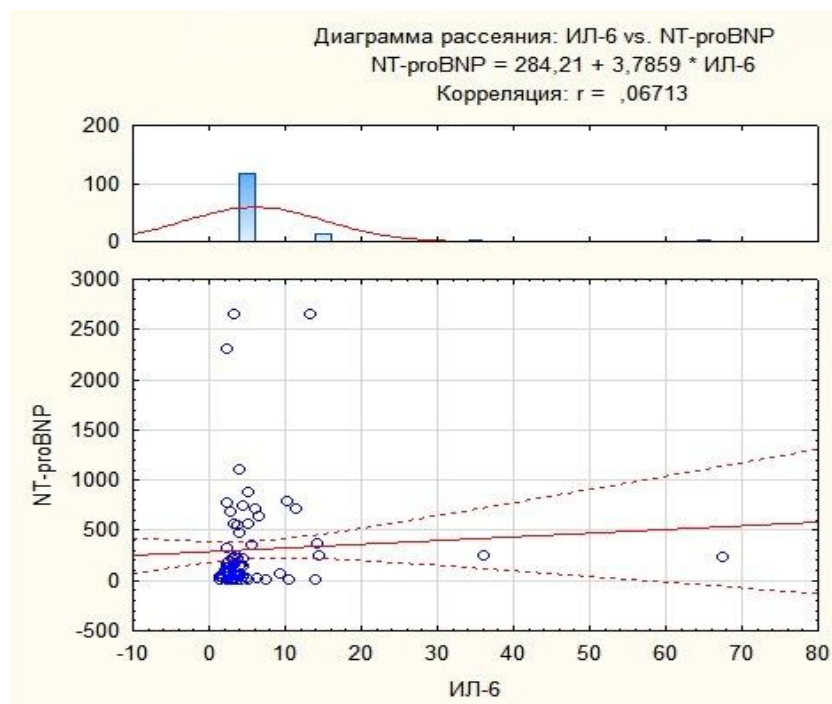


Рис. 3. Корреляционный анализ ИЛ-6 с *NT-proBNP*

Значение p составило 0,03. Выявлена статистически значимая обратная ассоциация ИЛ-10 с *NT-proBNP* (рисунок 4).

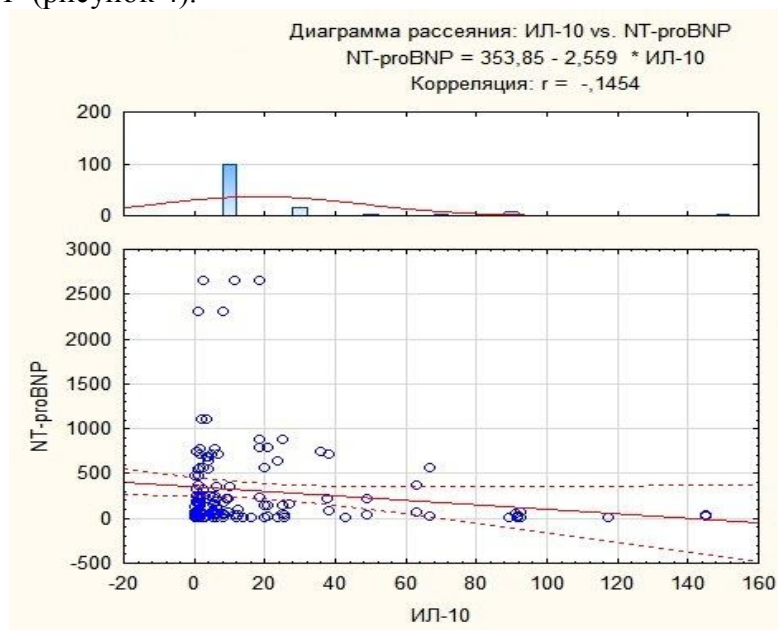


Рис. 4. Корреляционный анализ ИЛ-10 с *NT-proBNP*

Значение p составило 0,04. Также выявлена статистически значимая ассоциация ИЛ-10 с ФВЛЖ (рисунок 5).

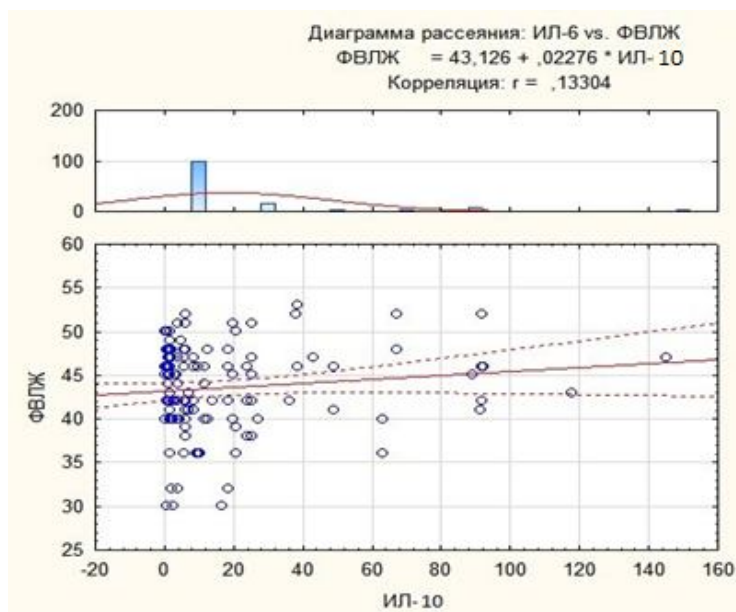


Рис. 5. Корреляционный анализ ИЛ-10 с ФВЛЖ

Значение p составило 0,01.

Заключение. В результате проведенного анализа выявлено, что пациенты с ХСН и РА, учитывая показатель DAS28 и ВАШ, имели высокую активность РА. В данной группе был получен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-6 по сравнению с пациентами без РА. Концентрация ИЛ-6 превышала уровень ИЛ-6 пациентов без РА в 3,6 раз: $18,3 \pm 5,05$ и $5,3 \pm 1,9$ пг/мл соответственно ($p=0,004$), что также характеризует течение РА. Однако интересно заметить, что, несмотря на активность РА, в данной группе выявлен статистически значимо сниженный уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами без РА на фоне отсутствия значимых различий в уровнях ФК ХСН и принимаемой терапии. Возможно, это явление обусловлено влиянием базисной противовоспалительной терапии РА.

На фоне статистически значимо повышенной концентрации ИЛ-6 по сравнению с пациентами без РА выявлена прямая слабая корреляция с NT-proBNP. Данные анализа, предположительно, могут указывать на более высокий риск декомпенсации ХСН на фоне системного воспалительного процесса. В современных публикациях имеются данные о значении повышения концентрации интерлейкина-6 как маркера дестабилизации течения сердечной недостаточности. Особенно это касается больных с коморбидными ассоциациями. По мнению N. Gulatava и соавт., для оценки риска дестабилизации ХСН, ИЛ-6 целесообразно использовать в амбулаторной практике [13]. Таким образом, полученные результаты проведенного исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день работы.

Также выявлены статистически значимые обратные корреляции ИЛ-10 с NT-proBNP и ФВЛЖ, что, вероятно, обусловлено его активацией в ответ на интенсивный воспалительный процесс. По данным M.J. Mahmoudi и соавт., пациенты с повышенными уровнями ИЛ-10 имеют более высокий риск развития сердечной недостаточности [14].

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что РА вносит весомый вклад в возможный риск декомпенсации ХСН, однако это утверждение является лишь следствием математических расчетов. Для их подтверждения необходимо проведение проспективных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы:

1. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011. 8 (1).18-28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
2. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016. 17(6). 299-305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239
3. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016. 8. 7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006. 7(3). 3-7.
5. Lang C.C., Mancini D.M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart.* 2007. 93 (6). 665-71.
6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014. 22 (3). 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
7. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и атеросклероз: роль интерлейкина-6. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012. 21(1). 86-92.
8. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews.* 2014. 19 (5). 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018. 58(6s). 8-158. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Клинические рекомендации: хроническая сердечная недостаточность. Российское кардиологическое общество [Электронный ресурс]. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда – 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>. (дата последнего обращения: 17.01.2021)
11. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита – 2017. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. 26(1). 4-10.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
13. Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T. et al. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in ambulatory patients with chronic heart failure. *Georgian Med News.* 2020 Nov. (308). 52-58.
14. Mahmoudi M.J., Hedayat M., Taghvaei M. et al. Interleukin-10 and Transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in chronic heart failure. *Acta Biomed.* 2019. 23. 90(2). 221-227. DOI: 10.23750/abm.v90i2.6681.

References:

1. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011. 8(1).18-28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Alikulova F.Y., Weisberg R.A., Kraiem N., Badin Y.V., etc. the Epidemiological program AGE–CHF: decompensation of chronic heart failure in clinical

- practice (AGE–D–CHF). Journal Of Heart Failure. 2016. 17 (6). 299-305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239. in Russian.
3. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. Russian cardiology journal. 2016. 8. 7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13/ in Russian.
 4. Belenkov Yu. N, Fomin I. V, Mareev V.Y., Ageev F.T., Badin, Yu., A.S. Galyavich, etc. the Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation data AGE–CHF (part 2). Journal of Heart Failure. 2006. 7 (3). 3-7. in Russian.
 5. Lang C.C., Mancini D.M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. Heart. 2007. 93 (6)/ 665-71.
 6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014. 22(3). 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
 7. Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: the role of interleukin-6. Clinical pharmacology and therapy. 2012. 21(1). 86-92. in Russian.
 8. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. Heart Failure Reviews. 2014. 19 (5). 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
 9. Mareev V.U., Fomin I.V., Ageev F. T., etc. Clinical recommendations of the OSS-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018. 58. 6s. 8-158. DOI: 10.18087/cardio. 2475. in Russian.
 10. Clinical recommendations: chronic heart failure. Russian Cardiological Society [Electronic resource]. National society for the study of heart failure and myocardial diseases-2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>. (last accessed: 17.01.2021). in Russian.
 11. Nasonov E. L. Treatment of rheumatoid arthritis-2017. Clinical pharmacology and therapy. 2017. 26 (1). 4-10. in Russian.
 12. Rebrova, O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p. in Russian.
 13. Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T. et al. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in ambulatory patients with chronic heart failure. Georgian Med News. 2020 Nov; (308): 52-58.
 14. Mahmoudi M.J., Hedayat M., Taghvaei M. et al. Interleukin-10 and Transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in chronic heart failure. Acta Biomed. – 2019. 23; 90(2). 221-227. DOI: 10.23750/abm.v90i2.6681.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_18

УДК: 616-005.6

¹Богданов И.Г., ²Кузник Б.И., ²Смоляков Ю.Н.,
²Щербинина О.А., ¹Игнатова Н.В., ¹Бикбаева М.В.

ТРОМБОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИБРИНОВОГО СГУСТКА У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОДВЕРГНУТЫХ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 2В;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
 образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить, как изменяется состояние системы гемостаза у больных с ишемической болезнью сердца, подвергнутых операции коронарного шунтирования.

Методы. Наблюдения проведены на 58 больных ИБС (45 мужчинах и 13 женщинах) в возрасте от 42 до 75 лет. Все пациенты подверглись коронарному шунтированию. 48 операций осуществлены с использованием искусственного кровообращения и 9 на работающем сердце с применением стабилизаторов миокарда. Исследовались число тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена, а также пространственный рост фибринового сгустка.

Результаты. Установлено, что у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде наступает ослабление динамических свойств фибринового сгустка, что, в основном, обусловлено коагулопатией потребления. Об этом, в частности, свидетельствует уменьшение числа тромбоцитов, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), удлинение международного нормализованного отношения (МНО) и падение уровня фибриногена. Одновременно у больных резко возрастает число лейкоцитов и уменьшается количество эритроцитов. Перед выпиской больных из стационара тромбодинамические свойства сгустка резко усиливаются и по отдельным параметрам (размер и плотность фибринового сгустка) превосходят показатели в дооперационном периоде. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между плотностью сгустка и величиной общей кровопотери. Показано, что все без исключения форменные элементы крови оказывают влияние на тромбодинамические свойства сгустка, в том числе на его плотность и размер.

Выводы. Ранний послеоперационный период благоприятен как для возникновения тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений, тогда как перед выпиской больного из стационара сохраняется опасность возникновения тромбозов.

Ключевые слова. ИБС, коронарное шунтирование, тромбодинамические свойства, фибриновый сгусток.

Bogdanov I.G.¹, Kuznik B.I.², Smolyakov Y.N.², Shcherbinina O.A.², Ignatova N.V.¹, Bikbaeva M.V.¹

THROMBODYNAMIC PROPERTIES OF FIBRIN CLOTS IN PATIENTS WITH IHD AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, 680009, Khabarovsk, 2B Krasnodarskaya str.

²Chita State Medical Academy, 672000, Chita, 39A Gorky str.

Aim. To study how the state of the hemostatic system changes in patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery.

Methods. Observations were performed on 58 patients with coronary artery disease (45 men and 13 women) aged 42 to 75 years. All patients underwent coronary artery bypass surgery. 48 operations were performed using cardiopulmonary bypass and 9 on a working heart using myocardial stabilizers. We studied platelet count, activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), fibrinogen level, and spatial growth of a fibrin clot.

Results. It was established that in patients with coronary heart disease in the early postoperative period, the dynamic properties of the fibrin clot decrease, which is mainly due to consumption coagulopathy. This, in particular, is evidenced by a decrease in the number of platelets, an elongation of activated partial

thromboplastin time (APTT), an elongation of the international normalized ratio (INR), and a decrease in the level of fibrinogen. At the same time, the number of leukocytes sharply increases in patients and the number of red blood cells decreases. Before discharging patients from the hospital, the thrombodynamic properties of the clot sharply increase and in some parameters (size and density of the fibrin clot) exceed the indicators in the preoperative period. Negative correlations between the density of the clot and the total blood loss were found. It has been shown that, without exception, all formed blood elements affect the thrombodynamic properties of a clot, including its density and size.

Conclusion. *The early postoperative period is favorable both for the occurrence of thromboembolic complications and bleeding, while before discharge of the patient from the hospital, there is a risk of thrombosis.*

Keywords. *IHD, coronary artery bypass surgery, thrombodynamic properties, fibrin clot*

Не подлежит сомнению, что у больных с ИБС усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови и тормозится фибринолиз [1-5]. Эти свойства крови сохраняются и в послеоперационном периоде [6]. В то же время оперативные вмешательства на открытом сердце нередко приводят к развитию кровотечений и тромбозов [4-7]. Однако, как это не покажется странным, до сих пор остаются не выясненными основные причины, приводящие при операциях на открытом сердце к развитию кровотечений и тромбозов.

Вместе с тем, недавно появился новый стандартизированный метод исследования системы гемостаза, получивший наименование метода пространственного роста сгустка, или тромбодинамики [7, 8]. С помощью этого способа не только можно объективно решить вопрос, как изменяется состояние системы гемостаза, но и в сочетании с другими методами исследования с большей или меньшей долей прогнозировать возможность возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Исходя из сказанного, мы решили с помощью метода тромбодинамики изучить, как изменяется состояние системы гемостаза у больных с ишемической болезнью сердца, подвергнутых операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы. Наши наблюдения проведены на 58 больных ИБС (45 мужчинах и 13 женщинах) в возрасте от 42 до 75 лет, находящихся на лечении в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии г. Хабаровска. Недостаточность кровообращения по НУНА у 3 пациентов соответствовала I ФК, у 48 пациентов – II ФК и у 7 – III ФК. Гемодинамически значимые поражения артерий других бассейнов (каротидный или подвздошно-бедренной) наблюдались у 21 пациента. 37 пациентов в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда, а 7 человек – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). По данным коронарографии в 18 случаях отмечено стенотическое, а в 39 – окклюзионно-стенотическое поражение коронарных артерий. Двоим пациентам ранее осуществлялось стентирование коронарной артерии с неудовлетворительными отдалёнными результатами (в 1 случае рестеноз в стенте, во 2-ом – окклюзия). Характеристика исследуемых больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследуемых больных

Количество пациентов	58
Возраст	42-75 (60)
Вес	48-124 (79)
Пол	М – 45 (77%); Ж – 13 (23%)
НУНА	I – 3 (5%); II – 48 (83%); III – 7 (12%)
Гемодинамически значимые поражения артерий других бассейнов	21 (36%)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	37 (64%)
ОНМК в анамнезе	7 (12%)
Стенотическое поражение коронарных артерий	18 (31%)
Окклюзивно-стенотическое поражение коронарных артерий	39 (67%)
Операция с использованием ИК	49 (84%)
Операция на работающем сердце	9 (16%)

У всех пациентов за 5-11 дней до операции отменялись дезагреганты, применяемые ранее до поступления в стационар.

Все пациенты подверглись коронарному шунтированию. 48 операций осуществлены с использованием искусственного кровообращения и 9 – на работающем сердце с применением стабилизаторов миокарда. В 21 случае выполнено аутоартериальное и аутовенозное шунтирование, в 1 случае изолированное аутоартериальное шунтирование, в 3 случаях – аутовенозное шунтирование. В 16 случаях во время операции пришлось выполнить эндартерэктомию из коронарных артерий с последующим шунтированием в связи с крайне выраженным атеросклерозом сосудов сердца. При этом 12 случаев эндартерэктомии пришлось на бассейн правой коронарной артерии, в одном – осуществлена из двух коронарных бассейнов (правая коронарная артерия и ветвь тупого края), и в трёх – из передней нисходящей артерии; в одном из вышеперечисленных случаев атеросклеротическая бляшка в просвете содержала тромб разной степени организации (частично организованный тромб с явлениями свежего тромбоза).

Во время операции при искусственном кровообращении использован гепарин из расчета 3 мг/кг массы, а при операциях на работающем сердце – 1-1,5 мг/кг массы. Сразу после окончания операции гепарин был нейтрализован введением соответствующей расчетной дозы протамин-сульфата. После окончания оперативного вмешательства на протяжении 3-5 дней применялся клексан из расчета по 0,4 мг два раза в сутки утром и вечером, начиная со следующего дня после операции всем больным назначали кардиомагнил и статины (аторвастатин или розувастатин), а также по показаниям клопидогрель (после эндартерэктомии).

У всех больных для оценки состояния системы гемостаза исследовались число тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена [1], а также пространственный рост фибринового сгустка, осуществляемый с помощью прибора «Регистратор Тромбодинамики Т-2» [7, 8]. При этом сгусток формируется и растет от иммобилизованного на поверхности тканевого фактора (TF) в не перемешиваемом тонком слое свободной от тромбоцитов плазмы, содержащей ингибитор контактной активации. Одновременно автоматически программой анализируются следующие параметры: T_{lag} – задержка роста сгустка, V_i – начальная скорость его роста, V_s – стационарная скорость роста, D – его плотность, T_{sp} – время начала спонтанного зарастания, $C_{1, 15, 30}$ – размер основного сгустка на 1, 15 и 30 минуте. Кроме того, программой предусмотрена фоторегистрация роста сгустка через 5, 15 и 30 мин. Также были исследованы количественные показатели лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита на всех этапах наблюдения.

Все исследования проводились утром, натощак непосредственно перед началом операции на операционном столе в эндотрахеальном наркозе ($N=57$), через 3-6 часов после её окончания, когда действие гепарина заканчивалось ($N=25$), через 1-2 суток после отмены гепарина, что соответствовало в большинстве случаев 5-7 суткам ($N=32$) и перед выпиской из стационара ($N=57$). В послеоперационном периоде все без исключения больные получали дезагреганты – Кардиомагнил и Клопидогрель (после коронарных эндартерэктомий).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). При сравнении групп мы использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные данные пространственного роста сгустка в процессе лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей пространственного роста сгустка у больных ИБС
в процессе хирургического лечения (Медиана [25-й; 75-й процентиль])

Исследуемые параметры	До операции	Через 3-6 часов после операции	После отмены Клексана	Перед выпиской	p1	p2	p3
Скорость роста сгустка мкм/мин	31,93 [14,905; 38,12]	12,45 [9,5; 13,9]	29,785 [28,825; 34,405]	31,19 [26,42; 46,3]	<0,0001	0,8055	<0,0001
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	41,37 [32,08; 57]	29,3 [19,55; 36]	49,09 [44,365; 52,135]	49,59 [45,34; 59,93]	0,0008	0,0044	<0,0001
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	18,39 [13,9; 27,88]	12,45 [9,5; 13,9]	29,25 [27,71; 31,05]	29,57 [25,42; 33,93]	0,0002	<0,0001	<0,0001
Время задержки начала роста сгустка, мин	1,15 [1; 1,35]	1,2 [1; 1,2]	1,3 [1,15; 1,4]	1,2 [1,05; 1,45]	0,2736	0,3397	0,997
Размер фибринового сгустка через 30 мин, мкм	796,5 [609,5; 1080,1]	603 [474; 708,5]	1113,3 [1096,9; 1170,9]	1106,9 [975,7; 1303,2]	0,0012	<0,0001	<0,0001
Плотность фибринового сгустка через 30 мин, ус/ед	24095 [21757; 26127]	21733 [20616; 23517]	31058 [29840; 32203]	31111 [29666; 33332]	0,0002	<0,0001	<0,0001
Появление спонтанных сгустков, число случаев	16	1	8	19			

Примечание: Значимость отличий при сравнении показателей: p₁ – перед и после операции; p₂ – перед операцией и при выписке; p₃ – после операции и при выписке.

Как видно из представленных данных, после операции отмечается задержка роста сгустка (рис. 1-4), тогда как начальная и стационарная скорость его роста (рис. 1-5 и 1-6) значительно уменьшается. Одновременно к 30 минуте снижается общий размер сгустка (рис. 1-7) и его плотность (рис. 1-8). Перед выпиской из стационара у больных задержка роста сгустка, его начальная, стационарная и тотальная скорость по сравнению с дооперационным периодом не изменяются, тогда как плотность проявляет лишь тенденцию к увеличению, а размер значительно возрастает. (см. рис. 1).

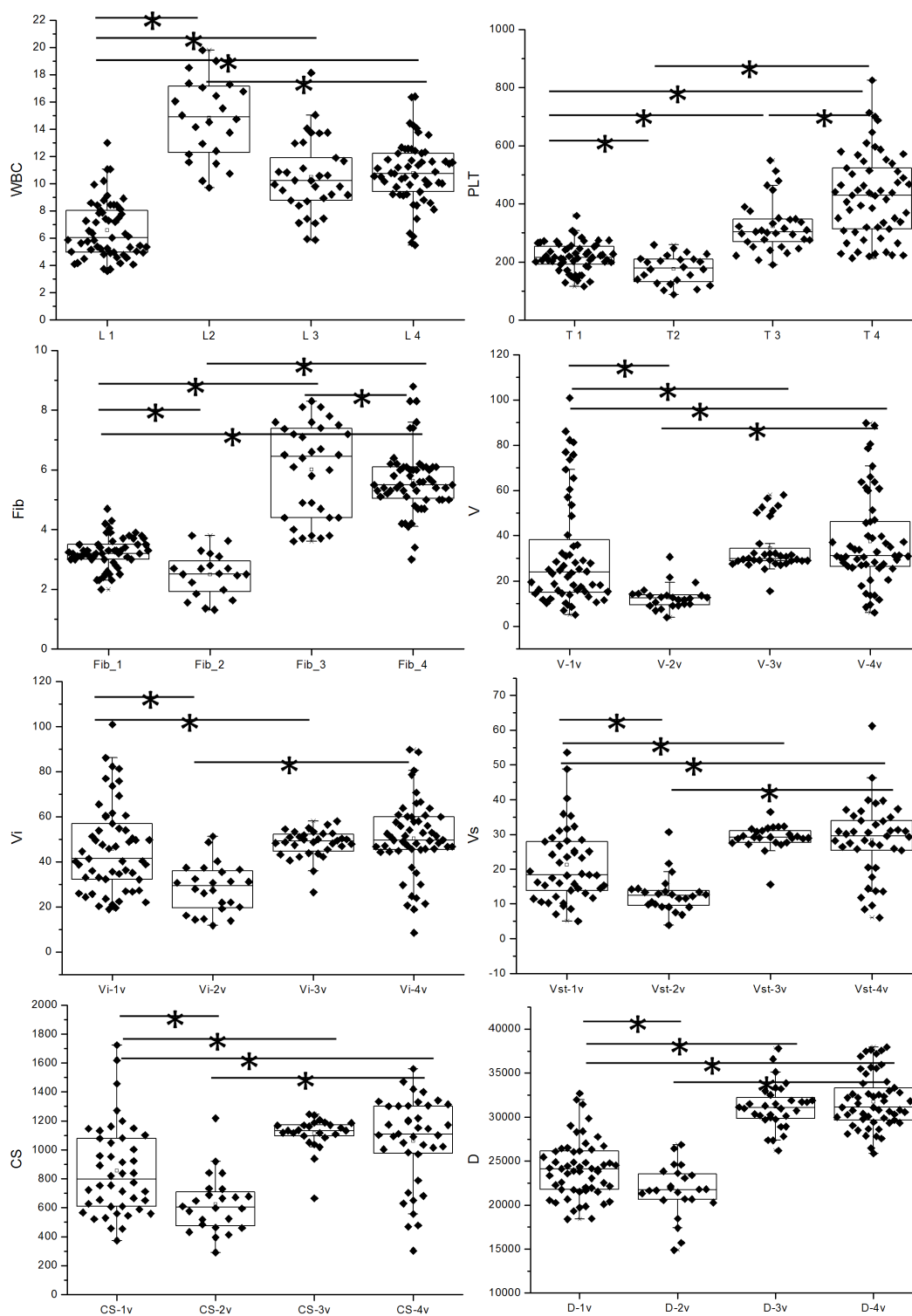


Рис. 1. Динамика основных показателей анализа крови и тестов гемостаза.

Представлены изменения числа лейкоцитов (1), тромбоцитов (2), концентрации фибриногена, (3), скорости роста сгустка (4), начальной скорости роста сгустка, (5), стационарной скорости роста сгустка (6), размера сгустка (7), плотности сгустка (8).

Контрольные точки: 1 – до операции, 2 – через 3-6 часов после операции, 3 – после отмены клексана, 4 – перед выпиской. Статистически значимые отличия указаны символом (*). Сравнение проводилось при помощи критерия Вилкоксона с уровнем значимости $p < 0,05$.

По сравнению с ранним послеоперационным периодом перед выпиской больных из стационара все тромбодинамические показатели резко усиливаются, что свидетельствует о наклонности к тромбообразованию. Особенно тревожным фактом является значительное

увеличение плотности фибринового сгустка, отмечаемое у больных не только при сравнении с ранним послеоперационным периодом, но и перед началом операции.

Следует отметить, что до операции спонтанные сгустки (рост из центра кюветы) возникли у 16 пациентов, после операции – лишь у 1, после отмены клексана – у 8 и перед выпиской – у 19 больных. Нет никакого сомнения, что эти факты обусловлены наличием в крови больных высокого содержания микровезикул, несущих и не несущих тканевой фактор (TF) [9-11].

С чем же связано столь резкое уменьшение скорости образования, размера и плотности сгустка, а также числа случаев его спонтанного роста и столь значительное увеличение его плотности перед выпиской из стационара?

Для ответа на поставленный вопрос мы решили определить динамику числа форменных элементов крови и основных показателей коагулограммы (табл. 3).

Таблица 3

Динамика форменных элементов крови и основных показателей коагулограммы у больных ИБС в процессе хирургического лечения (Медиана [25-й; 75-й процентиль])

Изучаемые показатели	До операции	Через 3-6 часов после операции	После отмены клексана	Перед выпиской (6-14 дней после операции)	p1	p2	p3
Лейкоциты	6,03 [4,97; 8,01]	14,88 [12,29; 17,17]	10,23 [8,76; 11,91]	10,74 [9,41; 12,23]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Эритроциты	4,66 [4,26; 4,86]	3,9 [3,65; 4,32]	3,89 [3,34; 4,19]	3,91 [3,64; 4,28]	<0,0001	<0,0001	0,9323
Тромбоциты	216 [193; 253]	179 [132; 210]	304 [270; 348]	430 [314; 523]	0,0055	<0,0001	<0,0001
АЧТВ, сек.	30,15 [26,3; 33,5]	35,2 [32; 40,5]	25,9 [23,05; 28,35]	26,9 [23,6; 29,4]	0,0007	0,0005	<0,0001
МНО	1,08 [1,02; 1,1]	1,07 [1,03; 1,15]	1,14 [1,08; 1,2]	1,16 [1,08; -1,22]	0,6083	<0,0001	0,0001
Фибриноген, г/л	3,2 [3; 3,5]	2,51 [1,92; 2,95]	6,45 [4,4; 7,39]	5,5 [5,05; 6,1]	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечания те же, что и к таблице 2

Из представленных данных вытекает, что сразу после операции у больных резко возрастает число лейкоцитов (рис. 1), но падает содержание эритроцитов и тромбоцитов (рис. 1-2). Одновременно у больных слегка удлиняется АЧТВ, намечалось удлинение МНО и снижается концентрация фибриногена (рис. 1-3).

На первый взгляд создается впечатление, что замедление свёртывания крови и темпов роста, плотности и размера сгустка связано с остаточным действием гепарина. Но, как мы уже указывали, гепарин был нейтрализован протамин-сульфатом, а потому его влияние не могло проявляться. Ради справедливости следует отметить, что сам протамин-сульфат обладает слабым антикоагулянтным действием [10]. Однако только этим никак нельзя объяснить значительное снижение числа тромбоцитов, эритроцитов и особенно уровня фибриногена через 3-6 часов после операции.

Мы считаем нужным обратить внимание на то, что в раннем послеоперационном периоде тромбодинамические характеристики сгустков в образцах как из артериальной, так и венозной крови резко снижаются. Полученные данные, на наш взгляд могут быть объяснены следующим образом:

1. При оперативном вмешательстве на сердце происходит довольно существенная кровопотеря (табл. 4). При этом в кровеносное русло поступает тканевая жидкость, в которой концентрация факторов свёртывания резко снижена.

Таблица 4

Показатели кровопотери во время и после операции, мл (Медиана [25-й; 75-й процентиль])

Исследуемые параметры	Полученные значения, N=58
Кровопотеря во время операции	300 [200; 600]
Кровопотеря в течение 1-х суток после операции	400 [100; 1100]
Кровопотеря суммарная	800 [300; 1800]

Для проверки высказанного предположения нами рассчитаны корреляционные отношения между показателями тромбодинамики и объемом кровопотери после операции (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные отношения между параметрами тромбодинамики и объемами кровопотери в точке 2 (после операции)

	V2	Vi2	Vs2	Tlag2	CS2	D2
Кровотечение во время операции (мл)	-0,0171 p=0,9353	0,1099 p=0,6008	-0,0171 p=0,9353	-0,2641 p=0,2015	0,0461 p=0,8267	-0,2977 p=0,1478
Кровотечение во время операции (мл/кг)	0,0738 p=0,7257	0,1695 p=0,4176	0,0738 p=0,7258	-0,1330 p=0,5260	0,1213 p=0,5633	-0,2881 p=0,1620
Реинфузия	-0,2326 p=0,2627	-0,0791 p=0,7069	-0,2326 p=0,2627	0,0450 p=0,8308	-0,1581 p=0,4500	-0,3827 p=0,0585
Кровотечение в реанимации (мл)	0,3669 p=0,0707	0,2562 p=0,2159	0,3669 p=0,0707	0,2227 p=0,2842	0,3260 p=0,1112	-0,3516 p=0,0842
Кровотечение в реанимации (мл/кг)	0,3647 p=0,0725	0,2049 p=0,3254	0,3647 p=0,0725	0,2106 p=0,3118	0,3005 p=0,1438	-0,3057 p=0,1367
Кровотечение суммарное (мл)	0,2588 p=0,2111	0,2803 p=0,1742	0,2588 p=0,2111	-0,0503 p=0,8112	0,2800 p=0,1747	-0,5047 p=0,0098
Кровотечение суммарное (мл/кг)	0,2875 p=0,1629	0,2457 p=0,2360	0,2875 p=0,1629	0,0505 p=0,8105	0,2766 p=0,1802	-0,3898 p=0,0536

Как видно из представленных данных, в большинстве своём отсутствуют корреляционные связи между кровопотерей и показателями тромбодинамики. Исключение составляет плотность сгустка, которая отрицательно коррелирует (связь средней силы) с общей (суммарной) кровопотерей. Кроме того, проявляются вероятные отрицательные связи ($p < 0,1$) между плотностью кровяного сгустка и суммарной кровопотерей в расчеты на 1 кг/массы тела, и кровопотере в реанимации. Следовательно, чем больше кровопотеря, тем меньше плотность сгустка. Последнее не вызывает удивления, так как существуют тесные, установленные нами, положительные корреляции между плотностью сгустка и уровнем фибриногена (рис. 1), концентрация которого через 3-6 часов после отключения АИК понижается. Таким образом, возникшие изменения в большинстве показателей тромбодинамики не могут быть объяснены величиной кровопотери.

2. Кровопотеря замещается инфузией, и при этом большинство операций на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения проводится с положительным гидробалансом, что сопровождается существенным разведением крови [8, 12].

В наших наблюдениях не выявлены корреляционные отношения между величиной реинфузии и отдельными показателями тромбодинамики. Можно думать, что разбавление крови инфузионными растворами не сказывается на основных показателях тромбодинамики.

3. В процессе оперативного вмешательства из-за травмы и кровопотери в кровоток поступают продукты разрушения тканей, а также проявляется экспрессия тканевого фактора активированным эндотелием, макрофагами и моноцитами, что приводит к усилению постоянного внутрисосудистого свёртывания крови и развивающейся коагулопатии потребления [9]. Последнее особенно резко проявляется при неблагоприятном (гиперкоагуляционном) фоне, что отмечается в наших исследованиях. При этом, как правило, развивается вторичная гипокоагуляция, выявляемая нами через 3-6 часов после окончания операции.

К сожалению, на основании полученных нами данных нельзя окончательно решить вопрос о причинах снижения основных тромбодинамических показателей после оперативного вмешательства на сердце. Этой проблеме будут посвящены последующие наши исследования.

Мы хотим обратить внимание на то, что после оперативного вмешательства у больных резко (почти в 2,5 раза) возрастало число лейкоцитов. Безусловно, эта реакция является не только ответом на хирургическую травму, но и свидетельствует о наличии системного воспалительного ответа на искусственное кровообращение. Особенно настораживает то, что лейкоцитоз сохраняется и перед выпиской больного из стационара. Известно, что лейкоциты, в том числе моноциты и нейтрофилы при активации экспрессируют TF, что значительно усиливает интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови [10, 13, 14, 15].

В следующей серии исследований мы решили выяснить, существует ли взаимосвязь между содержанием отдельных форменных элементов крови как до, так и после оперативного вмешательства и показателями тромбодинамики. С этой целью мы воспользовались вычислением корреляционных отношений (Табл. 6).

Таблица 6.

Корреляционные отношения между числом форменных элементов крови и показателями тромбодинамики через 3-6 часов после окончания операции.

	V	Vi	Vs	Tlag	CS	D
WBC	0,4007 p=0,0467	0,4632 p=0,0194	0,3327 p=0,1036	-0,2976 p=0,1480	0,4320 p=0,0306	0,5603 p=0,0035
RBC	0,1791 p=0,3913	0,5446 p=0,0047	0,4792 p=0,0151	-0,5463 p=0,0046	0,5475 p=0,0045	0,4386 p=0,0279
PLT	0,5052 p=0,0098	0,4770 p=0,0156	0,5716 p=0,0027	-0,2768 p=0,1799	0,5634 p=0,0032	0,4299 p=0,0315

Полученные данные свидетельствуют о наличии положительных и отрицательных (T-lag с числом эритроцитов, уровнем гемоглобина и гематокритом) корреляционных связей средней силы между отдельными форменными элементами крови и показателями тромбодинамики. Особенно важно отметить, что лейкоциты, тромбоциты и эритроциты влияют на размер и плотность фибринового сгустка. Вызывает несомненный интерес положительная связь между числом всех исследуемых форменных элементов крови и начальной скоростью формирования фибринового сгустка. Полученные данные лишней раз подтверждают, что все без исключения форменные элементы крови принимают непосредственное участие в формировании фибринового сгустка [10, 14-16]. Наконец, отрицательные связи между числом эритроцитов и Tlag (задержка роста сгустка) говорят о том, что самый большой отряд форменных элементов крови оказывает существенное положительное влияние на начальных этапах формирования фибринового сгустка, на что мы неоднократно указывали в наших работах [10, 17] и что, к сожалению, до сих пор недооценивается и не доучитывается в клинике.

Не может не вызывать беспокойства наличие перед выпиской больного из стационара выраженной гиперкоагуляции, сопровождаемой значительным увеличением числа тромбоцитов и уровня фибриногена. Если учесть, что у таких больных сохраняется высокая концентрация РФМК и Д-димера [4, 6, 10, 18], что свидетельствует об интенсивном

внутрисосудистом свёртывании крови, а также заторможен фибринолиз [2, 3], то в дальнейшем у них возможно развитие серьезных тромбоэмболических осложнений. Этому, в частности, способствует высокий нейтрофильный лейкоцитоз, сохраняющийся у таких больных, а также наличие большого числа микровезикул в крови, обеспечивающих спонтанный рост сгустка при исследовании коагуляции методом тромбодинамики [8, 12, 19].

Наконец, мы не можем оставить без внимания и вопрос об относительном уменьшении числа эритроцитов у таких больных, отмечаемый сразу после окончания операции и сохраняющийся на протяжении всего срока пребывания больных в стационаре.

Выводы. Все представленные данные дают нам право утверждать, что у больных ИБС, нуждающихся в оперативном вмешательстве, как до, так и после операции, имеется состояние, свидетельствующее о наличии приобретенной хронической тромбофилии. При этом в раннем послеоперационном периоде сохраняется опасность возникновения как кровотечений (коагулопатия потребления), так и тромбоэмболических осложнений (резкое усиление постоянного внутрисосудистого свёртывания крови). В то же время у пациентов перед выпиской из стационара сохраняется угроза возникновения тромботических осложнений. Такие больные не только нуждаются в тщательном наблюдении за состоянием свёртывающей активности крови, или тромбодинамических свойств фибринового сгустка, но и должны пожизненно принимать дезагреганты, а в отдельных, особо тромбоопасных ситуациях непрямые (варфарин) или прямые (прадакса, бриланта и др.) антикоагулянты.

Список литературы:

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия системы гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 289 с.
2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: МИА, 2009. 512 с.
3. Бокерия Л.А. Система гемостаза и реология крови у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля, методы диагностики и контроля. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2017. 32 с.
4. Drinane M.C. Plasminogen and plasmin activity in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006. 4(6). 1288-95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01979.x.
5. Guest J.F., Watson H.G., Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United kingdom. *Clinical Therapeutics*. 2010. 32(14). 2478-2493. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.011.
6. Локшин Л.С., Лурье Г.О., Дементьева И.И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. М.: Научный центр хирургии РАМН, 1998. 212 с.
7. Мамаева С.А., Пичугин В.В., Богуш А.В., Пичугина М.В., Волкова Н.А. Применение препарата Протромплекс 600 для лечения кровотечений во время и после реконструктивных операций на сердце и сосудах в условиях искусственного кровообращения. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012. 49(1). 47.
8. Пантелеев М.А., Баландина А.Н., Сошитова Н.П., Галстян Г.М., Емельяненко В.М., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика. *Гемостаз, тромбоз и реология*. 2010. (4). 48-60.
9. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 168 с.
10. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Новосибирск: Наука, 2019. 456 с.
11. Chakraborty M., Tarasovets E.V., Zaytsev A.V., Godzi M., Figueiredo A.C., Ataullakhanov F.I., Grishchuk E.L. Microtubule end conversion mediated by motors and diffusing proteins with no intrinsic microtubule end-binding activity. *Nat Commun*. 2019. 10(1). 1673. doi: 10.1038/s41467-019-09411-7.

12. Panteleev M.A., Hemker H.C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thromb J.* 2015 Jan 28. 13(1). 5. doi: 10.1186/s12959-014-0032-y. eCollection 2015.
13. Moller L., Kristensen T.S. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology.* 1991. 11(2). 344-347. doi: 10.1161/01.ATV.11.2.344.
14. Nakamura S., Imamura T., Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes! *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004. 2(2). 214-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00548.x.
15. Østerud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. *Disease-a-month.* 2003. 49(1). 7-13. doi: 10.1053/shem.2001.29508.
16. Østerud B., Unruh D., Olsen J.O., Kirchhofer D., Owens A.P. 3rd, Bogdanov V.Y. Procoagulant and proinflammatory effects of red blood cells on lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *J Thromb Haemost.* 2015 Sep. 13(9). 1676-82. doi: 10.1111/jth.13041.
17. Степанов А.В., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н. Влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию адгезивной молекулы JAM-A, эстрогена, прогестерона, пролактина и липидный обмен у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019. (4). 122-127.
18. Chen V.M., Hogg P.J. Allosteric disulfide bonds in thrombosis and thrombolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006. 4(12). 2533-41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02236.x.
19. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One.* 2018. 13(6):e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

References:

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of the hemostatic system. Moscow : Newdiamed, 2008. 289 p. in Russian.
2. Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. Moscow : MIA, 2009. 512 p. in Russian.
3. Bokeria L.A. Hemostasis system and blood rheology in patients with coronary heart disease of a cardiac surgical profile, diagnostic and control methods. Moscow : NTSSSH im. A.N. Bakuleva RAMS, 2017.32 p. in Russian.
4. Drinane M.C. Plasminogen and plasmin activity in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis,* 2006. 4(6). 1288-95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01979.x.
5. Guest J.F., Watson H.G., Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United kingdom. *Clinical Therapeutics.* 2010. 32(14). 2478-2493. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.011.
6. Lokshin L.S., Lurie G.O., Dementieva I.I. Artificial and auxiliary blood circulation in cardiovascular surgery. Moscow : Scientific Center of Surgery RAMS, 1998.221 p. in Russian.
7. Mamaeva S.A., Pichugin V.V., Bogush A.V., Pichugina M.V., Volkova N.A. The use of the drug Prothromplex 600 for the treatment of bleeding during and after reconstructive operations on the heart and blood vessels in conditions of cardiopulmonary bypass. *Tromboz, gemostaz i reologija = Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2012. 49 (1). 47. in Russian.
8. Panteleev M.A., Balandina A.N., Soshitova N.P., Galstyan G.M., Emelianenko V.M., Vorobyev A.I., Ataullakhanov F.I. Spatial dynamics of hemostasis and thrombosis: theory and practice. *Tromboz, gemostaz i reologija = Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2010. (4). 48-60. in Russian.
9. Zubairov D.M., Zubairova L.D. Microvesicles in the blood, function and their role in thrombosis. Moscow : Geotar-Media, 2009.168 p. in Russian.
10. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents. Novosibirsk: Nauka, 2019. 456 p. in Russian.

11. Chakraborty M., Tarasovets E.V., Zaytsev A.V., Godzi M., Figueiredo A.C., Ataulakhanov F.I., Grishchuk E.L. Microtubule end conversion mediated by motors and diffusing proteins with no intrinsic microtubule end-binding activity. *Nat Commun.* 2019. 10(1). 1673. doi: 10.1038/s41467-019-09411-7.
12. Panteleev M.A., Hemker H.C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thromb J.* 2015 Jan 28. 13(1). 5. doi: 10.1186/s12959-014-0032-y. eCollection 2015.
13. Moller L., Kristensen T.S. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology.* 1991. 11(2). 344-347. doi: 10.1161/01.ATV.11.2.344.
14. Nakamura S., Imamura T., Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes! *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004. 2(2). 214-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00548.x.
15. Østerud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. *Disease-a-month.* 2003. 49(1). 7-13. doi: 10.1053/shem.2001.29508.
16. Østerud B., Unruh D., Olsen J.O., Kirchhofer D., Owens A.P. 3rd, Bogdanov V.Y. Procoagulant and proinflammatory effects of red blood cells on lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *J Thromb Haemost.* 2015 Sep. 13(9). 1676-82. doi: 10.1111/jth.13041. Epub 2015 Jul 27.
17. Stepanov A.V., Davydov S.O., Kuznik B.I., Guseva E.S., Smolyakov Yu.N. The effect of moderate physical activity on the concentration of the adhesive molecule JAM-A, estrogen, progesterone, prolactin and lipid metabolism in women suffering from hypertension. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Trans-Baikal Medical Bulletin.* 2019. (4): 122-127. in Russian.
18. Chen V.M., Hogg P.J. Allosteric disulfide bonds in thrombosis and thrombolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006. 4(12). 2533-41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02236.x.
19. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One.* 2018. 13(6). e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_29

УДК [616.127+616.124.3]-02:616.24-089.87

¹Большедворская О.А., ²Протасов К.В., ¹Колчина Т.Ю.,
¹Небесных А.В., ²Дворниченко В.В., ²Сандаков Я.П.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Областной онкологический диспансер», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель исследования. Сопоставить динамику размеров правого желудочка (ПЖ), давления в легочной артерии и биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материалы и методы. В исследование включены 30 мужчин с НМРЛ в возрасте 64,5 (61;68) лет, которым проведена пневмонэктомия. Определяли уровни сердечного тропонина I (сТр I), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) за сутки до операции, через 24 и 48 часов после нее. Эхокардиографию проводили перед операцией и через 48 часов после нее. Оценивали взаимосвязи динамики маркеров повреждения миокарда и структурно-функциональных показателей ПЖ.

Результаты. Уровень сТр I увеличился с 0,01 нг/мл до 0,02 через 24 часа и 0,011 нг/мл через 48 часов после операции ($p<0,001$), уровень NT-proBNP – с 113 нг/мл до 748 и 712 нг/мл, соответственно ($p<0,001$). У 7 пациентов (23,3%) послеоперационный сТр I соответствовал критерию повреждения миокарда после внесердечных операций ($\geq 0,04$ нг/мл). После операции увеличились размер ПЖ, отношение размеров ПЖ и левого желудочка (ПЖ/ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Выявлена прямая корреляция степени прироста размера ПЖ и сТр I через 48 часов ($r=+0,42$), прироста ПЖ/ЛЖ и сТр I через 24 часа ($r=+0,45$). По данным однофакторной регрессии увеличение ПЖ было ассоциировано с приростом концентрации сТр I через 24 (отношение шансов (ОШ) 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-9,97) и 48 часов после операции (ОШ 1,54; 95%ДИ 1,34-16,24), с приростом NT-proBNP через 24 часа (ОШ 2,38; 95%ДИ 1,04-5,43), увеличение ПЖ/ЛЖ – с приростом сТр I через 24 (ОШ 4,67; 95%ДИ 1,34-16,24) и 48 часов (ОШ 3,25; 95%ДИ 1,06-9,97), с приростом NT-proBNP через 48 часов (ОШ 2,43; 95%ДИ 1,01-5,86), увеличение СДЛА – с приростом сТр I через 24 (ОШ 7,5; 95%ДИ 1,72-32,8) и 48 часов (ОШ 3,25; 95%ДИ 1,06-9,97), с приростом NT-proBNP через 24 (ОШ 3,5; 95%ДИ 1,41-8,67) и 48 часов (ОШ 5,0; 95%ДИ 1,71-14,63).

Заключение. Пневмонэктомия у больных НМРЛ сопровождалась увеличением ПЖ, соотношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА в первые двое суток после операции. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций выявлен у 23,3 % пациентов. Увеличение ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА ассоциированы с приростом сТр I и NT-proBNP.

Ключевые слова: рак легкого, пневмонэктомия, повреждение миокарда после внесердечных операций, тропонин I, NT-proBNP, систолическое давление в легочной артерии, правый желудочек.

¹Bolshedvorskaya O.A., ²Protasov K.V., ¹Kolchina T.Yu.,

¹Nebesnykh A.V., ²Dvornichenko V.V., ²Sandakov Ya.P.

BIOMARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE RIGHT VENTRICLE AFTER PNEUMONECTOMY

¹ Regional Oncology Center, Frunze st. 32, Irkutsk, Russian Federation., 664035;

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Yubileyniy 100, Irkutsk, Russian Federation., 664049

The purpose of this study was to compare the dynamics of right ventricle (RV) size, pulmonary artery pressure, and biomarkers of myocardial injury after pneumonectomy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The study included 30 men with NSCLC aged 64.5 (61; 68) years old underwent pneumonectomy. The levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined 1 day before, 24 and 48 hours after surgery. Echocardiography was performed before surgery and 48 hours after it. The correlation between the dynamics of myocardial injury markers and RV structural and functional parameters was assessed.

Results. cTnI increased from 0.01 to 0.02 ng/ml 24 hours after and to 0.011 ng/ml 48 hours after surgery ($p < 0.001$), NT-proBNP increased from 113 pg/ml to 748 and 712 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). In 7 patients (23.3%), postoperative cTnI met the criterion for myocardial injury after noncardiac surgery (≥ 0.04 ng/ml). RV size, right ventricular: left ventricular (RV/LV) size ratio, and pulmonary artery systolic pressure increased after surgery. A direct correlation between the increase ratio in RV size and cTnI after 48 hours ($r = +0.42$), as well as the increase ratio in RV/LV and cTnI after 24 hours ($r = +0.45$) was found. According to univariate regression data, the increase in RV size was associated with the increase in cTnI concentration 24 hours (odds ratio (OR) 3.25; 95% confidence interval (CI) 1.06-9.97) and 48 hours (OR 1.54; 95% CI 1.34-16.24) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 24 hours after surgery (OR 2.38; 95% CI 1.04-5.43). The increase in RV/LV was associated with the increase in cTnI 24 hours (OR 4.67; 95% CI 1.34-16.24) and 48 hours (OR 3.25; 95% CI 1.06-9.97) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 48 hours after surgery (OR 2.43; 95% CI 1.01-5.86). The increase in pulmonary artery systolic pressure (PASP) was associated with the increase in cTnI 24 hours (OR 7.5; 95% CI 1.72-32.8) and 48 hours (OR 3.25; 95% CI 1.06-9.97) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 24 hours (OR 3.5; 95% CI 1.41-8.67) and 48 hours (OR 5.0; 95% CI 1.71-14.63) after surgery.

Conclusion. Pneumonectomy in patients with NSCLC was accompanied by the increase in RV size, RV/LV size ratio, and PASP during the first 2 days after surgery. Myocardial injury syndrome after noncardiac surgery was detected in 23.3% of patients. The increase in RV size, RV/LV size ratio, and PASP were associated with the increase in cTnI and NT-proBNP.

Key words: lung cancer, pneumonectomy, myocardial injury after noncardiac surgery, troponin I, NT-proBNP, pulmonary artery systolic pressure, right ventricle.

Повреждение миокарда после внесердечных операций (ПМВО) означает поражение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить или не приводить к некрозу миокарда и возникает в первые 30 дней после внесердечной операции. Концепция ПМВО была сформулирована в 2014 г. по результатам специально спланированного исследования VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) [1]. Главный критерий ПМВО – повышение в послеоперационном периоде уровня биомаркеров некроза/повреждения миокарда, прежде всего сердечного тропонина (сТр), а также мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Частота обнаружения ПМВО составляет от 4,6 % до 53,2 % [1-3]. Выявление синдрома ассоциировано с увеличением риска как краткосрочной, так и одногодичной послеоперационной летальности [4].

Наиболее полно исследованы клиничко-патогенетические и прогностические аспекты послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Однако понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ или ишемия, и включает целый спектр поражения миокарда от обратимых состояний до некроза. Этиопатогенез изолированного повышения биомаркеров повреждения миокарда во многом остается неясным.

Торакальные операции, наряду с ангиохирургическими и трансплантацией органов, признаны наиболее частой причиной послеоперационного ИМ и отнесены к вмешательствам высокого хирургического риска сердечно-сосудистых осложнений [5]. Пневмонэктомия вследствие резкого уменьшения объема легочного сосудистого русла и развития легочной гипертензии сопровождается выраженными изменениями систолической, диастолической и насосной функций ПЖ [6, 7]. Частота развития легочной гипертензии в течение года после операции достигает 39,7% [8]. Взаимосвязи острой легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции с синдромом ПМВО после пневмонэктомии ранее не исследовались. Это определило **цель работы**: сопоставить динамику размеров ПЖ, давления

в легочной артерии и биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов мужского пола с немелкоклеточным раком легкого, которым проведено хирургическое вмешательство на легком в объеме пневмонэктомии. Критерии включения: мужчины старше 18 лет с раком легкого 1-3 стадии, планируемое оперативное вмешательство, подписанное информированное согласие на операцию. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в предшествующие шесть месяцев, артериальная гипертензия третьей степени, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, некорригированные врожденные пороки сердца, тяжелый аортальный и митральный стеноз, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Всем пациентам дважды проводилась эхокардиография (ЭХОКГ) в предоперационном периоде и через 48 часов после оперативного вмешательства на аппарате экспертного класса «Toshiba Aplio 500» (Япония). Определяли следующие параметры: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, размеры левого и правого предсердий, диаметр ПЖ в диастолу, скорость струи трикуспидальной регургитации (ТР), рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по уравнению Бернулли.

Рассчитывали фракцию выброса ЛЖ по Симпсону, соотношение размеров у ПЖ/ЛЖ в диастоле, измеряли скоростные показатели трансмитрального потока: волну раннего диастолического наполнения Е, предсердную волну активного наполнения А, а также их соотношение Е/А. В послеоперационном периоде осуществляли мониторинг электрокардиограммы.

У всех пациентов трижды – до операции, через 24 и 48 часов после нее – определяли уровни тропонина I (сТр I), МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) иммунофлюоресцентным методом (анализатор AQT-90, «Radiometer», Дания) и уровни N-концевого фрагмента МНУП (NT-proBNP) в сыворотке крови с помощью иммунохимического анализа (Cobas e 411, «Roche», Германия).

В изучаемой группе пациентов рассчитывали степень изменения (Δ) лабораторных показателей через 24 и 48 часов после операции, эхокардиографических показателей – через 48 часов, по сравнению с дооперационным значением, а также доли пациентов (%) в группах, у которых отмечен прирост биомаркеров повреждения миокарда, размеров ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА. За критерий ПМВО принимали уровень сТр I через 24 или 48 часов после операции, больший или равный 0,04 нг/мл [9]. Учитывали случаи ишемии/ишемического повреждения миокарда, выявленные электрокардиографически, и сопоставляли их с послеоперационным уровнем сТр I.

Поскольку распределение признаков в изучаемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в выборках определяли по критериям Фридмана, Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Взаимосвязи периоперационных структурно-функциональных изменений ПЖ и маркеров повреждения миокарда оценивали путем корреляционного анализа Спирмена (для непрерывных значений), а также с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа, где оценивали вероятность увеличения ПЖ и СДЛА после операции как бинарного события. В качестве предиктора в модель включали динамику маркеров повреждения миокарда, представленную в виде бинарного признака (наличие или отсутствие прироста показателя). Применяли пакет прикладных программ «STATISTICA 12.0» («Statsoft», США) и IBM SPSS Statistics 22.0 («IBM», США).

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 64,5 (61;68) года. Большинство пациентов (n=22, 73,3%) курили. Хроническая обструктивная болезнь легких была у 63,6% (n=14). Артериальная гипертензия встречалась у 60 % (n=18), стабильная ишемическая болезнь сердца у 46,7 % (n=14), фибрилляция предсердий у 10% (n=3), постинфарктный кардиосклероз у 12% (n=4), острое нарушение мозгового кровообращения у 10% (n=3), сахарный диабет у 12% (n=4) пациентов. Большинство пациентов – 83,3 % (n=25) имели более двух коморбидных заболеваний.

В таблице 1 представлена динамика сТр I, КФК-МВ и NT-proBNP на фоне пневмонэктомии.

Таблица 1

Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда

Показатель, Ме (ИИ)	Исходно	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Δ_{24}	Δ_{48}
сТр I, мкг/л	0,01 (0,01; 0,01)	0,02 (0,011; 0,031)	0,011 (0,01; 0,024)*	0,011 (0,0; +0,024)	0,001 (0,0; +0,014)
КФК-МВ, МЕ/л	12,6 (8,5; 14,4)	15,3 (9,8; 22,0)	13,1 (11,0; 22,0)	2,5 (-1,2; +13,6)	0,1 (-3,0; +10,0)
NT-proBNP, пг/мл	113 (68; 355)	748 (379; 1165)	712 (212; 1250)*	426 (269; +707)	457 (86; +971)

Примечания: * – p для различий в трех группах по Фридману <0,05; сТр I – тропонин I; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Δ_{24} – степень изменения лабораторных показателей через 24 часа, Δ_{48} – степень изменения лабораторных показателей через 48 часов.

Из таблицы видно, что уровни сТр I и NT-proBNP после операции статистически значимо увеличились. Доля пациентов с приростом показателя сТр I в первые 24 часа, и через 48 часов составила 60 % (n=18). Прирост КФК-МВ в первые 24 часа выявлен у 60% пациентов (n=18) и через 48 часов у 50% (n=15). NT-proBNP в первые 24 часа повышался у 93,3% (n=28) и через 48 часов у 83,3% (n=25) больных. У 23,3 % (n=7) послеоперационный уровень сТр I соответствовал критерию ПМВО ($\geq 0,04$ нг/мл). У пятерых пациентов общей группы (16,7 %) выявлены признаки ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST и/или отрицательного зубца T на электрокардиограмме. Среди пациентов с ПМВО признаки ишемии выявлены у двоих.

В таблице 2 представлена динамика показателей ЭХОКГ на фоне пневмонэктомии.

Таблица 2

Периоперационная динамика показателей ЭХОКГ

Показатель, Ме(ИИ)	Исходно	Через 48 часов после операции	Δ	p
КДР ЛЖ, мм	53,5 (50,0; 56,0)	52,0 (45,0; 55,0)	-2,0 (-6,0; +2,0)	0,08
КСР ЛЖ, мм	31,0 (29,0; 35,0)	33,0 (30,0; 38,0)	1,0 (-2,0; +6,0)	0,22
УО ЛЖ, мл	97,3 (83,2; 106,2)	80,0 (58,2; 92,4)*	-19,5 (-32,0; +6,4)	0,004
ФВ ЛЖ, %	69,8 (64,6; 75,0)	65,8 (58,9; 68,4)*	-6,1 (-14,9; +2,2)	0,003
Продольный размер ЛП, мм	44,5 (39,0; 47,0)	44,5 (36,0; 47,0)	-2,1 (-0,5; -4,5)	0,20
Поперечный размер ЛП, мм	30,5 (28,0; 33,0)	31,0 (28,0; 34,0)	0,0 (-3,0; +4,0)	0,83
Размер ПЖ, мм	31,0 (29,0; 32,0)	32,0 (30,0; 33,0)	1,0 (-1,0; +3,0)	0,04
СДЛА, мм рт. ст.	22,0 (16,8; 29,9)	27,8 (23,5; 32,0)	5,6 (+1,6; +13,7)	0,003
Скорость струи ТР, м/с	2,0 (1,3; 2,3)	2,2 (1,8; 2,7)	0,3 (+0,1; +0,7)	0,003
Продольный размер ПП, мм	44,0 (40,0; 46,0)	45,0 (43,5; 47,5)	0,5 (-4,0; +3,5)	0,98
Поперечный размер ПП, мм	32,5 (31,0; 38,0)	32,0 (29,5; 37,5)	0,0 (-0,5; +1,5)	0,81
ПЖ/ЛЖ	0,58 (0,54; 0,62)	0,63 (0,55; 0,67)	0,04 (-0,01; +0,09)	0,004
ЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0; 10,0)	9,5 (9,0; 10,0)	0,0 (0,0; +0,5)	0,91
ТМЖП, мм	10,0 (9,0; 10,0)	10,0 (9,8; 10,5)	0,0 (-1,0; +1,0)	0,53
Е/А	0,8 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,0)	0,0 (-0,2; +0,3)	0,83

Примечание: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое артериальное давление в легочной артерии; ТР – трикуспидальная регургитация; ПЖ/ЛЖ – отношение размеров ПЖ и ЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; Е/А – отношение волны раннего диастолического наполнения Е к предсердной волне активного наполнения А.

Из таблицы 2 видно, что диаметр ПЖ, СДЛА, скорость ТР и соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ статистически значимо увеличились в течение 48 часов после операции. Прирост диаметра ПЖ после пневмонэктомии отмечен у 17 человек (56,7%), прирост отношения ПЖ/ЛЖ – у 11 (36,7%), повышение СДЛА – у 23 (76,7%).

В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа между периоперационной динамикой структурно-функциональных изменений сердца и степенью изменения маркеров повреждения миокарда.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена между периоперационной динамикой размеров ПЖ, СДЛА и степенью изменения маркеров повреждения миокарда

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции r
ΔПЖ, мм	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	+0,12
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	+0,42*
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	+0,27
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	-0,06
ΔПЖ/ЛЖ, мм	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	+0,45*
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	+0,35
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	+0,25
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	+0,04
ΔСДЛА, мм рт. ст.	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	-0,08
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	-0,11
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	-0,01
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	+0,08

Примечания: * $p < 0,05$; ΔПЖ – степень изменения диаметра правого желудочка; ΔПЖ/ЛЖ – степень изменения размеров ПЖ и ЛЖ; ΔСДЛА – степень изменения систолического давления в легочной артерии.

Как следует из таблицы 3, степень увеличения диаметра ПЖ прямо коррелировала со степенью повышения сТр I в первые 48 часов после операции. Отношение ПЖ/ЛЖ нарастало по мере увеличения сТр I в первые 24 часа после операции.

В таблице 4 представлены результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки вероятности увеличения размеров ПЖ и СДЛА по динамике биомаркеров повреждения миокарда после операции.

Таблица 4

Результаты однофакторной логистической регрессии для оценки вероятности увеличения размеров ПЖ и СДЛА по динамике биомаркеров повреждения миокарда

Зависимая (прогнозируемая) переменная	Ковариата	В (SE)	ОШ	95% ДИ	p
ΔПЖ>0	ΔсТр I ₂₄ >0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039
	ΔсТр I ₄₈ >0	1,540 (0,636)	4,67	1,34-16,24	0,015
	ΔNT-proBNP ₂₄ >0	0,865 (0,421)	2,38	1,04-5,43	0,04
	ΔNT-proBNP ₄₈ >0	0,693 (0,433)	2,0	0,86-4,67	0,11
ΔПЖ/ЛЖ>0	ΔсТр I ₂₄ >0	1,54 (0,636)	4,67	1,34-16,24	0,015
	ΔсТр I ₄₈ >0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039
	ΔNT-proBNP ₂₄ >0	0,887 (0,449)	2,43	1,01-5,86	0,048
	ΔNT-proBNP ₄₈ >0	0,693 (0,463)	2,0	0,81-4,96	0,13
ΔСДЛА>0	ΔсТр I ₂₄ >0	2,015 (0,753)	7,5	1,72-32,8	0,007
	ΔсТр I ₄₈ >0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039

	$\Delta NT\text{-}proBNP_{24} > 0$	1,253 (0,463)	3,5	1,41-8,67	0,007
	$\Delta NT\text{-}proBNP_{48} > 0$	1,609 (0,548)	5,0	1,71-14,63	0,003

Примечание: SE – среднеквадратичная ошибка коэффициента В; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; $\Delta ПЖ > 0$ – увеличение диаметра ПЖ через 48 часов после операции, по сравнению с исходным; $\Delta ПЖ/ЛЖ > 0$ – увеличение отношения ПЖ/ЛЖ через 48 часов после операции; $\Delta СДЛА > 0$ – увеличение СДЛА через 48 часов после операции; $\Delta сТр I_{24} > 0$ – увеличение сТр I через 24 часа после операции; $\Delta сТр I_{48} > 0$ – увеличение сТр I через 48 часов после операции; $\Delta NT\text{-}proBNP_{24} > 0$ – увеличение NT-proBNP через 24 часа после операции; $\Delta NT\text{-}proBNP_{48} > 0$ – увеличение NT-proBNP через 48 часов после операции.

Из таблицы видно, что прирост диаметра ПЖ и отношения ПЖ/ЛЖ ассоциированы с увеличением сТр I через 24 и 48 часов и NT-proBNP через 24 часа после операции. Вероятность прироста СДЛА статистически значимо увеличивается при повышении концентрации обоих маркеров повреждения миокарда через 24 и 48 часов.

Анализ результатов данной работы позволяет сделать три основных вывода. Во-первых, операция пневмонэктомии при краткосрочном наблюдении приводила к статистически значимому увеличению показателей давления в легочной артерии и размеров ПЖ. Во-вторых, отмечен рост концентрации биомаркеров повреждения миокарда на 2-е и 3-и сутки после вмешательства, более выраженный для сТр I и NT-proBNP. В-третьих, прирост размеров ПЖ был ассоциирован с увеличением концентрации сТр I и NT-proBNP.

По нашим данным, в течение трех суток после операции увеличились диаметр ПЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ, скорость струи ТР и, соответственно, СДЛА, что было вполне ожидаемым результатом, подтверждающим литературные сведения. Развитие легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции после пневмонэктомии является прямым следствием того, что весь объем крови малого круга кровообращения проходит через одно оставшееся легкое. Рост давления в легочных сосудах приводит к увеличению постнагрузки ПЖ и его дилатации. Сдвиги систолической и диастолической функции ПЖ выявляются уже во время хирургического вмешательства [7]. После пневмонэктомии в первые 48 часов отмечается существенное увеличение среднего давления в легочной артерии при одновременном падении фракции выброса ПЖ [10]. По данным McCall P.J. и соавт. (2019), пневмонэктомия у 27 больных раком легкого на 2-е сутки после операции приводила к увеличению времени ускорения кровотока в легочной артерии и податливости стенок легочной артерии, снижению фракции выброса ПЖ [6]. Нарушение глобальной сократительной функции миокарда ПЖ в первые часы после операции в виде снижения продольной деформации ПЖ обнаружено при «speckle tracking» эхокардиографии. Степень снижения была более выражена после пневмонэктомии, по сравнению с группой пациентов, подвергнутых лобэктомии [11]. По нашим данным скорость потока ТР достигала критериев легочной гипертензии ($> 3,4$ м/с) у двух человек (6,7 %), что свидетельствует об умеренном повышении давления в легочной артерии в ранний послеоперационный период у большинства пациентов. Аналогичные результаты получены Potaris K. и соавт. (2014), согласно которым легкая или умеренная легочная гипертензия развивалась у 37,4 % пациентов, тогда как тяжелая – только у 3,4 %. При этом уровень СДЛА нарастал по мере увеличения длительности наблюдения, достигая максимума через 6 месяцев после операции [8]. Выявленное нами снижение ударного объема ЛЖ объясняется резким снижением притока артериальной крови в левое предсердие вследствие редукции легочного сосудистого русла.

Сердечные тропонины – высокоинформативные маркеры повреждения миокарда, преимущественно, ишемического или воспалительного генеза. Главной причиной послеоперационного повышения маркеров повреждения миокарда и развития ПМВО является вызванная хирургическим вмешательством ишемия миокарда, часто бессимптомная и без изменений на электрокардиограмме [12]. В патогенезе ПМВО участвуют и другие факторы хирургического стресса, такие как гиперкатехоламинемия, гипоксия, воспаление [2]. Полученные нами результаты показали, что через 24 и 48 часов после пневмонэктомии

достоверно нарастала концентрация сТр I. Уровень МВ-КФК увеличился через 24 часа после операции, однако через 48 часов различия с дооперационным уровнем оказались незначимыми.

Критерию ПМВО (сТр I после операции $\geq 0,04$ нг/мл) соответствовало 23,3 % пациентов. Распространенность ПМВО, по данным литературы, широко варьирует, что обусловлено использованием различных маркеров (сТр Т, сТр I, высокочувствительного сТр) и отсутствием общепризнанных пороговых уровней для диагностики. А. Gonzales-Tallada и соавт. (2020) для выявления ПМВО использовали тот же, что и в данной работе, критерий (сТр I $\geq 0,04$ нг/мл). Частота развития ПМВО среди 177 пациентов, перенесших торакальную операцию, составила 27,3 %, что соответствует нашим данным. При этом пневмонэктомия явилась самым значимым предиктором ПМВО, увеличивая шанс развития события в 6,7 раза [9]. Согласно другим исследованиям, рост сТр I $> 0,32$ нг/мл выявлен у 40% пациентов после пневмонэктомии [13].

На модели массивной или субмассивной тромбэмболии легочной артерии было показано, что растяжение ПЖ из-за перегрузки давлением также может вызывать выброс сТр [14]. Нами выявлены значимые прямые корреляции между приростом сТр I и диаметра ПЖ ($r=+0,42$), отношения ПЖ/ЛЖ ($r=+0,45$). По результатам логистической регрессии обнаружено, что даже незначительное увеличение ПЖ (в среднем на 1 мм), ПЖ/ЛЖ (на 0,05) и СДЛА (на 5,8 мм рт. ст.) ассоциировано ростом сТр I. Здесь важно отметить, что только у двух из семи пациентов с повышением уровня сТр I обнаружены электрокардиографические признаки ишемии миокарда. По-видимому, в большинстве случаев рост сТр I был обусловлен не ишемией, но дисфункцией и повреждением миокарда ПЖ, что можно отнести к особенностям ПМВО, ассоциированного с пневмонэктомией.

В изучаемой выборке медиана NT-proBNP значительно увеличилась со 113 пг/мл до 748 пг/мл на вторые и до 712 пг/мл на третьи сутки после пневмонэктомии, что согласуется с данным ранее опубликованных работ [13, 15, 16]. Доказана значимость в прогнозе сердечно-сосудистых событий и смертности после торакальных операций повышенного предоперационного уровня МНУП [17, 18, 19]. Уровень МНУП после операции обладает меньшей предсказательной ценностью, однако включение в прогностическую модель обоих показателей увеличивало ее точность [18].

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа увеличение ПЖ, ПЖ/ЛЖ и СДЛА были ассоциированы с увеличением NT-proBNP. Ранее указанные взаимосвязи изучались в единичных работах. Так, уровень МНУП коррелировал с общим периферическим сопротивлением легочных сосудов ($r=+0,56$), измеренным на третий день после пневмонэктомии в небольшой выборке пациентов ($n=10$) [20]. Как известно, главная причина увеличения секреции МНУП – повышение давления в камерах сердца и растяжение миокарда [21]. Таким образом, стимулом для повышенного синтеза МНУП после пневмонэктомии, вероятно, является острое растяжение миокарда ПЖ.

Ограничением работы может быть неиспользование современных методов эхокардиографической оценки функции ПЖ (speckle tracking, систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана – TAPSE), а также немногочисленность выборки. Предметом дальнейших исследований может явиться определение значимости периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда в оценке тяжести дисфункции ПЖ и в прогнозе развития легочной гипертензии в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы. Пневмонэктомия у больных немелкоклеточным раком легкого сопровождалась увеличением ПЖ, соотношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА в первые двое суток после операции. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций выявлен у 23,3 % пациентов. Увеличение ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА ассоциированы с приростом сТр I и NT-proBNP.

Список литературы:

1. Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION)

- Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anaesthesiology*. 2014. 120(3). 564-78. DOI 10.1097/ALN.000000000000113.
2. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szagary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler Ch., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller Ch. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018. 137(12). 1221-32. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
 3. Devereaux P.J., Bickard B.M., Sigamani A., Writing Committee for the VISION Study Investigators.; Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017. 317(16). 1642-51. DOI 10.1001/jama.2017.4360.
 4. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J., S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2019. 27(6). 267-73. DOI 10.1097/CRD.0000000000000254.
 5. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Jeffrey S. Berger., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017. 38(31). 2409-17. DOI 10.1093/eurheartj/ehx313.
 6. McCall P.J., Arthur A., Glass A., Corcoran D.S., Kirk A., Macfie A., Payne J., Johnson M., Kinsella J., Shelley B.G. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. 158(2). 556-65. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067.
 7. Хорохордин Н.Е., Леоско В.А., Яблонский П.К., Лебединский К.М., Бояркин А.А., Прокофьева Е.В., Карманов И.В., Лаврушин А.А. Варианты перестройки функции правого сердца при пневмонэктомии *Анестезиология и реаниматология*. 2012. 3. 30-33.
 8. Potaris K., Athanasiou A., Konstantinou M., Zaglavira P., Theodoridis D., Syrigos K.N. Pulmonary hypertension after pneumonectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014. 22(9). 1072-9. DOI 10.1177/0218492314527992.
 9. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., Miguel M., Ferreira-González I., Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020. 34(2). 426-32. DOI 10.1053/j.jvca.2019.08.014.
 10. Elrakawy H.M., Alassal M.A., Shaalan A.M., Awad A.A., Sayed S., Saffan M.M. Impact of Major Pulmonary Resections on Right Ventricular Function: Early Postoperative Changes. *Heart Surg Forum*. 2018. 21(1). E009-E017. DOI 10.1532/hsf.1864.
 11. Wang Z., Yuan J., Chu W., Kou Y., Zhang X. Evaluation of left and right ventricular myocardial function after lung resection using speckle tracking echocardiography *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(31). 4290. DOI 10.1097/MD.00000000000004290.
 12. van Waes J.A., Nathoe H.M., de Graaff J.C., Kemperman., Borst G.J., Peelen L.M., van Klei W.A., Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013. 127(23). 2264-71. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
 13. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. *Clin Lab*. 2011. 57(11-12). 925-32.
 14. Logeart D., Beyne P., Cusson C., Tokmakova M., Leban M., Guiti C., Bourgoin P., Sola C.S: Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001. 141. 247-53. DOI 10.1067/mhj.2001.111767.
 15. Young D.J., McCall P.J., Kirk A., Macfie A., Kinsella J., Shelley B.G. B-type natriuretic peptide predicts deterioration in functional capacity following lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019. 28(6). 945-52. DOI 10.1093/icvts/ivz016.
 16. Cagini L., Andolfi M., Leli C., Potenza R., Ragusa M., Scarnecchia E., Vannucci J., Rodseth R., Puma F. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative

cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. 46(5). 74-80. DOI 10.1093/ejcts/ezu348.

17. Amar D., Zhang H., Tan K.S., Piening D., Rusch V.W., Jones D.R. A brain natriuretic peptide-based prediction model for atrial fibrillation after thoracic surgery: Development and internal validation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 157(6). 2493-9. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.075.
18. Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S., Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(2). 170-80. DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
19. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015. 10(3). DOI 10.1371/journal.pone.0121306.
20. Tayama K., Takamori S., Mitsuoka M., Hayashi A., Tamura K., Mifune H., Shirouzu K. Natriuretic peptides after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2002. 73(5). 1582-6. DOI 10.1016/s0003-4975(02)03417-3.
21. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. 301. 12–20. DOI 10.1152/ajpheart.00226.2011.

References:

1. Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation (VISION) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014. 120(3). 564-78. DOI 10.1097/ALN.0000000000000113.
2. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szargy L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler Ch., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller Ch. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018. 137(12). 1221-32. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
3. Devereaux P.J., Biccari B.M., Sigamani A., Writing Committee for the VISION Study Investigators.; Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2017. 317(16). 1642-51. DOI 10.1001/jama.2017.4360.
4. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J., S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019. 27(6). 267-73. DOI 10.1097/CRD.0000000000000254.
5. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Jeffrey S. Berger., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2017. 38(31). 2409-17. DOI 10.1093/eurheartj/ehx313.
6. McCall P.J., Arthur A., Glass A., Corcoran D.S., Kirk A., Macfie A., Payne J., Johnson M., Kinsella J., Shelley B.G. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 158(2). 556-65. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067.
7. Khorokhordin N.E., Leosko V.A., Yablonsky P.K., Lebedinsky K.M., Boyarkin A.A., Prokofieva E.V., Karmanov I.V., Lavrushin A.A. Options for restructuring the function of the right heart during pneumonectomy *Anesthesiology and resuscitation.* 2012. 3. 30-33. in Russian.

8. Potaris K., Athanasiou A., Konstantinou M., Zaglavira P., Theodoridis D., Syrigos K.N. Pulmonary hypertension after pneumonectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014. 22(9). 1072-9. DOI 10.1177/0218492314527992.
9. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., Miguel M., Ferreira-González I., Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020. 34(2). 426-32. DOI 10.1053/j.jvca.2019.08.014.
10. Elrakhawy H.M., Alassal M.A., Shaalan A.M., Awad A.A., Sayed S., Saffan M.M. Impact of Major Pulmonary Resections on Right Ventricular Function: Early Postoperative Changes. *Heart Surg Forum.* 2018. 21(1). E009-E017. DOI 10.1532/hsf.1864.
11. Wang Z., Yuan J., Chu W., Kou Y., Zhang X. Evaluation of left and right ventricular myocardial function after lung resection using speckle tracking echocardiography *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(31). 4290. DOI 10.1097/MD.00000000000004290.
12. van Waes J.A., Nathoe H.M., de Graaff J.C., Kemperman., Borst G.J., Peelen L.M., van Klei W.A., Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation.* 2013. 127(23). 2264-71. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
13. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. *Clin Lab.* 2011. 57(11-12). 925-32.
14. Logeart D., Beyne P., Cusson C., Tokmakova M., Leban M., Guiti C., Bourgoin P., Sola C.S: Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J.* 2001. 141. 247–53. DOI 10.1067/mhj.2001.111767.
15. Young D.J., McCall P.J., Kirk A., Macfie A., Kinsella J., Shelley B.G. B-type natriuretic peptide predicts deterioration in functional capacity following lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019. 28(6). 945-52. DOI 10.1093/icvts/ivz016.
16. Cagini L., Andolfi M., Leli C., Potenza R., Ragusa M., Scarnecchia E., Vannucci J., Rodseth R., Puma F. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. 46(5). 74-80. DOI 10.1093/ejcts/ezu348.
17. Amar D., Zhang H., Tan K.S., Piening D., Rusch V.W., Jones D.R. A brain natriuretic peptide-based prediction model for atrial fibrillation after thoracic surgery: Development and internal validation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 157(6). 2493-9. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.075.
18. Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S., Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(2). 170-80. DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
19. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015. 10(3). DOI 10.1371/journal.pone.0121306.
20. Tayama K., Takamori S., Mitsuoka M., Hayashi A., Tamura K., Mifune H., Shirouzu K. Natriuretic peptides after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2002. 73(5). 1582-6. DOI 10.1016/s0003-4975(02)03417-3.
21. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. 301. 12–20. DOI 10.1152/ajpheart.00226.2011.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_39

УДК 616.61-78:[616-005.1+616.1]

Воскресенская Н.А., Орлова Г.М.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ДИАЛИЗОТЕРАПИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, 664003, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов в разные периоды диализотерапии

Материалы и методы. Оценка гемостаза проведена у 76 диализных пациентов. Определялось количество тромбоцитов крови, агрегация тромбоцитов с адреналином и с АДФ, содержание и активность фактора Виллебранда, а также скрининговые показатели плазменного звена гемостаза, показатели активации свертывания крови, уровни физиологических антикоагулянтов, показатели фибринолиза.

Результаты. У диализных пациентов выявляются разнонаправленные изменения гемостаза. В течение первого года диализотерапии отмечается некоторое снижение агрегации тромбоцитов, в последующем агрегация тромбоцитов увеличивается. Повышение содержания фактора Виллебранда не сопровождается значимым увеличением его активности. У диализных пациентов регистрируется увеличение фибриногена крови. Увеличение растворимых фибрин – мономерных комплексов и D–димера отражает и активацию коагуляционных процессов и ответное усиление фибринолиза. При продолжительности диализотерапии 13-36 месяцев концентрация D-димера существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет, что позволяет предположить меньший риск гиперкоагуляционных осложнений у диализных больных в этот период.

Заключение. Для прогноза и профилактики тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Ключевые слова: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, гемодиализ, агрегация тромбоцитов, фибриноген, D - димер

Voskresenskaya N.A., Orlova G.M.

CHANGES IN VASCULAR - PLATELET AND PLASMA HEMOSTASIS IN DIALYSIS PATIENTS DURING DIFFERENT PERIODS OF DIALYSIS THERAPY

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, 1 Krasnogo Vosstaniya Str.

The aim of the research. To study the statement of vascular-platelet link of hemostasis and blood coagulation in dialysis patients during different periods of dialysis therapy

Materials and methods. Hemostasis analysis was performed in 76 dialysis patients. The number of blood platelets, platelet aggregation, the content and activity of Willebrand factor, as well as screening indicators of plasma hemostasis, indicators of activation of blood clotting, levels of physiological anticoagulants, and indicators of fibrinolysis were determined.

Results. In dialysis patients, multidirectional changes in hemostasis are detected. During the first year of dialysis therapy, there is a slight decrease in platelet aggregation, followed by platelet aggregation increases. An increase in the content of the Willebrand factor is not accompanied by a significant increase in its activity. In dialysis patients, an increase in blood fibrinogen is recorded. The increase in soluble fibrin-monomer complexes and D – dimer reflects both the activation of coagulation processes and the response of fibrinolysis. With a duration of dialysis therapy of 13-36 months, the concentration of D-dimer is significantly lower compared to patients on dialysis for less than 1 year and more than 3 years, which suggests a lower risk of hypercoagulation complications in dialysis patients during this period.

Conclusions. For the prognosis and prevention of thrombotic and hemorrhagic complications, individual assessment of coagulation parameters in each patient is necessary.

Keywords: vascular-platelet hemostasis, blood coagulation, hemodialysis, platelet aggregation, fibrinogen, D-dimer

У больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе, регистрируются различные нарушения гемостаза. О характере и патогенезе этих нарушений приводятся противоречивые данные. Так, у диализных пациентов обнаружены протромбогенные изменения: повышение содержания в крови фибриногена, гомоцистеина, фактора фон Виллебранда и снижение уровня антитромбина-3, активности протеина С [1]. Гиперкоагуляционные изменения гемостаза выявлены у 74% диализных больных. Основными гемостатическими факторами тромбообразования названы: уменьшение уровня антитромбина-3 и угнетение фибринолиза. А факторами тромбогенности, прямо не связанными с системой гемостаза, являются: увеличение уровня натрия и гематокрита после процедуры гемодиализа; увеличение Т- и В-лимфоцитов, соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, а также циркулирующих иммунных комплексов; артериальная гипотония; формирование первичной артерио-венозной фистулы по способу «конец артерии – конец вены»; ацидоз и алкалоз. Интересно, что прямой связи гиперкоагуляции с увеличением риска тромбозов не выявлено [2].

После процедуры гемодиализа патологические изменения тромбоцитарного и плазменного гемостаза усугубляются [3]. С другой стороны, регулярное использование гепарина во время процедур гемодиализа приводит к истощению эндотелия, вследствие которого уменьшается эндотелиальная секреция ингибитора пути тканевого фактора TFPI и подавляется активность внешнего механизма свертывания крови [4]. Описывается формирование при уремии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5]. Возможно, различные проявления терминальной почечной недостаточности (системное воспаление, белково-энергетическая недостаточность, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия и др.) оказывают влияние на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз. Так, проведенное нами исследование показало, что гиперпаратиреоз ассоциируется со снижением агрегации тромбоцитов в первый год диализотерапии, с меньшей активностью коагуляционных процессов [6].

Поиск литературы обнаружил небольшое количество исследований, посвященных изучению гемостаза у диализных больных, и датированных, в основном, девяностыми годами XX века и первым десятилетием XXI века. Результаты этих исследований противоречивы. Между тем, выявление закономерностей изменений гемостаза у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе, позволит оптимизировать диализотерапию и, в конечном счете, способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Цель. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов в разные периоды диализотерапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 76 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено, $p = 0,1$.

По почечной патологии, послужившей причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), пациенты распределились следующим образом: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутосомно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), гипертонический нефроангиосклероз – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов.

Все пациенты получали стандартный гемодиализ на аппаратах Dialog+. С антикоагулянтной целью во время процедуры гемодиализа у большинства больных использовался нефракционированный гепарин (54; 71,1% больных), у остальных (22; 28,9% больных) – эноксапарин натрия. В междиализный период пациенты не принимали препаратов с антикоагулянтным и/или антиагрегантным действием как минимум в течение 1 месяца до включения в исследование. У всех больных использовался стандартный состав диализата с содержанием Ca 1,5 ммоль/л.

Продолжительность диализотерапии у включенных в исследование больных – от 0 до 234 месяцев, медиана 22,5 [8;61] месяцев. По длительности диализотерапии пациенты распределились следующим образом: 0– 12 месяцев – 26, 13 – 36 месяцев – 20, 37 и более месяцев – 30 пациентов. Значимых различий по возрасту пациентов с различной продолжительностью диализотерапии не выявлено, $p > 0,05$.

«Терапия сопровождения», которую получали все пациенты, включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропоэзстимулирующие средства, у трети пациентов – антисекреторные средства, а также фосфат – биндеры (чаще карбонат кальция) и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным и антикоагулянтным (варфарин, новые оральные антикоагулянты) действием в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Пациенты не принимали препаратов активного витамина D и кальцимиметиков для лечения гиперпаратиреоза.

В анамнезе тромбозы обнаружены у 38 (50%) пациентов (у 34 пациентов – тромбозы артерио-венозной фистулы, у одного пациента – посттромбофлебитический синдром подколенно-бедренного сегмента в анамнезе, у одного пациента – острый ишемический инсульт, у двух пациентов – острый инфаркт миокарда). Развитию тромбозов артерио-венозной фистулы предшествовали различные триггерные факторы: интенсивная ультрафильтрация, интрадиализное падение артериального давления, быстрый прирост гемоглобина крови под влиянием эритропоэзстимулирующих препаратов и др. Геморрагический синдром анамнестически выявлен у 10 (13,2%) пациентов. В связи с разнообразием причин и механизмов тромбозов и геморрагий оценить клинко-лабораторные параллели нарушений гемостаза не представляется возможным. Осуществлен анализ лабораторных показателей гемостаза.

Забор крови для лабораторного анализа осуществлялся перед началом очередной процедуры гемодиализа через 2 суток после предыдущего гемодиализа. Лабораторные исследования производились в сертифицированных лабораториях Иркутской областной клинической больницы и Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза изучалось электронно-автоматическим методом подсчета тромбоцитов крови, методом Габбасова З.А. и соавт. для исследования агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, адреналин) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 «Биола» (г. Москва). Концентрация и активность фактора Виллебранда (ФВ) определялись по методике Баркагана З.С., Момота А.П. на автоматическом коагулометре BCT (Behring Coagulation Timer «DADE BEHRING», Германия-США).

Для изучения коагуляционного звена гемостаза использовались следующие методы: определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена – клоттинговый метод на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение XII фактора свертывания крови – клоттинговый метод на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro /Instrumental Laboratories, США; расчет международного нормализованного отношения (МНО) производился на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме с использованием международного индекса чувствительности МИЧ на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение активности антитромбина III (АТ III), активности протеина С, активности плазминогена - хромогенный метод на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение протеина S, Д-димера - метод латексной агглютинации на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция, определение уровня растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) ручной метод агглютинации.

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Поскольку во всех случаях распределение признаков отличалось от нормального (оценка

распределения осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка), использовались методы непараметрической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза представлены в таблице 1. Количество тромбоцитов в крови у диализных пациентов не отличается от нормы. Отмечены разнонаправленные изменения агрегации тромбоцитов. У половины больных (39; 51,3%) выявлена гипоагрегация тромбоцитов с АДФ, у 27 (35,5%) обнаружена гиперагрегация, а у 10 (13,2%) больных – агрегация тромбоцитов в норме. Агрегация тромбоцитов с адреналином в норме определена лишь у 9 (11,9%) пациентов, у 33 (43,4 %) пациентов – снижена, у 34 (44,7 %) – повышена.

Содержание фактора Виллебранда в крови диализных больных оказалось выше нормального диапазона, но активность этого фактора повышена незначительно.

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у диализных больных
(Me [Q1; Q3])

Показатель	Результат	Референсные значения
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	205,5 [166;246]	150 – 400
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек	62,7 [42,4;81,2]	55 – 65
Агрегация тромбоцитов с адреналином, сек	57,2 [38,4;83,5]	55 – 65
Содержание ф. Виллебранда, %	175 [149;225]	60 – 150
Активность ф. Виллебранда, %	156 [128;200]	60 – 150

С целью оценки динамики показателей гемостаза по мере увеличения продолжительности диализотерапии осуществлено изучение показателей в подгруппах пациентов с разной продолжительностью гемодиализа. Выяснено, что по мере увеличения длительности диализотерапии отмечено увеличение агрегации тромбоцитов и повышение содержания ф. Виллебранда (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Сравнительный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии (Me [Q1; Q3])

Показатель	Длительность, мес			p
	0-12 N=26	13-36 N=20	> 36 N=30	
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	219 [166;236]	202 [151;242]	205,5 [168;275]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	54,6 [39;73,1]	70,7 [46,6;81,5]	64,3 [42,9;83,2]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	46,5 [27,7;65,5]	72,1 [51,8;99]	62,6 [36,4;93,2]	1-2 = 0,005
Содержание ф.Виллебранда, %	168 [145;225]	168 [150;219,5]	199,5 [154;255]	>0,05
Активность ф.Виллебранда, %	154 [125;190]	166,5 [138,5;201,5]	153 [128;200]	>0,05

Примечание: значимость различий (p) рассчитывалась при сравнении показателей больных с разной длительностью диализотерапии. Указание в строке $p > 0,05$ означает, что все различия по данному показателю несут незначительности; указаны лишь значения p при значимых различиях.

У пациентов, получающих гемодиализ в течение 1 года, средние показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и с адреналином снижены, в дальнейшем они увеличиваются (агрегация тромбоцитов с адреналином – статистически значимо), а у пациентов с длительностью диализотерапии больше трех лет, вновь несут незначительно снижаются.

Корреляционный анализ в общей группе не выявил взаимосвязей показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с длительностью диализотерапии ($p > 0,05$), однако у больных, получающих диализотерапию в течение 1 года, обнаружена слабая прямая связь агрегации тромбоцитов с адреналином и длительностью гемодиализа: $r = 0,28$, $p = 0,042$.

На наш взгляд, противоречивость результатов исследований гемостаза у диализных пациентов объясняется не только сложностью и многофакторностью воздействий на сосудистые, тромбоцитарные и плазменные механизмы гемостаза при почечной недостаточности, но и изучением показателей гемостаза в различные периоды регулярного гемодиализа.

Вероятно, изменения агрегации тромбоцитов отражают сложную реакцию сосудисто-тромбоцитарных механизмов гемостаза на регулярные процедуры гемодиализа. Обнаружено снижение адгезии тромбоцитов к эндотелию и их агрегации [7, 8]. Определенную роль в формировании гипоагрегации тромбоцитов играет и анемия, сопутствующая почечной недостаточности. В течение первого года диализотерапии по мере уменьшения действия уремических токсинов, эффективного антианемического лечения и других позитивных воздействий гемодиализа и сопроводительной терапии происходит коррекция агрегации тромбоцитов. Постепенно нарастает тромбогенный эффект регулярных проколов сосудистой стенки, становится более выраженной дисфункция эндотелия под влиянием гемодинамических изменений, дисэлектролитемии во время процедуры гемодиализа и т.д. У пациентов подгруппы 2, находящихся на регулярном гемодиализе 13-36 месяцев, обнаружена преимущественно гиперагрегация тромбоцитов.: агрегация тромбоцитов с АДФ повышена у 15 из 20 (75%), агрегация тромбоцитов с адреналином повышена у всех пациентов (100%). При продолжительности гемодиализа более 3 лет вновь агрегация тромбоцитов незначимо снижается. Вероятно, это объясняется «истощением» эндотелия [4], более выраженным действием уремических осложнений, таких как белково-энергетическая недостаточность и т.д.

Содержание фактора Виллебранда зависит прежде всего от состояния эндотелия сосудов. При терминальной почечной недостаточности формируется эндотелиальная дисфункция, обусловленная воздействием уремических токсинов, многократных проколов сосудов, контакта крови с диализной мембраной, изменением состава крови и др. факторами уремии и гемодиализа. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением содержания фактора Виллебранда. В нашем исследовании зарегистрировано повышение содержания фактора Виллебранда по мере увеличения продолжительности диализотерапии. Несмотря на повышение содержания фактора Виллебранда в крови, активность этого фактора повышена незначительно. Сохранение нормальной активности фактора Виллебранда поддерживает адекватную агрегацию тромбоцитов.

Результаты исследования показателей коагуляционного гемостаза представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели коагуляционного гемостаза у диализных больных (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Результат	Референсные значения
АПТВ, сек	38,3 [33,8;41,3]	23 – 31,9
фактор XII, %	106 [86,5;147,5]	65 – 150
ПТВ, %	96 [88;103]	70 – 140
ТВ, сек	18,5 [16,9;19,3]	14 – 21
Фибриноген, г/л	4,73 [4,08;5,81]	2 – 4
АТ III, %	101 [94;104]	80 – 120
Активность протеина С, %	99 [83;109]	70 – 140
Активность протеина S, %	111 [87;129]	60 – 140
Активность плазминогена, %	107 [96;119]	71 – 101
РФМК, мг/дл	14 [11;21]	3 – 6
D-димер, мкг/мл	0,93 [0,37;1,83]	0 – 0,49

Как видно из таблицы 3, у диализных пациентов отмечается незначительное удлинение АПТВ – одного из показателей первой фазы свертывания крови – образования

протромбиназы. Удлинение АПТВ, вероятно, является следствием введения гепарина во время процедур гемодиализа и характеризует состояние хронической гипокоагуляции. Существенных изменений второй фазы коагуляции – образование тромбина – не выявлено.

Изучая показатели третьей фазы свертывания крови – образования фибрина, мы обнаружили повышение фибриногена в крови диализных пациентов, что свидетельствует о гиперкоагуляции. Увеличение фибриногена крови регистрируется и в других исследованиях [9]. Гиперфибриногенемия, вероятно, объясняется развитием ДВС-синдрома, а также отражает системное воспаление при терминальной почечной недостаточности [10]. С расширением пула фибриногена и фибрина сопряжено, вероятно, и ответное усиление фибринолиза. Так, определяется значительное увеличение РФМК и D-димера в плазме диализных больных. Повышение D-димера в крови наблюдается при активации свертывания крови и в тоже время свидетельствует об активном фибринолизе. Увеличение активности плазминогена демонстрирует высокую активность внешнего механизма фибринолиза. Полученные нами результаты исследования, свидетельствующие об одновременной активации свертывания крови и фибринолиза у диализных пациентов, были аналогичными и в других исследованиях [11].

Содержание естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и его кофактора протеина S – у диализных больных не изменено.

По мере увеличения длительности диализотерапии отмечено постепенное увеличение тромбинового времени. При этом данный показатель остается в рамках референсных значений.

D-димер у пациентов, находящихся на диализе 13-36 месяцев, существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет (см. таблицу 4). Создается впечатление о меньшей активации свертывания крови в этот период гипокоагуляционных механизмов. Возможно, причинами этого являются: удаление из крови пациентов уремических токсинов, вызывающих активацию плазменных факторов свертывания; устранение анемии; регулярное введение антикоагулянтов; многократная травматизация эндотелия, ведущая к его «истощению» с уменьшением тромбогенности; ДВС-синдром и др.

Обнаруженные нами изменения гемостаза в период 13-36 месяцев представляются парадоксальными: с одной стороны, тенденция к усилению агрегации тромбоцитов, а с другой, тенденция к гипокоагуляции. Возможно, воздействию факторов уремии и повторяющихся процедур гемодиализа в большей степени подвержены плазменные факторы свертывания, нежели тромбоциты. В ответ на активацию тромбоцитов следует более слабый, чем в начале диализотерапии, ответ плазменного звена гемостаза.

Таким образом, анализ основных показателей гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных пациентов. Это связано с действием множества факторов как тромбогенных, так и снижающих активность системы свертывания крови. Важное значение для формирования индивидуального гемостатического статуса имеет и продолжительность гемодиализа. В разные периоды диализотерапии формируются различные комбинации тромбогенных воздействий и воздействий, усиливающих антикоагуляцию и фибринолиз. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Длительность, мес			p
	0-12 N=26	13-36 N=20	> 36 N=30	
АПТВ, сек	37,25 [32,1;43,4]	36,8 [34,25;40,7]	39,0 [34,78;40,5]	>0,05

ф. XII, %	89,5 [51,5;150,5]	112 [98;155]	106 [97;147]	>0,05
ПТВ, сек	99 [91;108]	95 [91;98]	95,5 [85,5;99,5]	>0,05
ТВ, сек	17,65 [16,4;18,7]	18,55 [17,15;19,45]	18,8 [17,75;19,6]	1-3=0,029
Фибриноген, г/л	4,715 [4,13;5,81]	4,14 [3,83;5,01]	4,86 [4,3;5,92]	2-3=0,034
АТ III, %	100,5 [89;104]	101 [98;105]	101 [95,5;106]	>0,05
Активность протеина С, %	101,5 [85;113]	104 [82;120]	93,5 [78,5;102]	>0,05
Активность протеина S, %	114,5 [93,5;137]	108,5 [82;128]	112 [87;129]	>0,05
Активность плазминогена, %	112 [96;119]	105 [97,5;124]	105,5 [95;120,5]	>0,05
РФМК, мг/дл	14 [11;21]	15 [11;20]	14 [11;21]	>0,05
D-димер, мкг/мл	1,22 [0,77;1,86]	0,37 [0,25;0,64]	1,02 [0,52;0,94]	1-2=0,001 2-3=0,03

Примечание: значимость различий (p) рассчитывалась при сравнении показателей больных с разной длительностью диализотерапии. Указание в строке $p > 0,05$ означает, что все различия по данному показателю несущественны; указаны лишь значения p при значимых различиях.

Закключение. У диализных пациентов выявляются разнонаправленные изменения гемостаза. В течение первого года диализотерапии отмечается некоторое снижение агрегации тромбоцитов, в последующем агрегация тромбоцитов увеличивается. Повышение содержания фактора Виллебранда сопровождается минимальным увеличением его активности. У диализных пациентов регистрируются следующие изменения плазменного гемостаза: удлинение первой фазы коагуляционного гемостаза, увеличение фибриногена крови. Увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера отражает и активацию коагуляционных процессов, и ответное усиление фибринолиза. При продолжительности диализотерапии 13-36 месяцев концентрация D-димера существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет, что позволяет предположить меньший риск гиперкоагуляционных осложнений у диализных больных в этот период.

Для прогноза и профилактики тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Список литературы:

1. Мельник А.А. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек. Почка. 2016. 3. 57-75.
2. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа. Нефрология. 2003. 7(1): 72-75.
3. Суrowикина М.С., Самойленко В.В., Власова Е.А., Василенко И.А., Сулов В.П. Изменения плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза у больных хронической почечной недостаточностью при проведении гемодиализа. Урология. 2012. 1:25-29.
4. Козловская Н.Л., Котлярова Г.В., Сафонов В.В., Лашутин С.В., Нестерова С.Г., Шилов Е.М. Влияние НФГ и НМГ на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2007. 9 (1): 92 - 96.
5. Мельчина И.Л., Шойхет И.Н., Феоктистова М.Ю. Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита. Сообщение 1. Нефрология и диализ. 1999. 1(2-3): 143-146.

6. Воскресенская Н.А., Орлова Г.М., Лужнова Н.Н., Андреева Е.О. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом. *Нефрология и диализ*. 2017. 19 (2): 280-286
7. Sloand J., Sloand E. Studies on platelet membraneglycoproteins and platelet function during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997. 8 (6):799-803.
8. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *American Journal of Kidney Disease*. 1996. 27 (3):355-364.
9. Krisztina Péntzes, Boglárka Hurján, Éva Katona, Gergely Becs, József Balla, László Muszbek. Terminal phase components of the clotting cascade in patients with end-stage renal disease undergoing hemodiafiltration or hemodialysis treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(22). 8426. DOI 10.3390/ijms21228426.
10. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2008. 10(3-4): 248-253.
11. Nakamura Y., Chida Y., Tomura S. Enhanced coagulation – fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron*. 1991. 58. 201-204.

References:

1. Mel'nik A.A. The hemostatic system and its regulation in cases of impaired renal function. *Kidneys*. 2016. 3. 57-75. in Russian.
2. Mikheeva Y.S., Pumjancev A.Sh., Esaian A.M. Changes in hemostasis in chronic renal failure at the stage of program hemodialysis. *Nephrology*. 2003. 7(1): 72-75. in Russian.
3. Surovikina M.S., Samoylenko B.B., Vlasova E.A., Vasilenko I.A., Suslov V.P. Changes in plasma and platelet hemostasis in patients with chronic renal failure during hemodialysis. *Urology*. 2012. 1. 25-29. in Russian.
4. Kozlovskaya N.L., Kotlayeva G.V., Safonov V.V., Lashutin S.V., Nesterova S.G., Shilov E.M. Effect of unfractionated and low-molecular weight heparins on plasma parameters of intravascular blood coagulation in HD- patients. *Nephrology and Dialysis*. 2007. 9 (1): 92 - 96. in Russian.
5. Melchina I.L., Shojchet I.N., Feoctistova M.Yu. The Hemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis. *Nephrology and Dialysis*. 1999. 1(2-3). 143-146. in Russian.
6. Voskresenskaya N.A., Orlova G.M., Luzhnova N.N., Andreeva E.O. Vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism. *Nephrology and Dialysis*. 2017. 19 (2). 280-286. in Russian.
7. Sloand J., Sloand E. Studies on platelet membraneglycoproteins and platelet function during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997. 8 (6). 799-803.
8. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *American Journal of Kidney Disease*. 1996. 27 (3). 355-364.
9. Krisztina Péntzes, Boglárka Hurján, Éva Katona, Gergely Becs, József Balla, László Muszbek. Terminal phase components of the clotting cascade in patients with end-stage renal disease undergoing hemodiafiltration or hemodialysis treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(22). 8426. DOI 10.3390/ijms21228426.
10. Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Zchuravleva Yu.A., Zubova T.E. Systemic inflammatory reaction in ESRD patients. *Nephrology and Dialysis*. 2008. 10(3-4). 248-253. In Russian.
11. Nakamura Y., Chida Y., Tomura S. Enhanced coagulation-fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron*. 1991. 58. 201-204.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_47
УДК 616.711-007.55-007.234-073.75

¹ Зейналов Ю.Л., ² Дьячкова Г.В., ² Сутягин И.В., ² Ларионова Т.А., ² Дьячков К.А.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И МАРКЕРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

¹ Клиника Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности
Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан
(Мектебли 1, пос. Бадамдар, Сабильский район, г. Баку, AZ1000);

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр
«Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. М. Ульяновой, 6, г. Курган, Россия, 640014)

Вопрос о состоянии минерального обмена у пациентов с идиопатическим сколиозом, наличие остеопороза и влияние его на формирование или прогрессирование деформации, особенно в связи с возрастом больных, не может считаться окончательно решенным.

Цель работы: Изучить показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Материал и методы исследования. У 39 больных сколиозом (21 пациент в возрасте до 18 лет включительно (1 группа), и 18 пациентов старше 18 лет (2 группа) до операции исследовали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон (fs-PTH), кальций суточной мочи), фосфор, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, PINP крови (N-терминальный пропептид проколлагена I типа), ДПИД (дезоксипиридинолин) утренней мочи, уровень в крови 25(OH)D(25-hydroxycalciferol, витамин D). Все пациенты обследованы методом рентгенографии и компьютерной томографии для определения степени деформации.

Результаты. Результаты работы показали, что не выявлено достоверное одностороннее увеличение всех (определенных в данном исследовании), показателей как костного формирования, так и резорбции. Нарушение кальциевого гомеостаза (снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных уровнях кальция в крови) найдено у 20 пациентов. У всех пациентов маркеры резорбции дезоксиридинолин и остеокальцин были в пределах референсных значений, тогда как щелочная фосфатаза, PINP в крови были на высоком уровне у всех обследованных пациентов в возрасте до 18 лет; у взрослых пациентов щелочная фосфатаза была в пределах нормы. У 21 пациента в возрасте до 18 лет имел место дефицит 25(OH)D, у взрослых больных выявлена его недостаточность.

Заключение. Учитывая данные литературы и собственный материал, можно с большой долей уверенности предположить, что минеральный обмен у пациентов с идиопатическим сколиозом в детском возрасте имеет более высокооборотный тип костного ремоделирования, чем у взрослых пациентов, влияя на прогрессирование деформации.

Ключевые слова. Идиопатический сколиоз, кальциевый обмен, маркеры костеобразования.

¹ Zejnalov Ju.L., ² Diachkova G.V., ² Sutyagin I.V., ² Larionova T.A., ² Diachkov K.A.
INDICATORS OF CALCIUM METABOLISM AND MARKERS OF BONE FORMATION IN
PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS DEPENDING ON AGE

¹ Clinic of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan
(AZ1000, Baku Mektebli 1, pos. Badamdar, Sabail district);

² Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics
(M. Ulyanova St., 6, Kurgan, Russia, 640014)

The question of the state of mineral metabolism in patients with idiopathic scoliosis, the presence of osteoporosis and its effect on formation or progression of deformity, especially in connection with the age of patients, cannot be considered conclusively resolved.

Objective To study indicators of calcium metabolism and markers of bone formation in patients with idiopathic scoliosis depending on age.

Material and research methods. Calcium metabolism indicators (total and ionized calcium, parathyroid hormone, daily urine calcium), phosphorus, markers of bone formation (alkaline phosphatase, osteocalcin, PINP (N - terminal procollagen type I propeptide) in the blood), morning urine DPID (deoxypyridinoline), blood level of 25 (OH) D (25-hydroxycalciferol, vitamin D) were studied before surgery in 39 patients with scoliosis (21 patients at the age not more than 18 years (group 1), and 18 patients older than 18 years (group 2). All patients were examined by x-ray and computed tomography to determine the degree of deformity.

Results. The results of the work showed that no reliable unidirectional increase was found in all (defined in this study), indicators of both bone formation and resorption. Disorders of calcium homeostasis (decreased excretion of calcium with daily urine at normal levels of calcium in the blood) was found in 20 patients. In all patients, the resorption markers of deoxypyridinoline and osteocalcin were within the reference values, while alkaline phosphatase, PINP in the blood were high in all examined patients under the age of 18 years, in adult patients, alkaline phosphatase was within normal limits. 21 patients under the age of 18 years had a deficit of 25 (OH) D, in adult patients its deficiency was revealed.

Conclusion. Considering the literature data and our own material, we can confidently assume that mineral metabolism in patients with idiopathic scoliosis in childhood has a more high-rate type of bone remodeling than in adult patients, affecting the progression of deformity.

Keywords. Idiopathic scoliosis, calcium metabolism, markers of bone formation.

Вопрос о наличии остеопороза у пациентов с идиопатическим сколиозом (АИС) обсуждается специалистами различного профиля на протяжении многих лет [1,2]. Является ли уменьшение количества минеральных веществ в скелете этиологическим фактором, или деформация позвоночника и нарушение функции приводят к остеопении или остеопорозу, остается вопросом дискуссионным, но работы об ассоциации остеопении с идиопатическим сколиозом как в осевом, так и периферическом скелете в литературе за последние 10 лет встречаются достаточно часто [3]. В качестве доказательства приводятся данные о минеральной плотности костной ткани, сывороточном уровне остеопротегерина (OPG) и остеокальцина (OST), паратгормона (fs-PTH), витамина D, минеральном обмене (кальций, фосфор) [2,3,4,5,6].

Качество кости и минеральная плотность позвонков изучена в ряде работ с использованием современных методов диагностики: периферической компьютерной томографии, двухэнергетической денситометрии, количественного ультразвука. Все исследования показали наличие остеопении у больных АИС, нарушение структуры кости, касающееся качества трабекул и микроархитектоники (более низкие показатели толщины коркового слоя, средней vBMD (volumetric bone mineral density), компактной кости vBMD, трабекулярной vBMD, отношении объема трабекулярной кости к общему объему ткани, толщине трабекул по сравнению с субъектами, не страдающими АИС [7,8]. Комплексное исследование костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в работе Е.Н. Бахтиной с соавт, 2016, показало, что у всех детей было значительное снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных показателях кальция в крови, остеопении, остеопороз. Уровень в крови 25(OH)D (25-hydroxycalciferol, витамин D) был снижен у всех детей от 3-5 нг/мл. (тяжелый дефицит) до 21-29 нг/мл (недостаточность). Маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин и PINP (N - терминальный пропептид проколлагена I типа) в крови были на высоком уровне [3]. В других исследованиях состояние кальциевого и фосфорного обменов, витамина D и других показателей изучалось без разделения больных на группы по возрасту, что было основанием для выполнения данной работы.

Цель работы: изучить показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Материал и методы исследования. У 39 больных сколиозом (21 пациент в возрасте до 18 лет включительно (1 группа), и 18 пациентов старше 18 лет (2 группа) до операции исследовали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон, кальций суточной мочи), фосфор, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, PINP в крови), дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи,

уровень в крови 25(OH)D. В ретроспективную моноцентровую когорту включены 21 пациент в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст 16 лет) и 18 пациентов старше 18 лет (средний возраст 32 года), оперированных в 2016–2018 гг. в клинике Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, г. Баку по поводу идиопатического сколиоза. Критерии включения в исследование: возраст детей на момент обследования от 14 до 18 лет; идиопатический сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника; деформация позвоночника в пределах от 20 до 45° по Cobb; взрослых – возраст от 19 до 45 лет, идиопатический сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника; деформация позвоночника в пределах от 25 до 100° по Cobb. Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе -VITROS 5.1FS (Orto-Clinical Diagnostics Johnson&Johnson company), исследование гормонов на автоматических анализаторах VITROS® ECIQ, mini Vidas, автоматизированной системе Cobas E411. Кровь для анализа забирали утром - с 8 до 11 часов, натощак, до приема назначенных лекарственных препаратов. Вечером, накануне анализа рекомендовали не употреблять жареную и жирную пищу. При необходимости и возможности за несколько дней отменяли препараты, влияющие на результат анализа гормонов. Между ужином и забором крови проходило 8-10 часов. Полученные данные отдельно по каждой возрастной группе сравнивали с референсными показателями. Все пациенты обследованы методом рентгенографии и компьютерной томографии для определения степени деформации. У 12 пациентов в возрасте до 18 лет (группа 1) деформация позвоночника колебалась в пределах от 20 до 40° по Cobb, у 9 - от 41 до 45°. У больных старше 18 лет (группа 2) – от 20 до 25° у четырех больных, от 65 до 100° – у 14 больных.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Все больные или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы анализа данных AtteStat (64-разрядная ОС) [9]. Проверку нормальности распределения количественных данных выполняли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления различий между группами по количественным показателям применяли критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$, где p – достигнутый уровень значимости. Все результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – выборочное стандартное отклонение.

Результаты исследования. Определение концентрации кальция и фосфора у больных идиопатическим сколиозом предпринято в связи с взаимосвязью их обмена с паратгормоном, кальцитонином, активной формой витамина D3, играющих роль в костном метаболизме [10]. Как показали наши данные, у пациентов детского возраста отмечено незначительное снижение экскреции кальция с суточной мочой (в сравнении с нормой), при нормальных показателях у взрослых пациентов. Уровень кальция в крови в обеих группах укладывался в референсные значения возрастных групп. Был определен также уровень ионизированного кальция, как более информативного показателя по сравнению с исследованием общего кальция, для диагностики гиперкальциемических состояний. У пациентов в возрасте до 18 лет ионизированный кальций был в норме, у взрослых отклонение от нормальных показателей было незначительным. Наряду с определением кальция изучены показатели фосфора в крови, которые в обеих группах не отличались от референсных.

Исследование маркеров костного формирования показало, что уровень щелочной фосфатазы в первой группе был повышен, во второй – укладывался в референсные значения (Рис. 1).

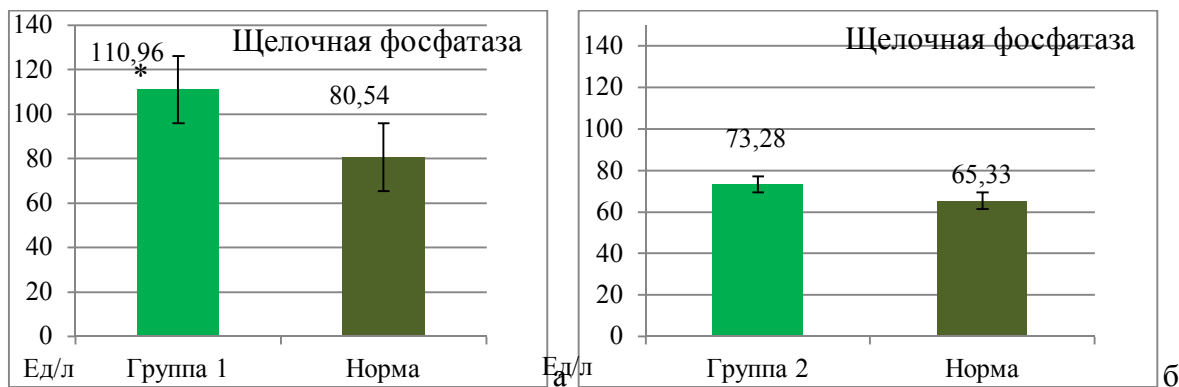


Рис. 1. Диаграмма уровня щелочной фосфатазы у больных первой ($p < 0,05$) (а) и второй групп (б) в сравнении с нормой (идиопатический сколиоз). * – статистически значимые различия.

Значительно был повышен показатель одного из маркеров костеобразования P1NP, в первой группе, что свидетельствовало о нарушенном соотношении разрушения и формирования костного матрикса, увеличения продукции коллагена 1-го типа и, соответственно, P1NP, характерное для высокооборотного типа костного ремоделирования (Рис. 2).

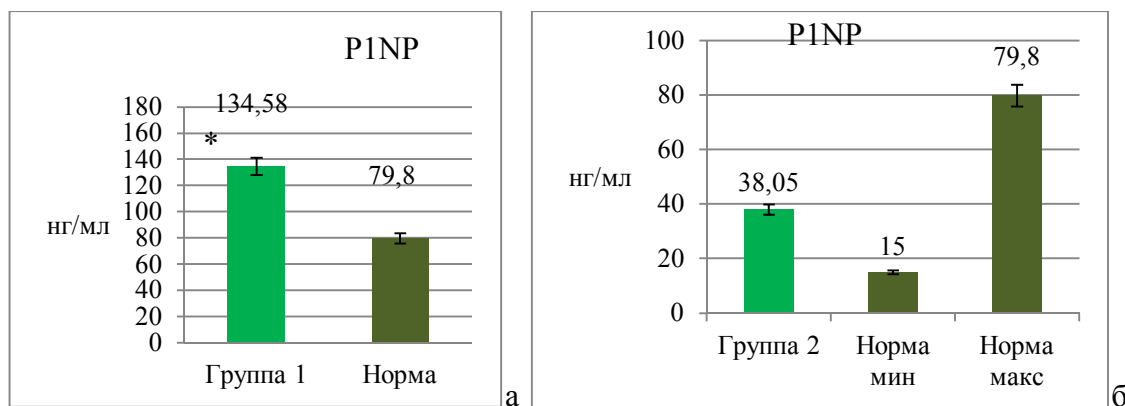


Рис. 2. Гистограмма показателей P1NP у больных идиопатическим сколиозом в первой(а) ($p < 0,05$) и второй группах(б) в сравнении с нормой. * – статистически значимые различия.

Определение витамина D (25 ОН-D3) было произведено в обеих группах пациентов, поскольку, по мнению многих исследователей, количество его может служить маркером вторичного гиперпаратиреоза, что сопровождается остеокластической резорбцией кости, снижением ее плотности и изменением архитектоники [6, 11]. По нашим данным, содержание витамина D (25 ОН-D3) было недостаточным в обеих группах (< 20 нг/мл, дефицит), но особенно было низким у детей, $p < 0,05$ (1 группа) (Рис.3).

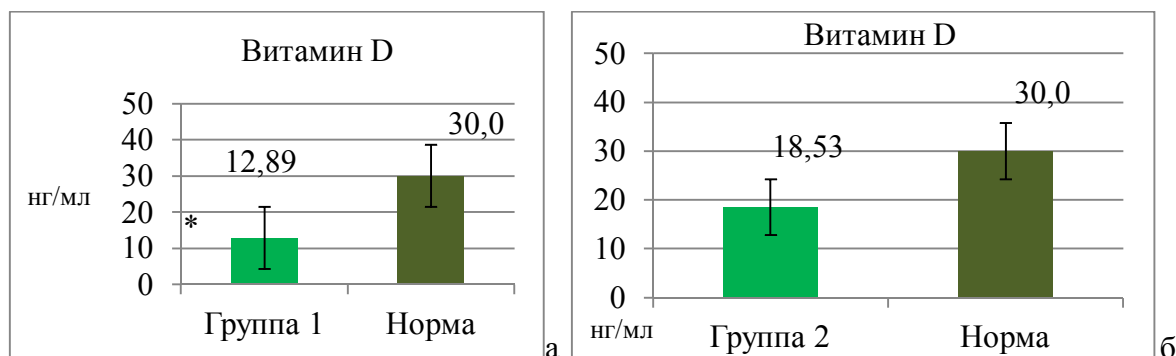


Рис. 3. Гистограмма, отражающая содержание витамина D (25 ОН-D3) у больных идиопатическим сколиозом в возрасте до 18 лет - $p < 0,05$ (а) и старше (б) (нг/мл). * – статистически значимые различия.

Остеокальцин и дезоксиридинолин были в обеих группах в пределах нормы.

Определение уровня паратгормона также входило в задачи исследования, поскольку гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой паратгормон – кальцитонин – витамин D. Анализ уровня паратгормона показал, что и у пациентов в возрасте до 18 лет, и у взрослых больных он не отличался от нормальных показателей. В таблице 1 представлены сравнительные данные о полученных показателях минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста.

Таблица 1

Показатели минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста

Показатель	Возраст больных АИС	
	До 18 лет включительно	Старше 18 лет
Кальций мочи	Незначительно снижен	Норма
Кальций крови (общий)	В пределах нормы	
Кальций ионизированный	Норма	Незначительно снижен
Фосфор	Норма	В пределах нормы, но ниже, чем в 1 группе
Щелочная фосфатаза	Выше нормы ¹	В пределах нормы
Остеокальцин	В пределах нормы	
P1NP	Выше нормы ²	В пределах нормы
ДПИД	В пределах нормы	
25(ОН)D	Дефицит ³	Дефицит ⁴
Паратгормон	Недостовверные отличия от нормы	

^{1,2} – статистически значимые отличия от нормы ($p < 0,01$); ^{3,4} – дефицит в сравнении с референсными данными

Данные таблицы свидетельствуют о более выраженных нарушениях костного метаболизма у пациентов детского возраста.

Обсуждение результатов. Известно, что в настоящее время к маркерам костного формирования относятся остеокальцин (ОС), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1NP), общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костный изофермент – bALP. К маркерам костной резорбции относятся окси- и дезоксипиридинолины, маркер b-CrossLaps (продукт распада коллагена I типа) и кальций в моче [11].

Результаты работы показали, что не выявлено статистически значимое однонаправленное увеличение всех (определенных в данном исследовании), показателей как костного формирования, так и резорбции. Нарушение кальциевого гомеостаза (снижение экскреции кальция с суточной мочой при нормальных уровнях кальция в крови) найдено у 20 пациентов. У всех пациентов маркеры резорбции дезоксипиридинолин и остеокальцин были в пределах референсных значений, тогда как щелочная фосфатаза, P1NP в крови были на высоком уровне у всех обследованных пациентов возрасте до 18 лет ($p < 0,05$), у взрослых пациентов щелочная фосфатаза была в пределах нормы. Уровень в крови 25(ОН)D был снижен у 21 пациента в возрасте до 18 лет от 8 до 13 нг/мл, что можно трактовать как дефицит, у некоторых взрослых больных до 15-19 нг/мл, что укладывается в понятие недостаточность. Анализ литературы показал, что именно витамину D уделяется большое внимание при изучении маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом. Содержание 25-ОН Витамина D ниже целевого значения 30 нг/ мл (IOF, 2010) вызывает снижение кальция в плазме крови и повышение секреции ПТГ, что приводит к резорбции кости, нарушению процессов минерализации костной ткани, снижению ее плотности [11]. Учитывая, что 29,5-38% пациентов с АИС имеют остеопению [7, 12] на фоне снижения уровня витамина D, многие исследователи задаются вопросом: играет ли витамин D прямую роль в этиопатогенезе АИС, или дефицит витамин D опосредованно влияет на возникновение и прогрессирование деформации позвоночника? [6]. Продольные и поперечные исследования показали, что уровень 25 (ОН) D положительно коррелирует с

МПК (минеральная плотность кости) у здоровых детей и подростков [13]. Было обнаружено также, что уровень 25-гидроксивитамина D3 положительно коррелирует с минеральной плотностью кости (BMD) у здоровых подростков и отрицательно с углом Кобба у пациентов с АИС; следовательно, дефицит витамина D может считаться одним из факторов в патогенезе АИС, однако, это должно быть доказано в более обоснованных исследованиях [5].

Несколько теорий были предложены, чтобы объяснить этиологию подросткового идиопатического сколиоза, однако имеются ограниченные данные о влиянии недостаточности или дефицита витамина D на сколиоз. В работе Tam et al. показано, что уровень витамина D (25 (ОН) D) в сыворотке допубертатных детей в возрасте 7,6, 9,9 и 11,8 лет положительно коррелирует с ВМС (содержание минерала в кости (г), толщиной корковой пластинки и прогнозируемой прочностью кости в возрасте 15,5 лет [14]. Более того, Balioglu et al. [6] недавно продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнями витамина D в сыворотке и углом Кобба. Таким образом, эти результаты дополнительно предполагают, что витамин D может играть этиопатологическую роль в развитии АИС. В работе Е.Н Бахтиной с соавт., 2016, приведены данные, что уровень 25(ОН)D в крови больных АИС был в пределах нормы только у 2 пациенток (31 нг/мл и 35 нг/мл), у остальных больных отмечалось снижение уровня витамина D от 11-13нг/мл до 21-29 нг/мл. [3]. Известно, что многие здоровые подростки имеют субклинический дефицит витамина D и витамина K2 [15]. Это может быть связано с высоким уровнем костного обмена у детей и диетой с ограниченным содержанием жира, учитывая тот факт, что витамин D и K2 (витамин K2 (менахинон) являются жирорастворимыми витаминами. Возможно, что в результате остеопении позвонки деформируются на ранних стадиях АИС, способствуя началу и / или прогрессированию деформации [16, 17].

Что касается других маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом, то в нашем исследовании у детей щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели ($p < 0,05$), тогда как у взрослых пациентов они были в пределах нормы. В работе Ishida et al. 2015, у 55 пациентов с АИС в возрасте от 10 до 18 лет изучена минеральная плотность в поясничном отделе позвоночника и уровень щелочной (Alkaline Phosphatase, ШФ) и кислой фосфатазы (TRAP5b). Девятнадцать детей (34%) имели остеопению, а у 17 пациентов (31%) имел место остеопороз. В 51 случае (93%) щелочная фосфатаза была в пределах нормы, у 33 больных (60%) были высокие значения для TRAP5b с низкими значениями МПК [18]. В другой работе этих же авторов показатели щелочной фосфатазы у 100% обследованных укладывались в границы нормы, тогда как у 29 больных (59%) кислая фосфатаза была выше нормы (TRAP5b (+1.88 SDs). Однако авторы не уточняют, что 65% больных были старше 15 лет и, исходя из графика, чем старше пациенты, тем ниже были показатели обоих маркеров. Авторы указывают, что возраст больных в группе с высоким уровнем TRAP5b был значительно ниже, чем в группе с нормальным уровнем TRAP5b. Но из графика следует, что более высокие показатели щелочной фосфатазы также характерны для пациентов моложе 15 лет. [19].

Учитывая приведенные данные литературы и собственный материал, можно с большой долей уверенности предположить, что маркеры костного метаболизма у пациентов с идиопатическим сколиозом имеют отличия в детском возрасте, особенно до 15 лет, от аналогичных показателей взрослых пациентов. Для подтверждения имеющихся предположений необходимо провести исследование с изучением всех наиболее доказательных маркеров формирования и резорбции кости в разных возрастных группах. Это подтверждает и работа Д.Н. Кокушина с соавтор., 2017, основанная на обзоре литературы об этиопатогенезе идиопатического сколиоза, в которой обсуждаются многочисленные теории возникновения и прогрессирования сколиоза, упоминающие роль эндокринной и мелатонин-сигнальной систем, нарушение метаболизма костной ткани, как одного из факторов прогрессирующего течения АИС, с выделением роли экспрессии каппа-В-лиганда (RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – мембранного белка, цитокина семейства факторов некроза опухоли) [20]. Однако приведенные в статье данные свидетельствуют о

необходимости дальнейших исследований на большом материале с использованием современных методов диагностики.

Заключение. Результаты работы выявили, что у детей с идиопатическим сколиозом щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели, тогда как у взрослых пациентов они были в пределах нормы. Это свидетельствует о характерном для детей данной группы высокооборотном типе костного ремоделирования и необходимости дополнительных предоперационных обследований, в частности, изучения минеральной плотности позвонков. Учитывая, что уровень в крови 25(OH)D был снижен у всех пациентов и может быть причиной вторичного гиперпаратиреоза, приводящего к остеокластической резорбцией кости, снижению ее плотности и изменению архитектоники, возможно, требуется коррекция содержания витамина D, однако это должно быть объектом специального исследования.

Список литературы:

1. Burwell R.G., Clark E.M., Dangerfield P.H., Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016. 11. 8.
2. Хотим О.А., Сычевский Л.З., Аносов В.С. Остеопения как фактор риска развития и прогрессирования сколиоза у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017. 2. 176-180.
3. Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., Колесов С.В. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение). *Остеопороз и остеопатии.* 2016. 2. 71.
4. Goździalska A., Jaśkiewicz J., Knapik-Czajka M., Drag J., Gawlik M., Cieśla M., Kulis A., Zarzycki D., Lipik E. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016. 41(8). 693-697.
5. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D., Albayrak A., Atici Y., Tas S.K., Kaygusuz M.A. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B.* 2017. 26(1). 48-52.
6. Silva R.T., Fernandes R.J., Ono A.H., Marcon R.M., Cristante A.F., de Barros Filho T.E. Role of different hormones in the pathogenesis and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Ortop Bras.* 2017. 25. 15-17.
7. Cheuk K.Y., Zhu T.Y., Yu F.W., Hung V.W., Lee K.M., Qin L., Cheng J.C., Lam T.P. Abnormal Bone Mechanical and Structural Properties in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study with Finite Element Analysis and Structural Model Index. *Calcif Tissue Int.* 2015. 97(4). 343-352.
8. Wang Z.W., Lee W.Y., Lam T.P., Yip B.H., Yu F.W., Yu W.S., Zhu F., Ng B.K., Qiu Y., Cheng J.C. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2017. 26(6). 1586-1594.
9. Гайдышев И.П. Программа анализа данных AtteStat (64-разрядная ОС). <http://attestatsoft.narod.ru> (дата обращения : 29.09.2019).
10. Jacobs D., DeMott W., Oxley D. Laboratory test handbook, Lexi-comp. 2004. 328-329.
11. Наборы и оборудование для клинической лабораторной диагностики. Каталог «БиоХимМак». Научный редактор и консультант: д.м.н., профессор И.Г. Козлов (том I, том II, том III). 2007, 2009, 2014. 999.
12. Cheung T.F., Cheuk K.Y., Yu F.W., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2016. 27. 2477-88.
13. Zhu K., Oddy W.H., Holt P., et al. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am J Clin Nutr.* 2017. 106. 276-83.

14. Tam E.M., Yu F.W., Hung V.W., et al. Are volumetric bone mineral density and bone micro-architecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis?: a case-control study. PLoS One. 2014. 9. e87939.
15. Chinda D., Shimoyama T., Iino C., Matsuzaka M., Nakaji S., Fukuda S. Decrease of estradiol and several lifestyle factors, but not helicobacter pylori infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females. Digestion. 2017. 96. 103-109.
16. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. Архивъ внутренней медицины. 2018. 8(2): 100-110.
17. Begon M., Scherrer S.A., Coillard C., Rivard C.H., Allard P. Three-dimensional vertebral wedging and pelvic asymmetries in the early stages of adolescent idiopathic scoliosis. Spine J. 2015. 15. 477-486.
18. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Katsuhata T., Higashi T., Yamada K., Saito T. Bone metabolism and bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. Scoliosis. 2015. 10(Suppl 1). P7.
19. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Kono M., Higashi T., Kawai T., Yamada K., Niimura T., Kaneko K., Tanabe H., Ito Y., Katsuhata T., Saito T. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. Scoliosis. 2015. 10. 9 DOI 10.1186/s13013-015-0033-z
20. Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н., Хусаинов Н.О. Некоторые факторы прогрессирования идиопатического сколиоза. Современные проблемы науки и образования. 2017. 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26834> (дата обращения: 24.06.2019).

References:

1. Burwell R.G., Clark E.M., Dangerfield P.H., Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. Scoliosis Spinal Disord. 2016. 11. 8.
2. Khotim O.A., Sychevskiy L.Z., Anosov V.S. Osteopenia as a risk factor for the development and progression of scoliosis in children. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017. 2. 176-180. in Russian.
3. Bakhtina E.N., Rodionova S.S., Kuleshov A.A., Kolesov S.V. Features of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis (preliminary report). Osteoporoz i osteopatii. 2016. 2. 71. in Russian.
4. Goździalska A., Jaśkiewicz J., Knapik-Czajka M., Drąg J., Gawlik M., Cieśla M., Kulis A., Zarzycki D., Lipik E. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine (Phila Pa 1976). 2016. 41(8). 693-697.
5. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D., Albayrak A., Atici Y., Tas S.K., Kaygusuz M.A. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. J Pediatr Orthop B. 2017. 26(1). 48-52.
6. Silva R.T., Fernandes R.J., Ono A.H., Marcon R.M., Cristante A.F., de Barros Filho T.E. Role of different hormones in the pathogenesis and severity of adolescent idiopathic scoliosis. Acta Ortop Bras. 2017. 25. 15-17.
7. Cheuk K.Y., Zhu T.Y., Yu F.W., Hung V.W., Lee K.M., Qin L., Cheng J.C., Lam T.P. Abnormal Bone Mechanical and Structural Properties in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study with Finite Element Analysis and Structural Model Index. Calcif Tissue Int. 2015. 97(4). 343-352.
8. Wang Z.W., Lee W.Y., Lam T.P., Yip B.H., Yu F.W., Yu W.S., Zhu F., Ng B.K., Qiu Y., Cheng J.C. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J. 2017. 26(6). 1586-1594.
9. Gaydyshev I.P. AtteStat data analysis program (64-bit OS). Available from: <http://attestatsoft.narod.ru> (on 29.09.2019). in Russian.

10. Jacobs D., DeMott W., Oxley D. Laboratory test handbook, Lexi-comp. 2004. 328-329.
11. Kits and equipment for clinical laboratory diagnostics. Catalog "BioChemMac". Scientific editor and consultant: Doctor of Medical Sciences, Professor I.G. Kozlov (volume I, volume II, volume III). 2007, 2009, 2014. 999. in Russian.
12. Cheung T.F., Cheuk K.Y., Yu F.W., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2016. 27. 2477-88.
13. Zhu K., Oddy W.H., Holt P., et al. Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. *Am J Clin Nutr.* 2017. 106. 276-83.
14. Tam E.M., Yu F.W., Hung V.W., et al. Are volumetric bone mineral density and bone micro-architecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis?: a case-control study. *PLoS One.* 2014. 9. e87939.
15. Chinda D., Shimoyama T., Iino C., Matsuzaka M., Nakaji S., Fukuda S. Decrease of estradiol and several lifestyle factors, but not helicobacter pylori infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females. *Digestion.* 2017. 96. 103-109.
16. Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Bone remodeling in health and in primary osteoporosis: the significance of markers of bone remodeling. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny.* 2018. 8(2): 100-110. in Russian.
17. Begon M., Scherrer S.A., Coillard C., Rivard C.H., Allard P. Three-dimensional vertebral wedging and pelvic asymmetries in the early stages of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J.* 2015. 15. 477-486.
18. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Katsuhata T., Higashi T., Yamada K., Saito T. Bone metabolism and bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2015. 10(Suppl 1). P7.
19. Ishida K., Aota Y., Mitsugi N., Kono M., Higashi T., Kawai T., Yamada K., Niimura T., Kaneko K., Tanabe H., Ito Y., Katsuhata T., Saito T. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2015. 10. 9 DOI 10.1186/s13013-015-0033-z
20. Kokushin D.N., Filippova A.N., Khusainov N.O. Some factors in the progression of idiopathic scoliosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017. 5. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26834> (on 24.06.2019). in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_56
УДК 616.155.194.5-053.32

Кочерова В.В., Попова Н.Г.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

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

Цель исследования. Оценить степень тяжести анемии недоношенных, лабораторные показатели периферического анализа крови (MCV, MCH, MCHC), уровень железа сыворотки крови, ферритина у недоношенных детей разных гестационных сроков. Оценить эффективность консервативной терапии и потребность в заместительных трансфузиях в зависимости от срока недоношенности

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 82 истории болезни недоношенных детей разных сроков гестации. Из них экстремально недоношенных $n=12$, очень недоношенных $n=36$ детей, умеренно недоношенных $n=27$ и поздних недоношенных $n=7$ младенцев. Проанализированы частота развития анемии, степень ее тяжести, показатели общего анализа крови (MCV, MCH, MCHC), железа сыворотки крови, ферритина в зависимости от срока гестации.

Результаты. У экстремально недоношенных (ЭН) детей анемия развивалась у 100%, тяжелая и среднетяжелая форма - у 16,7%, легкая у 66,6%, у очень недоношенных (ОН) анемия диагностировалась у 94,6%, из них тяжелая форма в 5,6%, среднетяжелая – 22%, легкая 67%. В группах детей более 32 недель гестации тяжелые формы не выявлены. У младенцев с ЭН уровень железа в 2 недели $Me\ 10,6\ мкмоль/л\ [8,8; 12,1]$, что значимо ниже, чем в группах сравнениях: со сроком гестации 29-32 нед - $15,95\ мкмоль/л\ [12,3; 18,9]$, ($p=0,007$), 32-34 недели недоношенности - $21,6\ мкмоль/л\ [15,8; 20,5]$ ($p=0,0002$), у поздних недоношенных- $21,3\ мкмоль/л\ [16,2; 23,8]$. Ферритин сыворотки в группе ЭН $58,4\ мкг/л\ [52,8; 71,7]$, статистически значимо ниже уровня у детей с ОН его уровень $165,5\ мкг/л\ [77,3; 195]$ различие $p=0,03$. Показатели общей железосвязывающей способности сыворотки, MCV, MCH не отражали этиологию анемии, MCHC снижен во всех группах недоношенных. При пероральной дотации 3-х валентного железа в лечебных дозах значимое повышение уровня железа сыворотки крови определено в группе ЭН до лечения $10,65\ мкмоль/л\ [8,2; 12,1]$ через 2 недели $21,95\ [17,8; 23,9]$ $p=0,011$. У младенцев групп сравнения значимого повышения уровня железа сыворотки не получено.

Заключение. Тяжелые и среднетяжелые степени ранней анемии недоношенных диагностируются в группах экстремально и очень недоношенных детей. Значимый дефицит железа сыворотки крови выявлен у экстремально недоношенных в возрасте 2 недель жизни. MCHC менее 33,1% зарегистрированы во всех группах недоношенных детей, является маркером ранней анемии недоношенных. Дотация железа в лечебной дозе требуется детям с ЭН, при невозможности энтеральных форм целесообразно назначать парентеральные формы препарата.

Ключевые слова: ранняя анемия, недоношенность, ферритин, переливание эритроцитарной массы, эритропоэтин, препараты 3-х валентного железа.

Kocherova V.V., Popova N.G.

FEATURES OF ANEMIA IN PREMATURE CHILDREN IN THE NEONATAL PERIOD Chita State Medical Academy, 672000, Chita, 39A Gorky str.

The aim of the research. To study the severity of anemia of prematurity, laboratory parameters of peripheral blood analysis (MCV, MCH, MCHC), the level of iron in blood serum, ferritin in premature infants of different gestational periods. To assess the effectiveness of conservative therapy and the need for substitution transfusions depending on the term of prematurity.

Materials and methods. 82 medical histories of preterm infants of different gestational periods were retrospectively analyzed. Of these, 12 children were extremely premature, 36 children were very premature, 27 were moderately premature, and 7 were late premature.

Results. In extremely premature (EN) infants, anemia developed in 100%, severe and moderate form - in 16.7%, mild in 66.6%, in very premature infants (OH) anemia was diagnosed in 94.6%, of which severe form in 5.6%, moderate – 22%, light – 67%. In groups of children over 32 weeks of gestation, severe forms were

not identified. In infants with EN, the iron level at 2 weeks $Me\ 10.6\ \mu\text{mol} / \text{l}$ [8.8; 12.1], which is significantly lower than in the comparison groups: with a gestational age of 29-32 weeks - $15.95\ \mu\text{mol} / \text{l}$ [12.3; 18.9], ($p = 0.007$), 32-34 weeks of prematurity - $21.6\ \mu\text{mol} / \text{L}$ [15.8; 20.5] ($p = 0.0002$), in late prematurity - $21, 3\ \mu\text{mol} / \text{L}$ [16.2; 23.8]. Serum ferritin in the EN group is $58.4\ \mu\text{g} / \text{L}$ [52.8; 71.7], statistically significantly lower than the level in children with OH, its level is $165.5\ \mu\text{g} / \text{L}$ [77.3; 195], the difference is $p = 0.03$. Indicators of the total iron-binding capacity of serum, MCV, MCH did not reflect the etiology of anemia, MCHC is reduced in all groups of premature babies. With oral subsidization of 3-valent iron in therapeutic doses, a significant increase in the level of iron in blood serum was determined in the EN group before treatment $10.65\ \mu\text{mol} / \text{L}$ [8.2; 12.1] after 2 weeks 21.95 [17.8; 23,9] $p = 0.011$. In infants of the comparison groups, no significant increase in serum iron levels was obtained.

Conclusion. Severe and moderate degrees of early anemia of preterm infants are diagnosed in groups of extremely and very preterm infants. A significant deficiency of serum iron was found in extremely premature infants at the age of 2 weeks of life. MCHC less than 33.1% registered in all groups of premature babies, is a marker of early anemia of premature babies. Iron supplementation in a therapeutic dose is required for children with EN; if enteral forms are impossible, it is advisable to prescribe parenteral forms of the drug.

Keywords: early anemia, prematurity, ferritin, red blood cell transfusion, erythropoietin, iron medicine.

Рождение детей раньше срока составляет большую медицинскую, социальную и экономическую проблему. Развитие технологий выхаживания глубоко недоношенных детей привело к увеличению выживания младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении. У этой группы детей в неонатальном периоде реализуются заболевания, не характерные для доношенных младенцев. Анемия неонатального периода является одним из заболеваний, характерных для недоношенных детей со сроком гестации менее 34 недель [1].

Ранняя анемия недоношенных (РАН) реализуется, начиная с 2-3 до 10 недели жизни. У экстремально недоношенных младенцев развитию ранней анемии способствуют:

- 1) недополучение крови при раннем пересечении пуповины;
- 2) укороченная жизнь эритроцитов с пролонгированной циркуляцией клеток с фетальным гемоглобином;
- 3) повышенные потери железа со стулом;
- 4) флеботомические потери вследствие многократных заборов крови на анализы;
- 5) развитие сопутствующей патологии, сопровождающейся нарушением усвоения перорального железа (позднее начало энтерального кормления, некротизирующий энтероколит, хирургические операции на кишечнике, вторичные мальабсорбции);
- 6) обсеменение кишечника недоношенного ребенка грамотрицательными, гемолитическими штаммами, сопровождающееся потерями железа через кишечник;
- 7) незрелость почечной ткани со сниженной выработкой гликопротеинового гормона – эритропоэтина приводит к дефициту выхода из костного мозга новых эритроцитов, т.е. является вариантом гипорегенераторной анемии.

Помимо этого, значение имеет отсутствие «депо» железа. Поступление железа от матери к плоду против градиента концентрации происходит в третьем триместре благоприятно протекающей беременности. В случае рождения детей на сроке 22-32 недели гестации не успевает поступить от матери достаточное количество железа и не формируется его запас в органах ретикуло-эндотелиальной системы [2-4].

В возрасте 2-4 месяцев жизни развивается поздняя анемия недоношенных, причиной которой является:

- 1) интенсивный рост младенца;
- 2) дефицит запаса железа и недостаточное его поступление с питанием, сниженное усвоение в кишечнике;
- 3) нехватка витаминов (группы В, А, Е, С);
- 4) недостаток белка (потребности недоношенных в белке выше, грудное молоко не обеспечивает потребности);
- 5) наличие хронических соматических заболеваний.

В раннем возрасте у недоношенных детей реализуется полидефицитная анемия, в том числе связанная с нестабильностью эритроцитарных мембран [5, 6].

Диагностическими критериями ранней и поздней анемии недоношенных являются показатели гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах), MCHC (показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином), уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Однако у недоношенных младенцев, особенно со сроком гестации менее 28 недель, имеются особенности строения эритроцитов, их размеров и насыщения гемоглобином, что искажает диагностику и оценку анемического синдрома. Эритроциты недоношенных младенцев имеют крупные размеры, в сравнении с детьми, родившимися в срок. Отмечается пролонгированная циркуляция гемоглобина F (фетального), высокие показатели MCV, MCH, несмотря на недостаточный уровень железа в крови. Данные особенности лабораторных показателей не могут быть специфичными, надежными маркерами дефицита железа, в отличие от диагностики железодефицитной анемии в других возрастных группах [7, 8]. Еще одним критерием дефицита железа в организме является определение сывороточного ферритина (комплекс трехвалентного железа и белка апоферритина) и трансферрина (транспортный белок). Поскольку повышение ферритина, трансферрина возникают не только при анемии, но и при инфекционных, иммунных заболеваниях, высокие их уровни не могут служить надежным показателем обеспеченности организма железом [9, 10].

Анемии у детей в возрасте старше 2 недель разделяют по степеням тяжести: легкая степень диагностируется при гемоглобине 110-90 г/л, средняя степень – 90-70 г/л, тяжелая степень – менее 70 г/л [5]. В проекте клинических рекомендаций РАН, предложенном «Российским обществом неонатологов» (2021 г), предлагается иной подход к диагностике анемии. Анемический синдром диагностируется при снижении уровня гемоглобина и/или гематокрита более, чем на 2 стандартных отклонения. Для возраста 2 недели, в котором мы диагностировали развитие анемического синдрома, предложенные нормативы гемоглобина 165 г/л, а $-2SD$ соответствуют 125 г/л. На момент проведения анализа мы использовали критерии предложенные Румянцевым А.Г. и соавт, 2015 [5].

Профилактика анемического синдрома у младенцев включает: выявление и лечение анемии у матерей, достаточное получение крови после рождения (пересечение пуповины не ранее первой минуты жизни, либо проведение процедуры «милкинг»), уменьшение количества и объема заборов анализов крови, предупреждение обсеменения ребенка грамотрицательной, внутригоспитальной флорой.

В неонатальный период, при развитии РАН уже с 8 дня жизни назначается эритропоэтин в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно в сочетании с лечебными дозами препаратов железа 5 мг/кг/сут через рот. Данные подходы терапии рекомендованы клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РАН, направленными на поддержание эритропоэза и восполнение сывороточного железа. При тяжелой степени анемии у недоношенных детей и наличии сопутствующей патологии (дыхательная недостаточность, заболевания ЖКТ, оперативные вмешательства, парентеральное питание) проводится переливание эритроцитарной массы.

Экстремально недоношенные дети относятся к группе младенцев, которые имеют смешанный механизм развития анемии, особенности лабораторных показателей, трудности с усвоением энтерального железа, и часто требуют многократных заместительных переливаний эритроцитарных компонентов крови [8, 10].

Исходя из выше изложенного, проблема анемии у недоношенных детей не решена и требует дальнейшего изучения.

Цель: оценить сроки развития анемии недоношенных, степень тяжести анемии, показатели железа сыворотки крови, ферритина у недоношенных детей разных гестационных сроков. Оценить эффективность консервативной терапии и потребность в заместительных трансфузиях в зависимости от срока недоношенности.

Методы и материалы. Ретроспективно проанализированы 82 истории болезни недоношенных детей, родившихся и находившихся на лечении в отделении реанимации и патологии новорожденных и недоношенных детей в ГБУЗ «Забайкальском краевом перинатальном центре» на протяжении 2018-19 гг.

В исследование включались недоношенные дети (срок гестации 22-37 недель), из них в группу экстремально недоношенных (ЭН) (менее 28 недель гестации) включены 12 младенцев; очень недоношенных (ОН) (28-31 недели беременности) было 36 детей. В группе умеренно недоношенных (УН) (32-34 недели) $n=27$ и поздних недоношенных (ПН) (с 35 - до полных 37 недель) $n=7$ младенцев. Клинико-лабораторные критерии ранней анемии недоношенных выявлены у 61 ребенка из 82 т.е. у 74,4%.

Критерии исключения: развитие полиорганной недостаточности, проведение оперативного лечения желудочно-кишечного тракта, в том числе 3 стадия некротизирующего энтероколита, массивные кровотечения (ДВСК синдром, легочное желудочно-кишечное кровотечение), и случаи, закончившиеся летально.

Весо-ростовые показатели в группах исследования соответствовали сроку гестации. Медианные показатели веса, роста, окружности головы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Антропометрические показатели новорожденных детей групп сравнения,
Me [25; 75 перцентили]

Группа	Срок гестации,	Вес, грамм	Рост, см	Окружность головы, см
ЭН	26,2 [25,5; 26,5]	860 [810; 980]	33 [31; 35]	24 [24; 26]
ОН	29,5 [29; 30,5]	1300 [1050; 1520]	28 [36; 40]	24 [23; 26]
УН	32,5 [32; 32,5]	1710 [1400; 1915]	40,5 [38; 44]	30 [29; 31]
ПН	34,5 [34,5; 36]	2258 [1916; 2600]	46,5 [44; 49]	32 [28; 33]

Распределение по полу в группах сравнения не имело различий (мальчики составляли около 59%, девочки – 41%).

В группах сравнения оценивались: степень анемии, показатели гемограммы (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, MCV, MCH, MCHC, цветной показатель), биохимические показатели крови (содержание железа (Fe) сыворотки крови, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки). Оценивались объем консервативного лечения РАН и кратность заместительной трансфузии.

Общеклинические анализы крови (периферический анализ, биохимия) проводили после рождения, в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией либо 1 раз в 3 дня, исследование проведено на аппаратах, входящих в оснащение ГБУЗ ЗКПЦ: гематологические анализаторы Sysmex XS 1000j, Миндрей BC-5150 и биохимический анализатор Cobas c311.

Тяжесть анемии у новорожденных детей оценивалась по данным клинических рекомендаций по железодефицитной анемии у детей [5].

Всем детям оказывалась базовая помощь в родовом зале. Отсроченное пережатие пуповины проводилось после 1 минуты жизни, при необходимости срочной реанимационной помощи – процедура «милкинг». Осуществлена дотация сцеженного молока всем младенцам. Энтеральное кормление проводилось в зависимости от зрелости ребенка, сопутствующей патологии сцеженным грудным молоком, с постепенным расширением в зависимости переносимости питания. В случае невозможности кормления материнским молоком использовались смеси для недоношенных, в соответствии с весом и сроком гестации. Для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных согласно клинических рекомендаций после 8 дня жизни назначался эритропоэтин человеческий из расчета 200 МЕ/кг 3 раза в неделю парентерально и препараты железа в дозе 5 мг/кг/сут через рот [8, 10, 11, 12].

Статистические методы: признаки в группах наблюдения имели не нормальное распределение, их описание проведено с применением Медианы и 25-75 перцентили.

Сравнение количественных показателей проведено методом χ^2 с поправкой Йейтса (при значениях в таблице менее 5 использовался точный критерий Фишера (ф)), качественных показателей в зависимых группах (до и после лечения) – критерием Вилкоксона, в независимых группах – критерием Манна-Уитни (U-тест), при $p < 0,05$ различия считались значимыми. Использовались программы Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 [13].

Результаты и обсуждения. Клинико-лабораторные критерии РАН диагностировались во всех группах наблюдения от 7 суток до 2 месяцев, что соответствует современным понятиям о сроках формирования ранней анемии недоношенных. В группе ЭН РАН развилась в 100% наблюдений, у ОН – 94,4%, УМ реализовали анемию в 48,1% случаев, ПН – в 28,6% наблюдений.

Клинические проявления отмечены у всех младенцев в виде бледности кожи и слизистых оболочек, тахикардии, тахипноэ или потребности в кислородотерапии, плоской весовой кривой. Лабораторно диагностировались снижение гемоглобина (менее 110 г/л), гематокрита (менее 27%), эритроцитов (менее $3,8 \cdot 10^{12}/л$), ретикулоцитов (менее 10-20%), MCV (менее 80 фл), MCH (менее 26 пг), MCHC (менее 33,9%), уровень железа (Fe) сыворотки крови менее 12,5 мкмоль/л, ферритина (менее 200-600 мкг/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови более 55,5 мкмоль/л [8,10].

Частота диагностики анемии у новорожденных в зависимости от срока гестации представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота диагностики анемии у новорожденных разного срока гестации

Срок гестации/ всего n=82	Степень тяжести анемии						Не развили анемию	
	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень			
	Абс.ч	%	Абс.ч.	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
ЭН n=12	8	66,6	2	16,7	2	16,7	-	-
ОН n=36	24	66,6	8	22,2	2	5,6	2	5,6
УН n=27	13	48,1	-	-	-	-	14	51,9
ПН n=7	2	28,5	-	-	-	-	5	71,5

Ранняя анемия недоношенных развилась во всех группах сравнения. У младенцев с ЭН РАН выявлена в 100% наблюдений, с преобладанием легкой степени (66,6%), а средняя и тяжелая степени встречались в каждом шестом случае. У очень недоношенных новорожденных РАН диагностирована у 34 детей из 36, также преобладала легкая степень РАН – 67%, средняя степень анемии выявлена у каждого пятого (22%), тяжелая степень у 5,6%. В группе умеренно недоношенных заболевание диагностировано у 13 из 27 детей, в легкой форме, поздние недоношенные имели РАН в легкой степени в 28,5%. Статистически значимого различия в группах сравнения не получено ($df=6$, $p=0,1$) [13].

Таблица 3.

Содержание железа, ферритина, общей железосвязывающей способности в сыворотке крови, показатели MCV, MCH, MCHC у недоношенных детей разных сроков гестации, Me [25; 75 перцентили]

	Группы сравнения				U тест, p
	ЭН	ОН	УН	ПН	
Железо сыворотки мкмоль/л	10,6 [8,8; 12,1]	15,9 [12,3; 18,9]	18,7 [15,8; 20,5]	14,0 [12,1; 23,8]	$p1=0,007$ $p2=0,0002$ $p3=0,011$
Ферритин сыворотки мкг/л,	58,4 [52,8; 71,7]	165,5 [77,3; 195,0]	39,6 [35,4; 195,0]	103,0 [41,0; 165,0]	$p1=0,03$ $p2=0,897$ $p3=0,867$
ОЖСС, мкмоль/л	33,2 [28,0; 40,0]	37,5 [31,7; 44,0]	35,9 [30,3; 37,8]	35,2 [33,0; 42,0]	$p1=0,075$ $p2=0,194$ $p3=0,077$

MCV, фл	93,6 [90,1; 98,4]	101,7 [95,8; 106,5]	100,7 [97,7; 102,3]	98,7 [93,4; 103,1]	p1=0,056 p2=1,0 p3=0,148
MCH, пг	29,4 [28,2; 31,7]	33,1 [31,5; 35,8]	34,3 [32,4; 36,0]	32,5 [30,8; 34,5]	p1=1,0 p2=0,037 p3=1,0
MCHC, %	32,0 [31,3; 32,6]	33,3 [32,1; 33,8]	32,6 [32,3; 33,2]	32,6 [32,3; 34,3]	p1=0,151 p2=0,204 p3=0,238

Примечание: p1 – различия между группой ЭН и ОН, p2 – различия между группами ЭН и УН, p3 – различия между группами ЭН и ПН детей (Критерий Манна-Уитни).

При биохимическом исследовании крови дефицит железа (Fe) в сыворотке крови выявлен у всех детей с ЭН, а в группе с ОН у половины младенцев, УМ и ПМ с равной частотой 25% (таблица 3).

У младенцев с ЭН уровень Fe сыворотки крови к концу 2 недели был значимо ниже Ме 10,6 мкмоль/л (минимальные показатели 4,3, максимальные 15,3 мкмоль/л), чем в группах сравнениях. Медианные показатели железа у младенцев с ОН, УН и ПН были выше чем 12,5 мкмоль/л, т.е. находились на допустимом уровне.

Содержание сывороточного ферритина определялось после развития клинической картины анемии и снижения показателей гемоглобина, гематокрита, эритроцитов. Выявлено его значимое снижение у ЭН младенцев в сравнении с детьми, родившимися на сроке 29-32 недели гестации (58,4 у ЭН против 165,5 мкг/л у ОН). Общая железосвязывающая способность сыворотки крови повышается при развитии железодефицитного состояния, нормативными показателями считаются цифры от 12,5 до 55,5 мкмоль/л, у детей разных возрастных групп и взрослых. Однако нормативных показателей для недоношенных новорожденных в доступной литературе найти не удалось.

При сравнении ОЖСС в исследованных группах, у всех недоношенных младенцев Ме и 25-75 процентиль находились, примерно на одном уровне без значимого различия.

У детей всех групп сравнения установлено наличие крупных эритроцитов (макроцитов) с достаточным содержанием гемоглобина в них. В анализе периферической крови показатели среднего объема эритроцита (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) в нем были высокие, вне зависимости от причин, сроков развития и степени анемического синдрома. Также не установлено различий в показателях MCV и MCH, MCHC у младенцев разных сроков гестации. Однако, по данным исследований Кузьменко Г.Н., Харламовой Н.В, Назарова С.Б. и соавт. (2021 г), диагностически значимым критерием РАН является уровень MCHC ниже 33,1 % [14]. В группах нашего наблюдения низкие показатели MCHC выявлены во все сроки недоношенных. Данный факт может быть связан с тем, что у недоношенных детей после рождения продолжается плодовой тип кроветворения с пролонгированной циркуляцией эритроцитов с фетальным гемоглобином, крупного размера, но сниженным насыщением гемоглобином эритроцита.

Учитывая дефицит железа сыворотки крови с одновременной анемизацией, всем недоношенным детям назначались дозы полимальтозата железа 5 мг/кг/сут энтерально [8, 10-12]. Пероральные формы трехвалентного железа назначались в том случае, если ребенок получал энтеральное питание в физиологическом объеме, а при развитии сопутствующей желудочно-кишечной патологии (1 и 2 стадия некротизирующего энтероколита) препарат отменялся.

Учитывая патогенез РАН, младенцы всех сроков гестации в возрасте старше 8 дней получали препараты эритропозтинов в общепринятых дозах – 200 МЕ/кг 3 раза в неделю парентерально.

На фоне противоанемического лечения проведена оценка уровня железа сыворотки крови, до и после лечения, результаты представлены в таблице (таблица 4).

Таблица 4

Уровень сывороточного железа до и после лечения препаратами железа трехвалентного и эритропоэтина в группах сравнения, Ме [25; 75 перцентили]

Группы сравнения	Уровень железа сыворотки крови до лечения	Уровень железа сыворотки крови через 2 недели лечения	Критерий Вилкоксона, р
ЭН	10,65 [8,8; 12,1]	21,95 [17,8; 23,9]	p=0,011
ОН	15,95 [12,3; 18,9]	15,3 [12,1; 16,8]	p=0,465
УН	18,7 [15,8; 20,5]	15,9 [13,2; 25]	p=1,0
ПН	14,0 [12,1; 23,8]	10,85 [10,7; 11,0]	p=0,479

Примечание: р- различия до и после лечения, значимо при $p < 0,05$ (Критерий Вилкоксона)

На фоне приема железа (III) гидроксид полимальтозат в лечебных дозах в течение 2 недель в сыворотке крови значимо повысился содержание Fe только у ЭН, его уровень составил 21,95 ммоль/л [17,8-23,9] ($p=0,011$). В группах ОН применения энтеральных форм 3 валентного железа не приводило к его повышению, а у УН, ПН регистрировалось снижение содержания сывороточного железа.

Данный факт, возможно, связан с имеющейся сопутствующей патологией (нетравматические внутричерепные кровоизлияния, заболевания печени, снижение всасывание железа в кишечнике, обсеменение кишечника ребенка грамотрицательной флорой), проведением парентерального питания, недостатком фолиевой кислоты, витамина Е, белка, альбумина, трансферрина.

В лечении тяжелой степени анемии недоношенных использовалась гемотрансфузия переносчиков кислорода (эритроцитсодержащих компонентов крови). В группе ЭН эритроцитарная масса переливалась почти в 17% наблюдений, причем каждому второму младенцу потребовались повторные гемотрансфузии. Детям со сроком гестации 28-31 недели гемотрансфузии эритроцитарной массы проводились только в 5,6% случаев, из них каждый второй потребовал повторного переливания (ϕ , $p=0,297$). У младенцев с УН и ПН заместительные гемотрансфузии эритроцитарной массой не проводились.

Выводы. Таким образом, в нашем анализе установлено, что частота развития анемии зависит от срока гестации, наиболее подвержены младенцы с ЭН. У них РАН регистрируется в 100 % случаев. Тяжелые и среднетяжелые степени анемий недоношенных в неонатальном периоде диагностируются в группах ЭН и ОН детей. Значимый ранний дефицит Fe и ферритина сыворотки крови выявлен у ЭН. Причиной его, вероятно, являются крайне низкие запасы железа и микроэлементов, участвующих в кроветворении, ввиду малого срока гестации (пренатально транспорт микроэлементов происходит через плаценту от матери к ребенку после 32 недели гестации).

Общепринятые критерии железодефицитных состояний, такие как MCV, MCH, ОЖСС, ферритин у экстремально недоношенных новорожденных не могут достоверно констатировать развитие железодефицитной анемии. Низкие показатели МНС (менее 33,1%) зарегистрированы во всех группах сравнения и являются маркером РАН. Достоверным показателем нехватки железа у экстремально недоношенных детей является уровень железа сыворотки крови.

В группе детей с ЭН необходимо начинать дотацию препаратов железа как можно раньше, по мере стабилизации состояния, в лечебной дозе. Ввиду частого развития сопутствующей патологии, не позволяющей применять энтеральные формы препаратов железа, целесообразно назначать внутривенные формы, рекомендованные федеральными протоколами.

Список литературы:

1. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Киртбая А.Р. Неотложные состояния у новорожденных детей: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416.

2. Juul S. E., Derman R. J., Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*. 2019. 115(3). 269-274. doi: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
3. Rao R., Georgieff M.K. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl*. 2002. 91(438). 124-9 doi: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
4. Esen U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan. 37(1). 15-18. doi: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей. М. Редакция журнала Представительная власть - XXI век: законодательство, комментарии, проблемы. 2015. 44 с.
6. Баранова Т.И. Дисбаланс микроэлементов крови как причина изменения фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей с железодефицитной анемией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014. 2. 86-91.
7. Потапова В.Е., Лысенко И.М. Современные представления об этиологии и патогенезе анемии у недоношенных детей. *Охрана материнства и детства*. 2018. 1(31). 23-30.
8. Жетишев Р.А., Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Анемия новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. РАСПМ. 2015. 34 с.
9. Васильева Е.В., Асланян К.С., Пискунова С.Г. Железодефицитная анемия у детей: современный взгляд гематолога. *Главный врач*. 2017. 3(56).6-10.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных. М. 2013. 11 с.
11. Радченко Л.Г., Струков В.И., Максимова М.Н., Долгушкина Г.В., Шербакова Ю.Г., Митрофанова А.В., Волик Е.Г., Филатова О.А., Камардина Л.В., Линёва Л.С. Мальтофер в комплексной терапии анемического синдрома у недоношенных детей. В сборнике: Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО "Пензенский институт усовершенствования врачей" Минздрава России [Электронный ресурс]. 2016. 224-226.
12. Сенькевич О.А., Сметанина Е.А., Йилг А.Н. Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016. 1 (13). 33-37.
13. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М. Издательство «БИНОМ-Пресс». 2010. 528 с.
14. Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Иваненкова Ю.А. Возможности современного клинического анализа крови для оценки эритропоэза у глубоко недоношенных новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021. 1(66). 26-34.

References.

1. Ionov O.V., Degtyarev D.N., Kirtbaya A.R. Emergencies in newborns: a guide for doctors. Moscow : GEOTAR-Media, 2020. 416 p. in Russian.
2. Juul S.E., Derman R.J., Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*. 2019. 115(3). 269-274. doi: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
3. Rao R., Georgieff M.K. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl*. 2002. 91(438). 124-9 doi: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
4. Esen U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan 37(1).15-18. doi: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com
5. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children. Moscow. Editorial Office of the Journal Representative Power - XXI Century: Legislation, Comments, Problems. 2015. 44 p. in Russian.

6. Baranova T.I. Imbalance of blood trace elements as a cause of changes in the phospholipid composition of erythrocyte membranes in children with iron deficiency anemia. *Zabajkal'skij meditsinskij vestnik*. 2014. 2. 86-91. in Russian.
7. Potapova V.E., Lysenko I.M. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of anemia in premature infants. *Okhrana materinstva i detstva*. 2018. 1(31). 23-30. in Russian.
8. Zhetishev R.A., Shabalov N.P., Ivanov D.O. Anemia of the newborn. Diagnostics, prevention, treatment. Clinical guidelines. RASPM. 2015. 34 p. in Russian.
9. Vasil'eva E.V., Aslanyan K.S., Piskunova S.G. Iron deficiency anemia in children: a modern view of a hematologist. *Glavnyj vrach*. 2017. 3(56). 6-10. in Russian.
10. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia of prematurity. M. 2013. 11 p. in Russian.
11. Radchenko L.G., Strukov V.I., Maksimova M.N., Dolgushkina G.V., SHERBakova YU.G., Mitrofanova A.V., Volik E.G., Filatova O.A., Kamardina L.V., Linyova L.S. Maltofer in the complex therapy of anemic syndrome in premature infants. In the collection: Topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients. Materials of the XVIII Interregional Scientific and Practical Conference of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Penza Institute for Advanced Training of Doctors" of the Ministry of Health of Russia. 2016. 224-226. in Russian.
12. Sen'kevich O.A., Smetanina E.A., Jilg A.N. The choice of therapeutic tactics for early anemia of prematurity in infants with very low and extremely low birth weight: results of a study. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016. - 1(13). 33-37. in Russian.
13. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Statistical data analysis. Moscow . "BINOM-Press". 2010. 528 p. in Russian.
14. Kuz'menko G.N., Harlamova N.V., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Ivanenkova YU.A. Possibilities of the modern clinical blood test for the assessment of erythropoiesis in very premature infants. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021. 1(66). 26-34. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_65
УДК 616.233-007.271

Марковская А.И., Гаймоленко И.Н.

БРОНХОФОНОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

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

Цель. Изучить особенности акустических характеристик дыхания у дошкольников с острым обструктивным бронхитом.

Материалы и методы. Методом компьютерной бронхофонографии обследовано 75 детей дошкольного возраста с острым обструктивным бронхитом. Для анализа полученных бронхофонограмм использовались данные практически здоровых детей ($n=29$) в возрасте от 1 года до 5 лет.

Результаты. Выявлено, что паттерн дыхания у детей, имеющих синдром бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции ($n=75$), в сравнении с группой контроля, характеризуется вентиляционными нарушениями во всех звуковых диапазонах. У пациентов, имеющих в анамнезе три и более эпизода обструктивного бронхита, наблюдаются более выраженные функциональные нарушения дыхательной системы.

Заключение. Дети с острым обструктивным бронхитом имеют нарушение бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов. При рецидивах синдрома бронхиальной обструкции отмечается более выраженное повышение акустических характеристик дыхания в верхних, средних и нижних отделах дыхательных путей.

Ключевые слова: синдром бронхиальной обструкции, дети дошкольного возраста, бронхофонография.

Markovskaya A.I., Gaymolenko I.N.

BRONCHOPHONOGRAPHY IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE WITH ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

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

The aim of the research. To study the acoustic characteristics of breathing in children of preschool age with acute obstructive bronchitis.

Materials and methods. 75 children age from 1 to 5 years with obstructive and nonobstructive bronchitis were examined by the method of computer bronchophonography. The control was the data of bronchophonograms of practically healthy children ($n=29$) of preschool age.

Results. The breathing pattern in children with bronchial obstruction syndrome against the background of acute respiratory infection ($n = 75$) is characterized by impaired ventilation in all sound ranges compared with the control group. Patients with a history of three or more episodes of obstructive bronchitis have more significant functional disorders of the respiratory system.

Conclusion. Children with acute obstructive bronchitis have a violation of bronchial patency at all bronchial level. Recurrent bronchial obstruction syndrome is characterized by an increase in the acoustic characteristics of breathing in the upper, middle and lower airways.

Key words: bronchial obstructive syndrome, children of preschool age, bronchophonography.

В настоящее время синдром бронхиальной обструкции (БО), возникающий у дошкольников на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ), остается предметом большого научного интереса, что обусловлено высокими показателями частоты встречаемости, рецидивирующим течением и сложностью дифференциальной диагностики [1, 2].

Рецидивы бронхообструкции на фоне рекуррентных заболеваний являются главным фактором риска снижения легочной функции и формирования бронхиальной гиперреактивности в ответ на воздействие неспецифических раздражителей [1, 3-6].

Актуальным является изучение степени тяжести вентиляционных нарушений при повторных эпизодах бронхиальной обструкции [7]. Известно, что арсенал методов оценки

функции внешнего дыхания, применяемый у детей раннего и дошкольного возраста ограничен в силу того, что дети в первые пять лет жизни не могут выполнять форсированные маневры. В связи с этим, метод компьютерной бронхофонографии (КБФГ) получает все большую распространенность в педиатрической практике [8, 9].

КБФГ регистрирует акустические показатели, возникающие при дыхании, в широком диапазоне частот, включая те, которые не выслушиваются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. В основе метода лежит анализ временных и частотных акустических характеристик дыхательных шумов, возникающих в процессе дыхания, а также дополнительных звуков, появляющихся при изменениях легочной вентиляции. Основным показателем, оцениваемым с помощью КБФГ, является акустическая работа дыхания (АРД) – итоговая интегральная характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или отдельной его фазы [7].

Применение КБФГ в клинической практике позволяет оценить степень вентиляционных нарушений, контролировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии синдрома БО у детей дошкольного возраста, что определяет актуальность диагностических возможностей.

Цель исследования: изучить особенности акустических характеристик дыхания у дошкольников с острым обструктивным бронхитом.

Материалы и методы. Работа проводилась на базе ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» города Читы с октября 2017 по март 2019 гг. Под наблюдением находилось 75 детей с острым обструктивным бронхитом, получавших стационарное лечение в отделении пульмонологии, в возрасте от 1 года до 5 лет, из них мальчиков – 43 (57,3%), девочек – 32 (42,7%), средний возраст $2,8 \pm 1,2$ лет.

На основании данных анамнеза пациенты были распределены в 2 подгруппы в зависимости от степени риска развития повторных эпизодов БО:

1 подгруппа ($n=32$) – низкого риска рецидивов БО (16 (50%) мальчиков, 16 (50%) девочек), средний возраст $2,9 \pm 1,3$ лет. Данная подгруппа в большинстве случаев – 24 (75%) – характеризовалась впервые возникшим эпизодом бронхиальной обструкции на фоне ОРИ, у $\frac{1}{4}$ (25%) детей, в анамнезе отмечались редкие случаи БО (1-2 раза в год), которые возникали только на фоне респираторной инфекции.

2 подгруппа ($n=43$) – высокого риска рецидивов БО (26 (60,5%) мальчиков, 17 (39,5%) девочек), средний возраст $2,8 \pm 1,4$ лет, для которой характерны три и более обструктивных бронхита в течение года на фоне ОРИ, в половине случаев 22 (51,2%), сочетающихся с косвенными признаками неспецифической гиперреактивности бронхов вне инфекционного заболевания (свистящее дыхание и/или спастический кашель при физической нагрузке, резком запахе, плаче, смехе).

В контрольную группу были включены 29 условно здоровых детей в возрасте от 1 года до 5 лет ($3,2 \pm 0,9$ лет). Критерии включения: отсутствие вирусных и бактериальных инфекций в течение 1 и более месяцев, предшествующих исследованию; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: возраст старше 5 лет, признаки острой респираторной инфекции, наличие подтвержденных хронических заболеваний, наследственных или врожденных заболеваний.

Запись КБФГ осуществлялась в остром периоде заболевания (1-2 день госпитализации) с помощью компьютерного акустического диагностического комплекса «Паттерн-01», в трех частотных диапазонах: 200-1200 Гц (низкочастотный спектр), 1200-5000 Гц (среднечастотный спектр), 5000-12600 Гц (высокочастотный спектр). Для анализа величины осцилляций из записанного 10-секундного интервала выбирался 4-секундный интервал. Количественная оценка работы дыхания проводилась по абсолютным цифрам и коэффициентам, отражающим параметры в относительных единицах. Обработка полученных бронхофонограмм осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Pattern и

PatternAnalyser с определением акустической работы дыхания, выраженной в мкДж. АРД1 – низкочастотный диапазон (200-1200 Гц), отражает дыхательные нарушения в верхних отделах дыхательных путей, АРД2 – зона средних частот (1200-5000 Гц), показывает изменение бронхиальной проходимости на уровне средних дыхательных путей, АРД3 – соответствует зоне высоких частот (выше 5000 Гц), отображает вентиляционные нарушения в нижних дыхательных путях. Также учитывали изменения таких интегральных показателей работы, как коэффициенты: К1 – отношение суммарных данных по АРД2 и АРД3 к АРД1; К2 – отношение АРД2 к АРД1; и К3 – отношение АРД3 к АРД1 [7].

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, «Statistica-6.0», данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов между 25 и 75 процентилями (Ме [25; 75]). Для проверки статистических гипотез использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нами выявлено, что паттерн дыхания у детей с острым обструктивным бронхитом ($n=75$), в сравнении с группой контроля, характеризуется повышением акустических характеристик дыхания во всех звуковых диапазонах ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1

Акустические характеристики дыхания у детей с ООБ, Ме [Q0,25-Q0,75]

Показатели	ООБ ($n=75$)	Контрольная группа ($n=29$)	p
АРД1 (0,2-1,2 кГц), мкДж	1278,9 [569,6; 2077,9]	41,5 [29,5; 54,3]	< 0,001
АРД2 (1,2-5,0 кГц), мкДж	154,3 [58,97; 228,1]	4,03 [3,05; 5,7]	< 0,001
АРД3 (5,0-12,6 кГц), мкДж	3,24 [2,09; 4,87]	0,17 [0,13; 0,36]	< 0,001
АРДобщ (1,2-12,6 кГц), мкДж	158,9 [63,3; 232,4]	4,2 [3,3; 5,9]	< 0,001
К1	11,6 [8,5; 16,9]	10,86 [9,1; 14,7]	0,7
К2	11,3 [8,3; 16,4]	10,35 [8,8; 12,7]	0,5
К3	0,3 [0,18; 0,5]	0,43 [0,29; 0,92]	0,008

Примечание: различия между группами выявляли при помощи критерия Манна-Уитни.

У детей с синдромом БО на фоне ОРИ в сравнении с группой контроля отмечается повышение АРД1 в 30,8 раз ($p < 0,001$), что отражает нарушение проходимости в верхних дыхательных путях. Выраженные вентиляционные нарушения выявлены на уровне средних дыхательных путей (долевые и сегментарные бронхи), поскольку АРД2 в 38,3 раз выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Показатель АРД3, отражающий состояние бронхиальной проходимости в нижних (мелкие бронхи, бронхиолы) дыхательных путях, у пациентов с ООБ в 19,1 раз выше, в сравнении с результатами практически здоровых детей ($p < 0,001$). АРД в общем частотном диапазоне (1,2-12,6 кГц) в 37,8 раз превышает значения контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении показателей коэффициентов АРД выявлена статистически значимая разница в отношении АРД3 к АРД1 (К3) между детьми двух групп ($p < 0,05$) (таблица 1).

Известно, что повторные обструктивные бронхиты (3 и более в течение года) в раннем и дошкольном возрасте являются одним из важнейших предикторов развития БА [1, 10, 11]. С другой стороны, острые респираторные заболевания, протекающие с синдромом БО, могут иметь транзиторный характер и уменьшаться или исчезать к младшему школьному возрасту [10]. В связи с этим, при изучении персистирующей обструкции бронхов у детей первых пяти лет жизни возникает наибольшее количество вопросов [1, 4].

В ходе настоящего исследования мы провели сравнительный анализ показателей КБФГ у детей с ООБ, распределенных и рандомизированных на 2 подгруппы в зависимости от частоты развития обструктивного бронхита в течение последних 12 месяцев, а также наличия/отсутствия косвенных признаков бронхиальной гиперреактивности вне инфекционного процесса.

Нами выявлено статистически значимое различие по показателям АД во всех частотных спектрах ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Акустические характеристики дыхания у детей в зависимости от риска рецидива бронхиальной обструкции, Ме [Q0,25-Q0,75]

Показатели	Обструктивный бронхит, (n=75)		p
	1 подгруппа – низкий риск рецидивов БО (n=32)	2 подгруппа – высокий риск рецидивов БО (n=43)	
АД1 (0,2-1,2 кГц), мкДж	744,8 [428,9; 1367,6]	1561,5 [856,3; 2256,3]	0,001
АД2 (1,2-5,0 кГц), мкДж	74,5 [54,5; 169,7]	177,4 [64,8; 301,2]	0,01
АД3 (5,0-12,6 кГц), мкДж	2,44 [1,8; 3,5]	4,29 [2,5; 5,6]	0,003
АДОбщ (1,2-12,6 кГц), мкДж	78,1 [57,4; 172,1]	179,9 [66,9; 304,4]	0,01
K1	11,2 [8,7; 18,3]	11,6 [7,64; 16,7]	0,6
K2	10,9 [8,4; 17,7]	11,4 [7,4; 15,4]	0,6
K3	0,38 [0,17; 0,59]	0,27 [0,18; 0,44]	0,1

Примечание: различия между группами выявляли при помощи критерия Манна-Уитни.

У пациентов, имеющих в анамнезе три и более эпизода БО на фоне ОРИ, в сравнении с детьми первой подгруппы наблюдается повышение уровня АД1 в 2 раза, АД2 в 2,4 раза, АД3 в 1,8 раз, акустического компонента работы дыхания в полном частотном диапазоне (АКРОбщ) в 2,3 раз соответственно ($p < 0,05$) (таблица 2), что указывает на более выраженные функциональные нарушения дыхательной системы.

В исследовании Геппе Н.А. и соавт. показано, что дети раннего возраста с повторными эпизодами обструктивных бронхитов, при отсутствии инфекционного процесса, в сравнении с детьми с бронхиальной астмой вне обострения, не имеют статистически значимой разницы в акустических показателях дыхания в высокочастотном диапазоне ($0,12 \pm 0,01$ мкДж и $0,11 \pm 0,03$ мкДж соответственно $p = 0,93$) [7]. Эти данные свидетельствуют о наличии скрытых проявлений бронхиальной обструкции даже вне рекуррентного заболевания.

Бронхофонографическое обследование проводилось детям раннего возраста с повторным ООБ в анамнезе, в результате у 1/3 детей бронхолитический тест был положительным. Показатели АД3 до и после бронхолитика составили $0,84 \pm 0,2$ и $0,29 \pm 0,11$ мкДж соответственно ($p < 0,05$). По мнению авторов, это может быть обусловлено лабильностью бронхов и скрытым бронхоспазмом [2].

Выводы. В ходе исследования установлено, что дети с острым обструктивным бронхитом имеют вентиляционные нарушения на всех уровнях бронхов ($p < 0,05$). Паттерн дыхания при рецидивирующем синдроме бронхиальной обструкции характеризуется более выраженными функциональными нарушениями в верхних, средних и нижних отделах дыхательных путей ($p < 0,001$).

Список литературы:

1. Геппе Н.А. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. М. МедКом-Про. 2019.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Consilium Medicum. 2016. 18 (11). 25-29.
3. Закиров И.И. Сафина А.И. Шагиахметова Д.С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. 61 (5). 141-148.
4. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 2. 77-82.

5. Benedictis F.M., Bush A. Infantile wheeze: rethinking dogma. Arch Dis Child. 2017. 102(4). 371-375. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311639. Epub 2016 Oct 4.
6. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019. Jun 18(15). 38. DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
7. Геппе Н.А. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М. Медиа Сфера. 2016.
8. Сибира О.Ф., Игнатьева А.В., Гаймоленко И.Н. Бронхиальная проходимость при бронхообструктивном синдроме у детей. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 1. 127–132.
9. Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренец Т.Н., Делягин В.М. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме. Практическая медицина. 2017. 2 (103). 134-137.
10. Usemann J., Xu B., Delgado-Eckert E., Korten I., Penelope Anagnostopoulou I., Gorlanova O., Kuehni C., Rössli M., Latzin P., Frey U. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. ERJ Open Res. 2018. Oct. 4(4). 00037-2018. DOI: 10.1183/23120541.00037-2018.
11. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C., Cabana M.D. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics. 2016. 137 (6). e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496.

References:

1. Geppe N.A. Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in children of preschool age: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. М. MedKom-Pro. 2019. in Russian.
2. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in preschool children. Consilium Medicum. 2016.18 (11). 25-29. in Russian.
3. Zakirov I.I. Safina A.I. Shagiakhmetova D.S. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016. 61 (5). 141-148. in Russian.
4. Petrova A.I., Gaymolenko I.N., Dutova A.A., Markovsky A.V. Bronchial obstruction for acute respiratory viral infections in children of preschool age: a literature review. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2018. 2. 77-82. in Russian.
5. Benedictis F.M., Bush A. Infantile wheeze: rethinking dogma. Arch Dis Child. 2017. 102(4). 371-375. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311639. Epub 2016 Oct 4.
6. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019. Jun 18(15). 38. DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
7. Geppe N.A. Computer bronchophonography of the respiratory cycle. М. Media Sfera. 2016. in Russian.
8. Sibira O.F., Ignatieva A.V., Gaymolenko I.N. Bronchial patency in children with broncho-obstructive syndrome. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2018. 1. 127-132. in Russian.
9. Lerchendorf Yu.A., Lukina O.F., Petrenets T.N., Delyagin V.M. Bronchophonography in children 2-7 years old with broncho-obstructive syndrome. Prakticheskaya meditsina. 2017. 2 (103). 134-137.
10. Usemann J., Xu B., Delgado-Eckert E., Korten I., Penelope Anagnostopoulou I., Gorlanova O., Kuehni C., Rössli M., Latzin P., Frey U. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. ERJ Open Res. 2018. Oct. 4(4). 00037-2018. DOI: 10.1183/23120541.00037-2018.
11. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C., Cabana M.D. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics. 2016. 137 (6). e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_70
УДК 616.132.2-089.168:616.713-089.8

^{1,2}Подкаменный В.А., ²Шаравин А.А., ^{1,2,3}Желтовский Ю.В.,
²Вардугина В.В., ²Вырупаев А.В.

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ОПЕРИРОВАННЫХ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» БЕЗ ПЕРЕЖАТИЯ ИЛИ С ЧАСТИЧНЫМ ПЕРЕЖАТИЕМ АОРТЫ

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, 664049, г. Иркутск, Юбилейный 100;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская ордена
«Знак почёта» областная клиническая больница», 664049, г. Иркутск, Юбилейный 100;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава
России, 664003, г. Иркутск, Красного Восстания 1

Цель исследования: оценка влияния на когнитивные функции (КФ) технологий выполнения операции КШ на «работающем сердце» без пережатия аорты (Ао) или с частичным пережатием Ао.

Материал и методы. Согласно критериям отбора, в исследование включено 57 больных. Все больные оперированы без искусственного кровообращения (ИК) на «работающем сердце» доступом из срединной стернотомии. Применялось стандартное анестезиологическое пособие. В зависимости от применяемой методики больные разделены на три группы. В первую группу включены 25 больных, которым во время операции осуществлялось частичное пережатие Ао. Вторую группу составили 22 больных, у которых для создания проксимального анастомоза использована система HS, и третью группу – 10 больных, которым выполнено МКШ. Оценка нарушений КФ проводилась до операции и на 7 сутки после операции. Для оценки нарушений применялась шкала MMSE (Mini-mental State Examination).

Результаты. До операции все больные имели нарушения КФ, которые расценивались как преддементные когнитивные нарушения. У больных первой и третьей группы не было различий количества оценочных баллов ($p=0,04$ и $p=0,09$). У больных второй группы разница между исходными данными и через 7 суток после операции статистически значима ($p=0,004$). В первой группе количество баллов после операции составляло 27,4 (26,5 - 29), во второй группе - 28,5 (28 - 29) и в третьей группе – 25,9 (25 - 28). При сравнении между группами нарушения КФ после операции не имели достоверных отличий ($p=0,04$).

Заключение. Оценка КФ в динамике показала, что при выполнении операции на «работающем сердце», не зависимо от применяемой технологии выполнения проксимального анастомоза с Ао, «управляемая гипотония» со снижением САД до 80 мм.рт.ст не вызывает когнитивную дисфункцию.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, на «работающем сердце», HeartString, без пережатия аорты, когнитивные функции

^{1,2}Podkamenniy V.A., ²Sharavin A.A., ^{1,2,3}Zheltonsky Y.V., ²Vardugina V.V., ²Vyrupaev A.V.

DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTIONS IN CHD PATIENTS OPERATED ON A "WORKING HEART" WITHOUT COMPRESSION OR WITH PARTIAL COMPRESSION OF THE AORTA.

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia, 100 Yubileyniy, 664049;

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, 100 Yubileyniy, 664049;

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, 1 Krasnogo Vosstaniya str., 664003

The aim of the research. Evaluation of the impact on cognitive functions (CF) of technologies for performing CABG surgery on the "beating heart" without clamping the aorta (Ao) or with partial clamping of the Ao.

Material and methods. According to the selection criteria, 57 patients were included in the study. All patients were operated on without artificial blood circulation on a "beating heart" access from a median sternotomy. A standard anesthetic manual was used. Patients are divided into three groups depending on the

technique used. The first group included 25 patients who underwent partial clamping of Ao during the operation. The second group consisted of 22 patients in whom the HS system was used to create a proximal anastomosis, and the third group consisted of 10 patients who underwent mammary coronary artery bypass grafting. Evaluation of CF disorders was carried out before surgery and on the 7th day after surgery. The MMSE (Mini-mental State Examination) scale was used to assess violations.

Results. Before surgery, all patients had CF impairments, which were regarded as pre-dementia cognitive impairments. In patients of the first and third groups, there were no differences in the number of assessment points ($p = 0.04$ and $p = 0.09$). In patients of the second group, the difference between the initial data and 7 days after the operation is statistically significant ($p = 0.004$). In the first group, the number of points after surgery was 27.4 (26.5 - 29), in the second group - 28.5 (28 - 29) and in the third group - 25.9 (25 - 28). When compared between the groups, CF impairments after surgery did not have significant differences ($p = 0.04$).

Conclusion. Evaluation of CF in dynamics showed that when performing surgery on the "beating heart", regardless of the technology used for performing the proximal anastomosis with Ao, "controlled hypotension" with a decrease in SBP to 80 mm Hg does not cause cognitive dysfunction.

Key words: coronary artery bypass surgery, off-pump, HeartString, no-touch aorta, cognitive functions

Уменьшение неврологических осложнений при выполнении операций коронарного шунтирования (КШ) является актуальной проблемой. Выполнение операций на «работающем сердце» без искусственного кровообращения (ИК) и отказ от манипуляций на аорте позволяет снизить частоту этих осложнений [1].

Послеоперационный делириум и послеоперационная когнитивная дисфункция относятся ко второму типу неврологических осложнений [2]. Основными причинами неврологических осложнений второго типа после операций на сердце является снижение перфузии и оксигенации клеток головного мозга при искусственном кровообращении (ИК), а также микроэмболия сосудов головного мозга [3].

Целью исследования являлась оценка влияния на когнитивные функции (КФ) технологий выполнения операции КШ на «работающем сердце» без пережатия аорты (Ao) или с частичным пережатием Ao. При этом высказано предположение о том, что «управляемая гипотония», которая необходима для частичного пережатия Ao или применения системы HeartString III (HS), может отрицательно влиять на КФ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), оперированных на «работающем сердце».

Материал и методы. Исследование проводилось в отделении кардиохирургии №1 ГБУЗ Иркутской областной клинической больницы с 4.04.2019 по 2.06.2019 года.

Критериями включения больных в исследование считали наличие у больного любого возраста, мужчины или женщины, критического стеноза или окклюзии передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Критериями исключения являлось наличие критических стенозов в системе эктра и интракраниальных артерий, перенесенного до или после операции острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также до или после операции фибрилляции предсердий (ФП).

Согласно критериям отбора в исследование включено 57 больных. В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	Количество	%
Возраст (лет)	59 (38 – 83)	
Мужчины/женщины	43/14	75,43/24,57
Класс стенокардии по Canadian Cardiovascular Society		
Класс III	52	91,22
Класс IV	5	8,78
Перенесенный острый инфаркт миокарда	29	50,87
Фракция выброса, %	57 (45-69)	
Гипертоническая болезнь 2 и 3 стадии	57	100
Сахарный диабет 2 тип	13	22,8

Критический стеноз или окклюзия передней межжелудочковой артерии	57	100
Маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии	10	17,5
Аутовенозное аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии	47	82,5

Все больные оперированы без искусственного кровообращения (ИК) на «работающем сердце» доступом из срединной стернотомии. Применялось стандартное анестезиологическое пособие. У 10 больных выполнено маммарокоронарное шунтирование (МКШ), а у 47 – аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) передней межжелудочковой артерии. При АКШ проксимальный анастомоз выполнялся на пристеночно пережатой Ао или с помощью системы HEARTSTRING III (Maquet, Getinge Group). Методика применения системы HS ранее опубликована [4].

При использовании системы HS для уменьшения кровопотери систолическое артериальное давление (САД) медикаментозно снижали до 100 мм.рт.ст. Управляемая гипотония со снижением САД до 80 мм.рт.ст применялась при частичном пристеночном пережатии Ао. При выполнении МКШ управляемое снижение АД не применялось.

В зависимости от применяемой методики больные разделены на три группы. В первую группу включены 25 больных (43,85%), которым во время операции осуществлялось частичное пережатие Ао. Вторую группу составили 22 больных (38,61%), у которых для создания проксимального анастомоза использована система HS, и третью группу – 10 больных (17,54%), которым выполнено МКШ. Решение о включении больных в группы принималось после выделения и оценки левой внутренней грудной артерии (ЛВГА), а также оценки изменений стенки восходящего отдела Ао. Кровоток по ЛВГА оценивался прямым методом по количеству крови за 1 минуту. ЛВГА использовали при объемном кровотоке не менее 20 мл в минуту. Восходящий Ао оценивался визуально и пальпаторно. При наличии атеросклеротических изменений в стенке Ао больных включали во вторую группу, где применялся HS. Больных, у которых отсутствовали атеросклеротические изменения в стенке Ао, а объемный кровоток по ЛВГА превышал 20 мл/мин, относили к 3 группе. При отсутствии изменений Ао и неудовлетворительном объемном кровотоке больных включали в первую группу.

Группы больных статистически значимо не различались по основным клиническим признакам, указанным в таблице 1.

Оценка нарушений КФ проводилась до операции и на 7 сутки после операции. Для оценки нарушений применялась шкала MMSE (Mini-mental State Examination). Степень нарушений КФ оценивалась по 30-балльной шкале. Результаты теста, имеющие значение 28-30 баллов, оценивались как отсутствие нарушений КФ. Результат в 24-27 баллов оценивался как преддементные когнитивные нарушения, 20-23 баллов – как деменция лёгкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности и 0-10 баллов – тяжелая деменция [5].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены в виде: Медиана [25-й; 75-й перцентили]. Определение значимости различий, полученных данных (P) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна-Уитни (U), для связанных выборок – по критерию Вилкоксона (W), а для трех независимых групп – методом Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты. До операции все больные имели нарушения КФ, которые расценивались как преддементные когнитивные нарушения. В первой группе количество баллов составляло 26,68 [26; 28], во второй – 27,45 [27; 29] и в третьей – 24,7 [23; 26)]. При сравнении групп между собой не получено статистически значимой разницы в количестве оценочных баллов ($p = 0,18$).

На рисунке 1 представлена динамика степени нарушения КФ у больных трех групп после выполнения операции. Оценка проводилась на 7 сутки после операции.

У больных первой и третьей группы не было различий количества оценочных баллов ($p=0,04$ и $p=0,09$). У больных второй группы разница между исходными данными и через 7 суток после операции статистически значима ($p=0,004$). В первой группе количество баллов после операции составляло 27,4 [26,5; 29], во второй группе – 28,5 [28; 29] и в третьей группе – 25,9 [25; 28]. При сравнении между группами нарушения КФ после операции не имели достоверных отличий ($p=0,04$).

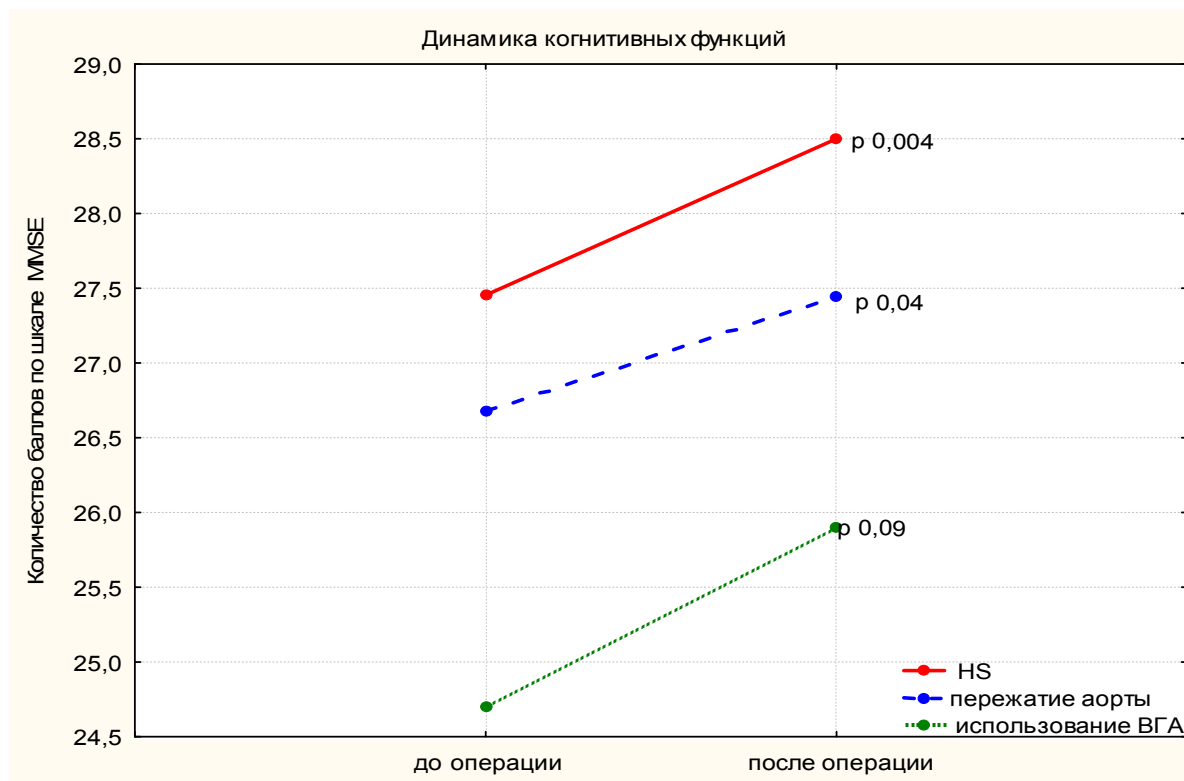


Рис. 1. Динамика когнитивных функций у оперированных больных.

Обсуждение. Снижение перфузии и оксигенации головного мозга являются основной причиной развития осложнений, связанных с неврологическим дефицитом

Риск возникновения и степень нарушений КФ при операциях с ИК и на «работающем сердце» оценивается неоднозначно. По данным Lee J.D., выполнение операции КШ на «работающем сердце» достоверно уменьшает степень нарушения КФ по сравнению с операциями с ИК [6]. Reston J.T. этой разницы не отмечает [7]. В проведенном исследовании все больные оперированы на «работающем сердце» без ИК. По мнению Moritz S., при выполнении операции на «работающем сердце» снижение перфузии головного мозга возможно за счет падения минутного объема кровообращения во время этапов операции, требующих изменения положения сердца и тела больного [8].

В нашем исследовании у всех больных для шунтирования ПМЖА применялось стандартное позиционирование сердца без изменения положения тела. Различия состояли в необходимости у больных, где выполнялось АКШ, управляемого снижения САД.

Можно было ожидать, что необходимость в «управляемой гипотонии» на этапе краевого пережатия аорты или использование системы HS способствует снижению перфузии головного мозга и, соответственно, ухудшению КФ.

Для решения этого вопроса у трех групп больных, оперированных на «работающем сердце», выполнена сравнительная оценка динамики КФ. У больных первой и второй группы на этапе выполнения проксимальных анастомозов между аутовенозным шунтом и аортой

медикаментозно снижали артериальное давление (АД). В третьей группе больных (контрольной) использовалась ЛВГА, что не требовало снижения АД.

У больных первой группы САД снижали до 80 мм.рт.ст. Во второй группе использовалась система HS и снижение САД до 100 мм.рт.ст.

М. Y. Emmerta для уменьшения кровопотери при использовании HS рекомендует снижение среднего АД ниже 70 мм.рт.ст [9]. На этапе внедрения системы HS мы снижали САД до 70 мм.рт.ст., но в настоящее время пересмотрели это положение и считаем оптимальным САД в пределах 100 мм. рт. ст.

Выводы. Оценка КФ в динамике показала, что при выполнении операции на «работающем сердце», независимо от применяемой технологии выполнения проксимального анастомоза с Ао, «управляемая гипотония» со снижением САД до 80 мм.рт.ст не вызывает когнитивную дисфункцию.

Список литературы:

1. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018. 00. 1-96.
2. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010. 38. S1-S52.
3. van Harten A.E., Scheeren T.W.L., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012. 66. 280-293.
4. Подкаменный В.А., Желтовский Ю.В., Гордеев С.Ф., Лиханди Д.И., Чепурных Е.Е., Медведев А.В., Ерошевич А.В., Бородашкина С.Ю. Первый опыт применения системы HEARTSTRING II при выполнении операций коронарного шунтирования на «работающем сердце» без пережатия аорты. *Сибирский медицинский журнал*. 2011. 1. 108-110
5. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y., Kwok T.C. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep. 175(9). 1450-8.
6. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2003.76. 18-26.
7. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003. 76. 1510-1515.
8. Moritz S., Rochon J., Volkel S., et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010. 27. 542-54.
9. Emmerta M. Y., Grünfelder J., Schermana J., Cocchierib R., W-J. P. van Bovenb, Falka V., Salzbergb S. P. HEARTSTRING enabled no-touch proximal anastomosis for off-pump coronary artery bypass grafting: current evidence and technique. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013. 538-541

References.

1. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018. 00. 1-96.
2. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010. 38. S1-S52.

3. van Harten A.E., Scheeren T.W.L., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012. 66. 280-293.
4. Podkamenniy V.A., Zheltovskiy U.V., Gordeienok S.F., Likhandi D.I., Chepurnikh E.E., Borodashkina S.U., Medvedev A.V., Eroshevich A.V. The first experience of the system heartstring ii when performing coronary bypass on the «working heart» without clamping the aorta. *Siberian Medical Journal*. 2011. 1. 108-110. in Russian.
5. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y., Kwok T.C. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep. 175(9). 1450-8.
6. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2003. 76. 18-26.
7. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003. 76. 1510-1515.
8. Moritz S., Rochon J., Volkel S., et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010. 27. 542-54.
9. Emmerta M. Y., Grünenfelder J., Schermana J., Cocchierib R., W-J. P. van Bovenb, Falka V., Salzbergb S. P. HEARTSTRING enabled no-touch proximal anastomosis for off-pump coronary artery bypass grafting: current evidence and technique. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013. 538–541.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_76

УДК 616.12-07

Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В.,
Гончарова Е.В., Калинин Т.В., Медведева Н.А.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЕЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

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

Цель исследования. Изучить морфо-функциональные изменения, частоту и характер нарушений ритма сердца у пациентов с легкой и среднетяжелой формой коронавирусной инфекции (COVID 19).

Материал и методы. 40 больным, средний возраст 35,7 лет, леченным по поводу коронавирусной инфекции, через 3 месяца провели ЭхоКГ, ХМ ЭКГ. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я с поражением верхних дыхательных путей – 21 пациент; 2-я – с двухсторонней пневмонией – 19 больных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 10,0.

Результаты. По данным эхокардиографии пиковая диастолическая скорость A на трикуспидальном клапане, скорость и пиковый градиент трикуспидальной регургитации во 2-й группе увеличивались, а отношение E/A , снижалось, $P < 0,001$. Амплитуда предсердного пика A_m на фиброзном кольце трикуспидального клапана в 1-й и 2-й группах увеличивалась в сравнении с контролем на 14% и 19%, отношение E_m/A_m снижалось на 25% и 34%, время изоволюметрического сокращения и расслабления увеличивалось, $P < 0,001$. У больных 2-й группы повышалось давление в легочной артерии. У пациентов 1-й группы снижается скорость регионарной деформации миокарда в базальных сегментах левого желудочка, у больных 2-й группы в базальных и средних сегментах левого желудочка, $P < 0,001$. В обеих группах установлены нарушения ритма сердца, выявлена жидкость в перикарде. Установлена взаимосвязь между параметром активности коронавируса и структурно-функциональными показателями миокарда, $P < 0,001$.

Заключение. Поражение сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции возникает у 71% пациентов легкой степени и 95% средней степени тяжести и характеризуются снижением скоростей регионарной деформации миокарда ЛЖ, а также нарушениями ритма сердца. У больных, перенесших пневмонию, данные изменения были более выражены и сопровождалась дополнительно структурно-функциональными расстройствами в виде нарушения диастолической функции правого желудочка и повышения давления в легочной артерии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, поражение сердца.

Chistyakova M.V., Zaytsev D.N., Govorin A.V., Goncharova E.V., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A.

MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES AND CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

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

The aim of the research. To study morpho-functional changes, frequency and nature of cardiac arrhythmias in patients with mild and moderate forms of coronavirus infection (COVID 19).

Materials and methods. Echocardiography and Holter ECG monitoring were performed 3 months after the coronavirus infection, of 40 patients were examined. The patients were divided into 2 groups: 1 - 21 patients with upper respiratory tract lesions; 2-19 patients with bilateral pneumonia, the average age of patients was 35,7 years. Statistical data processing was performed using the program Statistica 10,0.

Results. According to echocardiography, the peak diastolic rate of on the tricuspid valve, the speed and peak gradient of tricuspid regurgitation in group 2 increased, and the E/A ratio decreased, $P < 0,001$. The amplitude of the atrial peak of A_m on the fibrous ring of the tricuspid valve in groups 1st and 2nd increased by 14% and 19% compared to the control, and the E_m/A_m ratio decreased by 25% and 34%, respectively, isovolumetric contraction and relaxation in patients of groups 1st and 2nd increased in comparison with the control group, $p < 0,001$. In addition, patients in group 2 showed increased pressure in the pulmonary artery in comparison with the control. In group 1 patients speed decreased the rate of regional myocardial deformation of the basal segments of the septum, anterior-septum region, and posterior wall of the left

ventricle decreases, $P < 0,001$. In group 2 patients, a decrease in regional velocity was detected in the basal segment of the lower wall, in the middle segments (septum, anterior-septum, anterior, lateral), and in the posterior segment of the left ventricle, $P < 0,001$. In 26,3% of group 2 patients and 10,5% of group 1, free fluid was detected in the pericardial cavity. In both groups, cardiac arrhythmias were detected, most often in patients in group 2. The relationship between the coronavirus activity parameter and the structural and functional parameters of the myocardium, $P < 0,001$, was established.

Conclusion. Damage to the cardiovascular system after a coronavirus infection occurs in 71% of patients with mild and 95% of moderate severity and is characterized by a decrease in the rate of regional LV myocardial deformation, as well as heart rhythm disorders. In patients with pneumonia, these changes were more pronounced and were also accompanied by structural and functional disorders in the form of impaired diastolic function of the right ventricle and increased pressure in the pulmonary artery.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, heart disease.

Выявленное в конце 2019 года опасное инфекционное заболевание – COroNaVirusDisease (COVID-19) продолжает вызывать высокую заболеваемость и смертность во всем мире [1-13]. Основное влияние вирусная инфекция оказывает на дыхательные пути, вызывая развитие тяжелой пневмонии [1-6]. Между тем, показано выраженное воздействие вируса и на сердечно-сосудистую систему с развитием тяжелых поражений сердца [11- 13]. Имеются сведения, что существует прямое влияние вируса на кардиомиоциты с их разрушением, а также поражением эндотелия сосудов с нарушениями микроциркуляции и формированием множественных тромбозов [1-2]. У ряда пациентов в результате выраженного иммунного ответа возникает «цитокиновый шторм» с развитием молниеносного миокардита, сердечной недостаточности и кардиогенного шока [2, 4, 11]. Повреждение миокарда может быть и в результате агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [7].

Выявлено поражение сердечно-сосудистой системы у выздоровевших пациентов в среднем через 71 день после постановки диагноза коронавирусной инфекции [12]. По данным МРТ, у 78% обследуемых по сравнению с контролем было установлено увеличение объема, массы миокарда и снижение фракции выброса ЛЖ. При проведении биопсии миокарда у 60% больных было выявлено активное лимфоцитарное воспаление [12]. В другом исследовании изучались ткани сердца, собранные при вскрытии 39 пациентов, переболевших COVID-19. Следы вируса SARS-CoV-2 были обнаружены в тканях сердца более чем у 60% умерших, при этом у 16 человек наблюдались клинически значимые уровни вирусной нагрузки в тканях сердца на момент смерти [13]. Эти данные еще раз подтверждают влияние коронавируса на сердечно-сосудистую систему, а также вероятность долгосрочных негативных последствий на здоровье переболевших.

Для оценки функции сердца в настоящее время большое внимание уделяется эхокардиографии, в том числе тканевого доплера с изучением деформации (жизнеспособности) миокарда, позволяющего количественно оценить глобальную и сегментарную скорость движения миокарда. Использование этой более чувствительной методики, а также применение ХМЭКГ дает возможность выявления поражений сердца и аритмий у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

В связи с этим **целью** нашего исследования явилось изучение морфо-функциональных изменений, частоты и характера нарушений ритма сердца у пациентов легкой и среднетяжелой формой коронавирусной инфекции (COVID 19).

Материалы и методы. 40 больным, леченным в моногоспитале г. Читы (Городская клиническая больница № 1) по поводу коронавирусной инфекции в мае и июне 2020 года, через 3 месяца (медиана составила 98 дней) после постановки соответствующего диагноза провели исследование сердца: Эхо КГ на аппарате Vivid E95, суточное мониторирование ЭКГ. Средний возраст больных составил 35,7 (23,5;42) лет.

Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV -2 положительный). Все переболевшие коронавирусной инфекцией хронические заболевания сердечно-сосудистой системы отрицали. Пациентов разделили на 2

группы: 1-ая группа без осложнений (с поражением верхних дыхательных путей) (21 пациент), лечились амбулаторно (по данным КТ поражения легких выявлено не было); 2-ая – с осложнением двухсторонней, полисегментарной, вирусно-бактериальной пневмонией КТ 1 (до 25% – 15 человек) и КТ 2 (25-50% – 4 пациента). Средний возраст больных 1-ой группы составил 35,5 (23; 43) года, 2-ой 36 (27; 42,5) лет. У всех пациентов 2-ой группы по данным КТ было двухстороннее поражение легких, наблюдались умеренные фиброзные и интерстиционные изменения, плевропульмональные спайки, а также единичные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» неправильной формы, размерами от 25 до 55 мм с умеренно выраженными участками консолидации, которые располагались преимущественно в базальных сегментах легких. В средостении отмечались единичные умеренно увеличенные лимфоузлы. Пациенты 1-ой группы принимали противовирусные препараты, витамин С, диазолин. Больные 2-ой группы получали антибиотики группы макролидов, цефалоспорины III поколения (per os / внутривенно), антикоагулянты, противовирусные препараты, отхаркивающие, 17 (58%) пациентам был назначен гидроксихлорохин по схеме.

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков заболевания сердца. В исследование не включали пациентов старше 42 лет, лиц с заболеваниями сердца и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике на аппарате «VIVID E95». Тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали следующие индексы: Sm – систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em, максимальную скорость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда IVS, время релаксации IVR.

Регионарную продольную деформацию и скорость деформации миокарда ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардиальная поверхность трассировалась автоматически. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard». Анализ показателей ВРС проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. ВРС изучали на основе статистического анализа полученного при холтеровском мониторировании 24-часовой записи ЭКГ с расчетом следующих показателей: 1) временных: средней частоты сокращений сердца в 1 мин, стандартного отклонения от средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN), среднего стандартного отклонения RR всех 5-минутных фрагментов записи (SDANN), средней стандартных отклонений от средних значений длительности интервалов RR всех 5-минутных участков записи ЭКГ (индекс SDNN), среднеквадратического отклонения средней суммы квадратов различий между продолжительностью соседних интервалов RR (RMSSD), процента последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50); 2) спектральных, полученных с помощью быстрого преобразования Фурье: мощности спектра ВРС в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) – HF, мощности спектра ВРС в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) – LF, отношения LF/HF.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы

непараметрической статистики. Для оценки различия между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При обследовании пациентов через 98 (92; 103) дней после постановки диагноза COVID-19, практически у всех больных с легким течением 16 (84,2%) и умеренной тяжестью заболевания 17 (89,4%) были жалобы на астенический синдром, усталость, снижение работоспособности, нарушение сна. Боли в области сердца отмечали 3 (14,2%) пациента с легким течением заболевания и 7 (36,8) больных, перенесших пневмонию; на одышку смешанного характера жаловались 5 (23,8%) и 13 (68,4%) пациентов, соответственно. Артериальная гипертензия установлена у 3 (14,2%) пациентов, перенесших заболевание в легкой степени и у 3 (15,7%) – средней степени тяжести.

По данным ЭхоКГ, структурные показатели левого и правого желудочков, глобальная сократительная способность у пациентов 1-ой и 2-ой групп статистически значимо не отличались от параметров контрольной группы. Между тем, такие параметры, как пиковая диастолическая скорость А на трикуспидальном клапане, скорость и пиковый градиент трикуспидальной регургитации во 2-ой группе увеличивались, а отношение Е/А, напротив снижалось (таб. 1, $p < 0,001$). Такая же тенденция прослеживалась при изучении диастолической функции правого желудочка методом тканевой ДЭхоКГ. Так, параметр диастолического наполнения Am в 1-й и 2-й группах увеличивался в сравнении с контролем на 14% и 19%, соответственно, а отношение Em/Am снижалось на 25% и 34%, соответственно, $P < 0,001$. Установленные изменения позволяют предположить нарушение диастолической функции правого желудочка, усиливающееся при увеличении тяжести заболевания. При изучении диастолической функции левого желудочка методом тканевого доплеровского исследования у больных, перенесших пневмонию, было выявлено снижение отношения Em/Am в сравнении с контрольной и 1-й группой на 16% и 13%, соответственно. Увеличивалось время изоволюметрического сокращения и расслабления у больных 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми лицами на фиброзных кольцах митрального и трикуспидального клапанов, $p < 0,001$. Причем у пациентов 2-й группы, в сравнении с 1-й, сегментарное время изоволюметрического сокращения было выше на фиброзном кольце митрального клапана (таб.1, $p < 0,001$). Систолическое давление в легочной артерии у пациентов со средней степенью тяжести было выше по сравнению с контрольной группой и составило 35,8 [25,9; 36,8] мм рт. ст. Увеличивался диаметр нижней полой вены у пациентов обеих групп в сравнении с контрольной группой. У 5 (26,3%) пациентов 2-ой группы и 2 (10,5%) 1-ой отмечалось вовлечение в воспалительный процесс перикарда, по данным ЭхоКГ было выявлено незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда.

Таблица 1

Данные доплер-эхокардиографии, холтеровского мониторингирования ЭКГ у пациентов, перенесших COVID-19

Показатели	Контроль n=20	1-я группа n=31	2-я группа n=27
ТК А	0,29 (0,27;0,31)	0,33 (0,32;0,41)*	0,41 (0,38;0,48)*
ТК Е/А	1,73 (1,51;2,01)	1,5 (1,24;1,63)*	1,29 (0,93;1,45)*
Давление в ЛА, мм. рт. ст.	27,3 (22,1;32,3)	29,4 (22,9;33,1)*	35,8 (25,9;36,8)*
ФКТК Am, мм	0,13 (0,11;0,14)	0,15 (0,11;0,18)*	0,16 (0,12;0,18)*
ФКТК Em/Am	1,21 (1,09;1,31)	0,91 (0,90;1,36)*	0,8 (0,65;1,06)*, **
IVS, мс (ФК ТК)	67,3[62,5;72,4]	81,5[73;82]*	82[72,7;94,5]**
Е/Em ФКТК	3,9 (2,7;4,3)	4,5 (3,2;4,8)	4,6 (3,8;4,9)*
Объем ПП мл/м2	21,3 (18,4;22,8)	21,8 (20,7;25,5)	22,5 (18,9;23,3)
ПЖ, мм	27 (22,1;32,3)	29,4 (22,9;33,1)*	32,8 (25,3;35,8)*
НПВ, мм	17,3 (15,2;20,1)	20,5 (12,4;21,3)*	21,9 (15,3;22,4)*
ФКМК Em, см/с	11,3 (9,1;15,4)	9 (5,11;9,18)*	8,16 (7,12;9,18)*, **
ФКМК Em/Am	1,3 (1,2;1,77)	1,36 (1,04;1,7)	1,1 (0,8;1,36)*, **

МК Е/А	1,3 (1,2;1,8)	1,15 (1,07;1,5)	1,1 (0,82;1,6)
Е/Em	6,13 (5,11;7,14)	6,15 (5,11;7,18)	7,16 (7,12;9,18)
Индексированный объем ЛПмл/м ²	22,5 (20,75;25,5)	22,5 (20,75;25,5)*	21,8 (20,4;24,1)*
SDNN	136 (122;177)	121 (107;173)*	104 (97;197)*
LfHf	2,57 (2,49;3,6)	3,39(2,5;3,9)*	5,5(2,9;11)*

Примечание: ТК А – поздняя диастолическая скорость трикуспидального клапана, VTP, см/с – максимальная скорость трикуспидальной регургитации, ГД ТР мм рт ст – максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации, давление в ЛА, мм. рт. ст. – систолическое давление в легочной артерии, ФКТК и ФКМК – фиброзное кольцо митрального и трикуспидального клапанов, IVS и IVR (ФК ТК) – время изоволюметрического сокращения и расслабления на фиброзном кольце трикуспидального клапана. * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (P<0,001), ** – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой (P<0,001).

При изучении продольной деформации миокарда левого желудочка методом SpeckleTracking отмечалось снижение регионарной скорости в базальных сегментах (перегородочном, передне-перегородочном) и заднем сегментах у пациентов обеих групп в сравнении с контрольной группой p<0,001. У больных 2-ой группы также выявлено снижение регионарной скорости в базальном сегменте нижней стенки, в средних сегментах (перегородочном, передне-перегородочном, переднем, боковом), а также заднем сегменте левого желудочка. Причем у пациентов 2-й группы в перегородочном и передне-перегородочном сегментах сегментарная систолическая скорость была ниже, чем у больных 1-й группы p<0,001. Согласно рекомендациям Американского общества ЭХОКГ, выявленные участки со сниженными регионарными скоростями соответствуют территории кровоснабжения передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии и, возможно, свидетельствуют о нарушении регионарной функции левого желудочка, что является маркером ишемии миокарда, появляющейся еще до глобальных систолических и диастолических изменений (рис. 1, таб. 2).

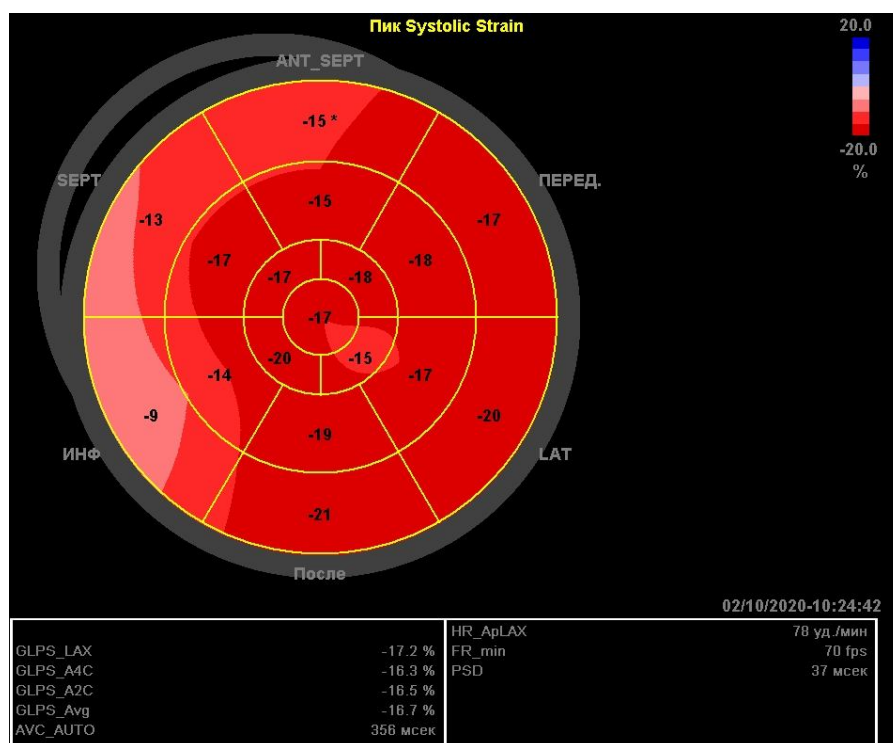


Рис. 1. Представлена регионарная диастолическая деформация в режиме «Bull'sEye» («бычий глаз») у пациента 2-ой группы, перенесшего COVID-19. Отчетливо видно снижение регионарной систолической функции в базальном и среднем перегородочных, базальном передне-перегородочном и базальном переднем сегментах левого желудочка.

Таблица 2

Показатели продольной деформации левого желудочка у больных после перенесенной коронавирусной инфекции (в %)

Показатели	Контроль n=20	1-я группа n=31	2-я группа n=27
Перегородочные:			
базальный	-21 [-19;-24,5]	-17 [-16;-20]*	-16,5 [-14;-19,7]*,**
средний	-21 [-19;-22]	-21 [-15;-18]	-14,5 [-12,7;-17,2]*
верхушечный	-22 [-19;-22,5]	-22 [-19;-22]	-19 [-16,7;-19]
Передне-перегородочные:			
базальный	-21 [-19,5;-23]	-17 [-16;-19]*	-16,5 [-16;-19,7]*,**
средний	-21 [-19;-22]	-18 [-17;-21,05]	-14,5 [-11,7;-18]*
верхушечный	-21 [-19,5;-21]	-20 [-18;-21]	-18,5 [-15,7;-18,9]
Передние:			
базальный	-22 [-19,5;-24,5]	-22 [-17;-20]	-18,5 [-14,7;-20,2]
средний	-22 [-19,5;-24,5]	-24 [-18;-21]	-17,5 [-17,2;-19,7]*
верхушечный	-23 [-19,5;-24,5]	-21 [-20;-21]	-18,5 [-17,2;-19]
Боковой:			
базальный	-23 [-20,5;-25,5]	-19 [-18;-22]	-19,5 [-16,5;-21]
средний	-21 [-19;-24]	-17 [-20;-21]	-13 [-10,5;-14,7]*
Задний:			
базальный	-18 [-17;-21]	-15 [-16;-20]*	-15,4 [-15;-20,7]*
средний	-20 [-18,5;-21]	-18 [-16;-18]	-16 [-13,2;-18,7]*
Нижний:			
базальный	-20 [-18,5;-21]	-18 [-16;-18]	-16 [-13,2;-18,7]*
средний	-21 [-19;-24]	-18,6 [-17;-21]	-18,3 [-10,5;-18,7]
Avg	-21 [-19,6;-22,5]	-20,8 [-18,1;-20,9]	-21 [-20,8;-22,1]

Примечание: A2C, A4C, LAX - систолический стрейн в позиции на 2 и 4 камеры, по длинной оси из верхушечного доступа. Avg - глобальный систолический стрейн; * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (P<0,001).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у больных 2-ой группы нарушения ритма и проводимости сердца были представлены чаще всего наджелудочковой экстрасистолой (63,1%), желудочковой экстрасистолой (36,8%), мерцательной аритмией (5%), неустойчивой наджелудочковой тахикардией (10,5%), у некоторых пациентов установлено удлинение интервала QT (15,7%). Кроме того, в этой группе отмечается снижение показателя общей вариабельности ритма сердца SDNN, повышение Lf/Hf, что, вероятно, свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС (таб. 2). У пациентов 1-ой группы выявлена наджелудочковая (19%) и желудочковая (9,5%) экстрасистолия, неустойчивая наджелудочковая тахикардия (9,5%).

При проведении анализа корреляционных взаимосвязей между параметром активности коронавируса (+) РНК и структурно-функциональными показателями миокарда, было установлено, что (+) РНК коррелировал с отношением пиковых диастолических скоростей на фиброзном кольце трикуспидального клапана Em/Am ($r=0,75$, $p<0,001$), давлением в легочной артерии ($r=0,60$, $P<0,001$) и регионарной скоростью базального сегмента МЖП ($r=0,91$, $p<0,001$). Возможно, активность коронавируса способствует нарушению структуры и функции сердца с повышением давления в легочной артерии.

Обсуждение. Таким образом, через 3 месяца после постановки диагноза COVID-19 сердечно-сосудистые нарушения были выявлены у 15 (71%) пациентов легкой степени (с поражением верхних дыхательных путей) и 18 (95%) - средней степени тяжести (с поражением легких). Возможно, после проникновения вируса в верхние дыхательные пути у пациентов с легким течением заболевания возникает ранний ответ иммунной системы на

возбудитель. Сильная иммунная реакция сдерживает инфекцию, однако поражение сердца все же возникает, что проявляется снижением ранней диастолической и повышением поздней диастолической скоростей правого желудочка, дилатацией нижней полой вены, снижением скоростей регионарной деформации миокарда базальных сегментов перегородочной, передне-перегородочной области, задней стенки левого желудочка, а также нарушением ритма и проводимости сердца. У больных, перенесших двухстороннюю пневмонию, структурно-функциональные нарушения сердца были существенно более выражены: выявлено больше сегментов со снижением регионарной скорости деформации миокарда, помимо базальных и перегородочных сегментов снижались скоростные параметры в медиальных передне-перегородочных, а также заднем сегменте левого желудочка. Нарушалась диастолическая функция правого желудочка, а также отмечено повышение давления в легочной артерии. Нарушение регионарной сократимости ЛЖ у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией, возможно, происходит вследствие эндотелиальной дисфункции и поражения мелких коронарных сосудов, активации факторов воспаления, а также в результате непосредственного действия вирусов на кардиомиоциты с формированием фиброза, что может проявляться повышенной жесткостью миокарда с ослаблением регионарной сократительной способности миокарда ЛЖ. Между тем, снижение вагусного контроля, нарушение метаболизма миокарда, повышенная его жесткость способствует возникновению нарушения ритма и проводимости сердца, в происхождении которых немаловажную роль может играть и применение для лечения препаратов токсичных для сердца таких, как гидроксихлорохин, противовирусные препараты, некоторые антибиотики, вызывающих удлинение интервала QT с развитием желудочковых аритмий [1, 5, 6]. При проведении корреляционного анализа установлена достоверная положительная корреляционная связь между параметром (+) РНК и структурно-функциональными показателями миокарда, что не исключает прямого токсического влияния коронавируса на миокард с нарушением его структуры и функции.

Выводы. Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции возникает у 71% пациентов легкой степени и 95% средней степени тяжести и характеризуются снижением скоростей регионарной деформации миокарда ЛЖ, а также нарушениями ритма сердца. У больных, перенесших пневмонию, данные изменения были более выражены и сопровождались дополнительно структурно-функциональными расстройствами в виде нарушения диастолической функции правого желудочка и повышением давления в легочной артерии.

Список литературы:

1. Wei Z.Y., Qian H.Y., Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia. 2020 Mar 2. 48(0). E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200220-00106.
2. He X.W., Lai J.S., Cheng J., Wang M.W., Liu Y.J., Xiao Z.C., Xu C., Li S.S., Zeng H. S. Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. 2020 Jun 24. 48(6). 456-460. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
3. Wang H., Li Y.Y., Chai K., Zhang W., Li X.L., Dong Y.G., Zhou J.M., Huo Y., Yang J.F. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China. 2019 Nov 24. 47(11). 865-874. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
4. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y., He M.A., Cheng L.X., Huang K., Zeng Q.T. Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020 Jun 24. 48(6). 450-455. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.

5. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020. 26(3). 277-287. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287>
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395(10223). 497-506. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5)
7. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. e201017. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
8. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
9. Yuan X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Hetal L. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. 8(5). 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
10. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7). 811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
11. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID -19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020. 60 (7). 4-10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>
12. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27. e203557. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
13. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.-P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27. e203551. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551

References

1. Wei Z.Y., Qian H.Y., Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia. 2020 Mar 2. 48(0). E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200220-00106.
2. He X.W., Lai J.S., Cheng J., Wang M.W., Liu Y.J., Xiao Z.C., Xu C., Li S.S., Zeng H. S. Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. 2020 Jun 24. 48(6). 456-460. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
3. Wang H., Li Y.Y., Chai K., Zhang W., Li X.L., Dong Y.G., Zhou J.M., Huo Y., Yang J.F. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China. 2019 Nov 24. 47(11). 865-874. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
4. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y., He M.A., Cheng L.X., Huang K., Zeng Q.T. Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020 Jun 24. 48(6). 450-455. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
5. Poteshkina N.G., Lysenko M.A., Kovalevskaya E.A. et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020. 26(3). 277-287. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287>. in Russian.

6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395(10223). 497-506. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5).
7. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. e201017. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
8. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
9. Yuan X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Hetal L. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. 8(5). 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
10. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7). 811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
11. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V. et al. Miocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologia*. 2020. 60(7). 4-10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>. in Russian.
12. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27. e203557. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
13. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.-P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27. e203551. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

doi : 10.52485/19986173_2021_2_85

УДК 616-036.87

Быков Ю.В.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:
ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

Резюме. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа у детей растет по всему миру. Диабетический кетоацидоз – одно из самых распространенных осложнений данного заболевания, с высоким процентом госпитализаций и смертностью. Половина детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа имеет клинические проявления этого осложнения. К факторам риска, которые приводят к диабетическому кетоацидозу на фоне сахарного диабета относят социальные и экономические факторы, нарушение режима инсулинотерапии, инфекционные заболевания. Метаболический ацидоз на фоне гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии, с образованием большого количества кетоновых тел, лежит в основе патофизиологического механизма данного состояния. Диагностика диабетического кетоацидоза осуществляется на основании четких клинических и диагностических критериев. Терапевтическая тактика при данном осложнении должна основываться на четком лечебном алгоритме, который имеет свои особенности в педиатрической практике и включает: инфузионную терапию, внутривенную инсулинотерапию, профилактику и лечение отека головного мозга, коррекцию гипокалиемии. Профилактические мероприятия при диабетическом кетоацидозе имеют важное терапевтическое значение, которые могут снижать процент возникновения данного осложнения у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, дети, патогенез, лечение, профилактика

Bykov Yu.V.

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: FROM
PATHOPHYSIOLOGY TO PREVENTION*Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310*

Abstract. The incidence of type 1 diabetes in children is on the rise worldwide. Diabetic ketoacidosis is one of the most common complications of this disease, with a high hospital admission rate and high mortality. Half of children with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus have clinical signs of this complication. The list of risk factors linked to the development of diabetic ketoacidosis in patients with diabetes mellitus comprises social and economic factors, violation of the insulin treatment regimen, and infectious disease. The pathophysiological mechanism of this condition is rooted in the development of metabolic acidosis in the setting of hyperglycemia, glucosuria and hypoglycemia, coupled with the generation of a large number of ketone bodies. Diagnosis of diabetic ketoacidosis is based on clear clinical and diagnostic criteria. In case of this complication, the therapeutic tactics must be based on a clear treatment algorithm, which has its own distinctive aspects in pediatric practices, and includes infusion therapy, intravenous insulin therapy, prevention and treatment of cerebral edema, and correction of hypokalemia. Of great therapeutic importance are measures aimed at prevention of diabetic ketoacidosis, which may reduce the incidence of this complication in children and adolescents.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, children, pathogenesis, treatment, prevention.

Сахарный диабет (СД) 1 типа – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста, связанное со значительной заболеваемостью и смертностью [1]. Известно, что заболеваемость этой патологией у детей и подростков увеличивается на 3–5% в год во всем мире [1, 2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – это острое, предотвратимое, опасное для жизни осложнение и основная причина госпитализаций и смертей среди

пациентов детского возраста на фоне СД 1 типа [3-8]. Показано, что смертность при СД 1 типа от ДКА в среднем составляет около 5% [9], при этом с летальностью 0,3–0,5% в развитых странах и около 10% в развивающихся странах [10], а в некоторых странах с низким экономическим уровнем эта цифра может достигать 24% [11]. По данным мировой статистики, 21-100% летальности при ДКА и 10-25% случаев инвалидизации при развитии ДКА у детей и подростков на фоне СД 1 типа происходит вследствие отека головного мозга (ОГМ) [12]. Показано [13], что первичной причиной госпитализации от 16,5 до 78% детей с первые выявленной формой СД 1 типа является именно проявления ДКА.

Эпидемиология и факторы риска. Известно, что ДКА возникает в дебюте СД 1 типа почти у половины пациентов детского и подросткового возраста [1, 14, 15], а у детей младше 3-х лет, этот показатель даже превышает 50% на момент первичного обращения за медицинской помощью [16]. В глобальном масштабе частота ДКА при диагностике СД 1 типа в детском возрасте колеблется от 12% до 80% [1, 2, 16]. Опрос, проведенный в США в 2019 году, показал, что у подростков в возрасте 18 лет и младше с пропущенным диагнозом СД 1 типа при первичном обращении за медицинской помощью, повышается вероятность развития ДКА в будущем на 18% [17].

К основным факторам риска развития ДКА при впервые выявленной форме СД 1 типа относят: женский пол, воспитание ребенка в неполной семье, дети младшего возраста (<5 лет), а также некоторые социальные факторы включая низкий социально-экономический статус, а также ограниченный доступ к медицинским услугам в странах с низким экономическим статусом [8, 16]. Неслучайно, сообщаемые цифры распространенности ДКА при СД 1 типа сильно различаются в зависимости от страны проживания ребенка, то есть существуют свидетельства того, что распространенность ДКА напрямую связана с социально-экономическими факторами страны [18, 19, 20].

У пациентов с хроническим течением СД 1 типа, к факторам риска ДКА относят: пропущенные инъекции инсулина по социальным и экономическим причинам, а также несоблюдение режима приема инсулина или техническая неисправность инсулиновой помпы [21, 22]. У подростков несоблюдение режима инсулинотерапии может быть связано с нарушением психического здоровья, или расстройств пищевого поведения, или поведения связанного с употреблением психоактивных веществ (каннабиноидов или алкоголя), что приводит к неудовлетворительному метаболическому контролю и ускоряет развитие ДКА [23]. Помимо этого, у больных с хроническими формами СД к ДКА могут приводить следующие провоцирующие факторы: хирургические операции и травмы, вирусные и бактериальные инфекции, длительная параллельная терапия гормонами или атипичными антипсихотиками [24, 25].

Патофизиология. Дефицит инсулина, повышение уровня инсулинорезистентных гормонов (кортизола, глюкагона, гормона роста), катехоламинов и периферическая инсулинорезистентность приводят к гипергликемии, эксикозу, кетозу и дисбалансу электролитов, которые лежат в основе патофизиологии ДКА [3, 9, 26]. При ДКА наблюдается серьезное нарушение углеводного, белкового и липидного обменов [27]. То есть, организм ребенка переходит в катаболическое состояние с расщеплением запасов гликогена, гидролизом триглицеридов из жировой ткани и мобилизацией аминокислот из мышц [27]. Высвобожденные триглицериды и аминокислоты из периферических тканей становятся субстратами для выработки печенью глюкозы и кетоновых тел (КТ) [27].

Патологические нарушения при ДКА обусловлены несколькими взаимосвязанными процессами [28]:

1. Гипергликемия, приводящая к гиперосмолярности сыворотки и осмотическому диурезу.
2. Глюкозурия является предвестником осмотического диуреза, гиперосмолярности и эксикоза. При этом потеря воды может быть значительной, с декомпенсацией и нарушением функции почек.
3. Накопление кетонов (кетогенез) вызывает метаболический ацидоз.

4. Перенос калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство, что приводит к гипокалиемии.

Рассмотрим эти процессы более подробно.

Гипергликемия. В нормальных условиях глюкоза превращается в ацетил-КоА и вступает в цикл трикарбоновых кислот для получения энергии [29]. Когда запасы глюкозы в организме истощаются, печень расщепляет триглицериды на жирные кислоты (ЖК) и глицерин, при этом ЖК используются в качестве источника энергии, а глицерин превращается в глюкозу [29]. При наличии достаточного количества инсулина (голодание, физические нагрузки) эта глюкоза будет потребляться различными тканями организма в качестве источника энергии [28]. В отсутствие инсулина (декомпенсация СД) организм не может утилизировать глюкозу, высвобождаемую в результате метаболизма глицерина, в результате чего возникает гипергликемия и глюкозурия. Параллельно окисление ЖК осуществляется печенью с образованием КТ, которые могут удовлетворять потребности головного мозга в энергии [28]. Осмотический диурез, вызванный гипергликемией, при недостаточном потреблении жидкости, приводит к эксикозу, гиперосмолярности, потере электролитов и снижению клубочковой фильтрации [26, 30].

Таким образом, гипергликемия при ДКА является результатом трех основных процессов: а) повышенного глюконеогенеза; б) усиление гликогенолиза и в) снижение утилизации глюкозы печенью, мышцами и жиром. Повышенные уровни глюкагона, катехоламинов и кортизола с одновременной инсулинопенией стимулируют глюконеогенные ферменты [27].

Глюкозурия. Когда уровень глюкозы в крови превышает почечный порог (180 мг/дл), возникает глюкозурия. Возникающий в результате осмотический диурез приводит к истощению объема циркулирующей крови (ОЦК) и обезвоживанию [12], что активирует ось ренин-ангиотензин-альдостерон, а также запускает высвобождение контррегуляторных гормонов (эти гормоны сохраняют ОЦК) [31]. Возникающая рвота из-за стимуляции триггерной зоны кетонами еще больше усугубляет ОЦК и обезвоживание, что приводит к порочному кругу [31].

Кетогенез. КТ служат альтернативным источником энергии для головного мозга, когда уровень глюкозы в крови становится ограниченным (в головном мозге нет других источников энергии, не связанных с глюкозой) [32]. Кетоны превращаются в ацетил-КоА во внепеченочных тканях и входят в цикл трикарбоновых кислот, обеспечивая организм энергией [28]. Из-за усиленного липолиза и снижения липогенеза многочисленные ЖК превращаются в КТ: β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон, что приводит к кетонемии [27]. В норме в печени КТ образуются в небольшом количестве, их концентрация в крови не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются лишь их следы [24]. При ДКА в организме синтезируется огромное количество КТ (до 1000 ммоль в сутки), что превышает возможности их утилизации и выведения почками [24]. Когда подавляющее производство КТ превышает буферную способность организма, развивается метаболический ацидоз [33]. В отсутствие стрессовых ситуаций, таких как снижение ОЦК или декомпенсация СД, ДКА обычно протекает в легкой форме [27]. Из-за дегидратации и гипоперфузии развивается вторичный лактацидоз [24]. Многие недавние исследования, показали, что КТ могут вызывать окислительный стресс и активировать несколько сигнальных путей, участвующих в возникновении осложнений при СД [28].

Гипокалиемия. При нарушении действия инсулина и гиперосмолярности, утилизация калия скелетными мышцами заметно снижается, что приводит к резкому снижению внутриклеточного калия [26]. Кроме того, калий теряется за счет возникшего осмотического диуреза, вызывая гипокалиемию [26].

Диагностика ДКА.

Клинические критерии. Классические симптомы ДКА у детей и подростков включают: полиурию и полидипсию, потерю веса, утомляемость, изменение психического статуса и респираторный дистресс синдром (например, дыхание Куссмауля) [8, 16, 28, 34]. В

то время как полиурия и полидипсия встречаются часто, дыхание Куссмауля встречается только в 28% случаев ДКА [16]. Достаточно часто, особенно у детей младшего возраста, ДКА проявляется клиникой гастроэнтерита (рвота и боль в желудке) [21, 26, 34], в связи с чем некоторым детям с первичным эпизодом ДКА может быть ошибочно поставлен диагноз гастроэнтерита [28, 30]. Кроме этого своевременная диагностика может быть особенно трудным у детей младшего возраста, поскольку симптомы ДКА часто неспецифичны для этого возраста [7]. Такие клинические данные, как гипотония, тахикардия, снижение тургора кожи, сухость слизистых, указывают на развитие эксикоза при ДКА в детском возрасте [26].

ОГМ достаточно часто осложнение ДКА в детском возрасте на фоне СД 1 типа, приводящее к высокой летальности и инвалидизации [2]. Однако тяжелые проявления ОГМ, сопровождающиеся выраженной декомпенсацией ЦНС с развитием коматозных состояний, встречаются нечасто, только в 0,5–1% случаях [2, 35], но легкие проявления ОГМ, связанные с незначительными изменениями психического статуса или даже протекающие бессимптомно, встречаются гораздо чаще [2, 30]. Перенесенный ОГМ имеет отдаленные негативные последствия для детей и подростков, которые связаны с когнитивными нарушениями и замедлением роста головного мозга [35, 36]. Сами эпизоды ДКА приводят к снижению продолжительности ремиссии на фоне течения СД 1 типа [7] и к неудовлетворительному метаболизму [15], что в свою очередь приводит к новым эпизодам ДКА и формированию порочного круга [15, 22].

Согласно отечественному подходу [12] ДКА подразделяется на три стадии (или степени тяжести). В основе этого деления лежит степень нарушения сознания у ребенка: I степень – сомнолентность (оглушение); II степень – сопор; III степень – коматозное состояние.

ДКА I степени: сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, тахикардия, тошнота, рвота, гастралгия, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, полиурия;

ДКА II степени: сопор, дыхание Куссмауля, выраженная мышечная гипотония, тахикардия, артериальная гипотония, многократная рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе ощущается на расстоянии, клиника «острого живота»;

ДКА III степени: коматозное состояние, арефлексия, выраженная артериальная гипотония, резкая дегидратация, «мраморность» или серая окраска кожи, цианоз, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, дыхание Куссмауля или Чейна—Стокса.

Лабораторные критерии: гипергликемия (уровень глюкозы в крови > 11 ммоль / л или 200 мг/дл); рН венозной крови $< 7,3$ или показатели бикарбоната < 15 ммоль/л; и наличие кетонемии (> 3 ммоль/л) и/или кетонурии ($\geq +++$) [2, 30].

Принципы лечения ДКА. У детей лечение ДКА отличается от терапии ДКА у взрослых пациентов с СД [30]. Основные терапевтические цели лечения ДКА в детском возрасте включают коррекцию [11, 27, 30] гипергликемии и кетоза/ацидоза, электролитных нарушений, потенциальных провоцирующих факторов, профилактику развития осложнений (полиорганной недостаточности).

Общий алгоритм купирования ДКА на фоне СД 1 типа у детей и подростков [30, 33, 37, 38]:

1. Проведение общих реанимационных мероприятий по алгоритму ABC: обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, подача 100% кислорода, при необходимости рассмотреть возможность интубации трахеи. Установка назогастрального зонда и мочевого катетера у пациентов с нарушенным уровнем сознания. Обеспечение надежного внутривенного доступа.
2. Проведение полной клинической оценки: тщательный анамнез и физический осмотр на предмет признаков инфекции или других провоцирующих факторов.
3. Определение точного веса пациента для расчета дозировки инсулина и других лекарственных средств.
4. Внутривенное введение кристаллоидных растворов: для купирования ацидоза и эксикоза, под строгим учетом суточного гидробаланса. Скорость инфузии в зависимости от

возраста: а) до 1 года: 30 мл/час; б) 1-4 года: 50 мл/час; в) 5-9 лет: 75 мл/час; г) старше 10 лет: 100 мл/час.

5. Внутривенное непрерывное введение инсулинов короткого действия из расчета 0,1 ЕД/кг/час до полного купирования проявлений ДКА.
6. Контроль калия в сыворотке крови, с внутривенной коррекцией гипокалиемии при значениях K^+ ниже 3,5 моль/л.
7. При развитии симптоматики ОГМ – осмотические диуретики (маннитол 0,5-1г/кг) внутривенно капельно, ограничение жидкости до 1/2-1/3 от исходного расчета.
8. Оптимальная скорость снижения гликемии: 1-2 ммоль/л в час. Оптимальный (безопасный) уровень гликемии на фоне лечения ДКА: 10-15 ммоль/л.
9. Введение гидрокарбоната натрия противопоказано в подавляющем большинстве случаев. В качестве исключения, вопрос о его назначении можно рассмотреть в случае тяжелого метаболического или смешанного ацидоза только при $pH < 7,0$.
10. При нормализации pH и/или исчезновении кетонов в моче ребенок переводится на подкожные инъекции инсулина, а внутривенное введение инсулина прекращается через 30-40 минут после первой подкожной инъекции инсулина.

Профилактика ДКА. Есть несколько примеров успешных программ профилактики ДКА, которые были реализованы в экспериментальных условиях, включая, например, обширную программу первичной профилактики в школах Пармы, Италия [39]. Эта и другие подобные программы профилактики ДКА были сосредоточены на обучении пациентов принципам распорядка дня у детей с СД 1 типа, а также на круглосуточной доступности дежурных врачей, мультисистемной семейной психотерапии [39]. Показано, что эти мероприятия были успешными в снижении проявлений ДКА или частоты госпитализаций [39]. Другие цели компаний по профилактике ДКА включают в себя: частый мониторинг гликемии и КТ в моче, повышение осведомленности родителей о СД и понимание того, какие именно факторы могут задерживать диагностику СД 1 типа [40].

Таким образом, ДКА в педиатрической практике является достаточно распространенным осложнением СД 1 типа с высоким риском летального исхода. Распространение ДКА в детской популяции зависит от возраста ребенка, социально-экономических факторов, несоблюдение инсулинотерапии, а также некоторых провоцирующих факторов (вирусные и инфекционные заболевания, прием определенных фармакологических агентов). В основе патофизиологических изменений ДКА лежат процессы гипергликемии, глюкозурии, гипокалиемии, что приводит к метаболическому ацидозу, гиперосмолярности и снижению клубочковой фильтрации. Клинические проявления ДКА у детей и подростков могут иметь свои особенности, более выраженная у детей младшего возраста. ОГМ – одно из опаснейших осложнений данного патологического состояния, которое часто приводит к летальному исходу. Диагностические критерии ДКА основываются на уровне гипергликемии, кетонемии и кетонурии. Терапевтические подходы к ДКА в детском возрасте имеют свои особенности и основаны на коррекции показателей гипергликемии и кетоза/ацидоза, электролитных нарушений, а также купировании провоцирующих факторов. Немаловажное значение имеют профилактические мероприятия при ДКА.

Список литературы:

1. Robinson M.E., Li P., Rahme E., Simard M., Larocque I., Nakhla M.M. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. CMAJ Open. 2019 May 14;7(2): E300-E305. doi: 10.9778/cmajo.20190047.
2. Zee-Cheng J.E., Webber E.C., Abu-Sultane S. Adherence to pediatric diabetic ketoacidosis guidelines by community emergency departments' providers. Int J Emerg Med. 2017 Dec. 10(1).11. doi: 10.1186/s12245-017-0137-8.

3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
4. Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017. 40. 1249-1255. doi: 10.2337/dc17-0558.
5. Islam T., Sherani K., Surani S., Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis - A mini-review. *World J Diabetes*. 2018 Dec 15.9(12). 226-229. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.226.
6. Agarwal H.S. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep*. 2019 Feb. 7(2). 264-267. doi: 10.1002/ccr3.1960.
7. Mönkemöller K., Kamrath C., Hammersen J., Biester T., Warncke K., Pappa A., Raile K., Rohrer T.R., Holl R.W. DPV Initiative. [Is it possible to prevent diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes? Lessons from the COVID-19 pandemic]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Jan 8. 1-8. doi: 10.1007/s00112-020-01108-2.
8. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018.19(Suppl 27).155-77. doi: 10.1111/pedi.12701.
9. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2019. 43. 361-9. e362. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.
10. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 .67. 362-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
11. Turan C., Yurtseven A., Basa E.G., Gökşen D., Saz E.U. The Effects of Prehospital Care on Outcome in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Res PediatrEndocrinol*. 2020 Jun 3. 12(2). 189-196. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0121.
12. Султанова Л.М. Проблемы диагностики и лечения диабетического кетоацидоза у детей и подростков. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. 2(9). 93-7.
13. Hadgu F.B., Sibhat G.G., Gebretsadik L.G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther*. 2019. 23. 49-55. doi: 10.2147/PHMT.S207165.
14. Jawaid A., Sohaila A., Mohammad N., Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country - an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. 32. 115-119. doi: 10.1515/jpem-2018-0324.
15. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E., Rewers A., Dabelea D. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019. 20(2). 172-9. doi: 10.1111/pedi.12809.
16. Gallagher E., Yu-Hin S.H. Diabetic ketoacidosis as first presentation of type 1 diabetes mellitus in a young child: Important differential diagnosis for respiratory distress. *Can Fam Physician*. 2020 Jun. 66(6). 425-426.
17. Muñoz C., Floreen A., Garey C., Karlya T., Jelley D., Alonso G.T., McAuliffe-Fogartyet A. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes* 2019. 37(3). 276-81. doi.org/10.2337/cd18-0088.
18. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfanti R., Buono P., Cardella F., Cauvin V., Chiari G., Annunzio G.D., Frongia A.P., Iafusco D., Patera I.P., Toni S., Tumini S., Rabbone I., Lombardo F., Carle F., Gesuita R.; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016. 6. 38844. doi: 10.1038/srep38844.

19. Große J., Hornstein H., Manuwald U., Kugler J., Glauche I., Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res.* 2018. 50(3). 209-222. doi: 10.1055/s-0044-102090.
20. Alonso G.T., Coakley A., Pyle L., Manseau K., Thomas S., Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43(1). 117-121. doi: 10.2337/dc19-0428.
21. Dayton K.A., Silverstein J. What the primary care provider needs to know to diagnose and care for adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2016. 179. 249-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.077.
22. Shalitin S., Fisher S., Yackbovitch-Gavan M., de Vries L., Lazar L., Lebenthal Y., Phillip M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19(2). 320–8. doi: 10.1111/pedi.12546.
23. Akturk H.K., Taylor D.D., Camsari U.M., Rewers A., Kinney G.L., Shah VN. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019. 179(1). 115-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5142.
24. Доценко Ю.Н., Марченко С.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков. Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». 2018. 31.
25. Shao P., Guo S., Li G., Qin D., Li S., Luan Y. Determinants of deranged thyroid function parameters in children admitted for management of diabetic ketoacidosis/diabetic ketosis. *BMC EndocrDisord.* 2020 Sep 1. 20(1). 135. doi: 10.1186/s12902-020-00616.
26. Gosmanov A.R., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., deHerder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P. Diabetic Ketoacidosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–2018 (a). [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
27. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–2018(b) [cited 2020 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
28. EL-Mohandes N., Huecker M.R. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262031/>
29. Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun. 95. 268-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
30. Roberts C., Keilman A., Pearce J., Roberts A., Ching K., Kingsley J., Stephan A., Gross I., Ciener D., Augenstein J., Thomas A. Pediatric Emergency Medicine Didactics and Simulation (PEMDAS): Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Med Ed PORTAL.* 2021 Feb 17. 17. 11098. doi: 10.15766/mep_2374-8265.11098.
31. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Nov 12. 12. 2355-2361. doi: 10.2147/DMSO.S194944.
32. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and Evaluation of a Diabetic Ketoacidosis Order Set in Pediatric Type 1 Diabetes at a Tertiary Care Hospital: A Quality-Improvement Initiative. *Can J Diabetes.* 2019 Jul. 43(5). 297-303. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.12.005.

33. Abulebda K., Whitfill T., Montgomery E.E., Kirby M.L., Ahmed R.A., Cooper D.D., Nitu M.E., Auerbach M.A., Lutfi R., Abu-Sultaneh S. Improving Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management in Community Emergency Departments Using a Simulation-Based Collaborative Improvement Program. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Mar 12. doi: 10.1097/PEC.0000000000001751. [Epub ahead of print]
34. Weng J., Zhou Z., Guo L., Zhu D., Ji L., Luo X., Mu Y., Jia W. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj*. 2018.360.j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295
35. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J.E., Stoner M.J., Rewers A., McManemy J.K., Myers S.R., Nigrovic L.E., Garro A., Brown K.M., Quayle K.S., Trainor J.L., Tzimenatos L., Bennett J.E., DePiero A.D., Kwok M.Y., Perry 3rd C.S., Olsen C.S., Casper T.C., Dean J.M., Glaser N.S.; PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14. 378(24). 2275-87. doi: 10.1056/NEJMoa1716816.
36. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A.L. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*. 2019. 42. 443-9. doi: 10.2337/dc18-1405.
37. Gunn E.R., Albert B.B., Hofman P.L., Cutfield W.S., Gunn A.J., Jefferies C.A.; Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes*. 2017 Nov. 18(7). 553-8. doi: 10.1111/pedi.12456.
38. Weinberger K., Seick B.D., Simma B. Adherence to Guidelines in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children: An Austrian Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2018. Jul 24. doi: 10.1097/PEC.0000000000001551.
39. Vitale R.J., Card C.E., Lichtman J.H., Weyman K., Michaud C., Sikes K., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. An Effective Diabetic Ketoacidosis Prevention Intervention in Children With Type 1 Diabetes. *SAGE Open Nurs*. 2018 Nov 26. 4. 2377960818804742. doi: 10.1177/2377960818804742.
40. Baldelli L., Flitter B., Pyle L., Maahs D.M., Klingensmith G., Slover R., Alonso G.T. A survey of youth with new onset type 1 diabetes: Opportunities to reduce diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2017. 18(7). 547-552. doi: 10.1111/pedi.12455.

References:

1. Robinson M.E., Li P., Rahme E., Simard M., Larocque I., Nakhla M.M. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2019 May 14. 7(2). E300-E305. doi: 10.9778/cmajo.20190047.
2. Zee-Cheng J.E., Webber E.C., Abu-Sultaneh S. Adherence to pediatric diabetic ketoacidosis guidelines by community emergency departments' providers. *Int J Emerg Med*. 2017 Dec. 10(1). 11. doi: 10.1186/s12245-017-0137-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
4. Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017. 40. 1249-1255. doi: 10.2337/dc17-0558.
5. Islam T., Sherani K., Surani S., Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis - A mini-review. *World J Diabetes*. 2018 Dec 15. 9(12). 226-229. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.226.

6. Agarwal H.S. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep*. 2019 Feb. 7(2). 264-267. doi: 10.1002/ccr3.1960.
7. Mönkemöller K., Kamrath C., Hammersen J., Biester T., Warncke K., Pappa A., Raile K., Rohrer T.R., Holl R.W. DPV Initiative. [Is it possible to prevent diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes? Lessons from the COVID-19 pandemic]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Jan 8. 1-8. doi: 10.1007/s00112-020-01108-2.
8. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018. 19(27). 155-77. doi: 10.1111/pedi.12701.
9. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2019. 43. 361-9. e362. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.
10. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. 67. 362-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
11. Turan C., Yurtseven A., Basa E.G., Gökşen D., Saz E.U. The Effects of Prehospital Care on Outcome in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Res PediatrEndocrinol*. 2020 Jun 3. 12(2). 189-196. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0121.
12. Sultanova L.M. Problems of diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016. 2(9).93-7. in Russian.
13. Hadgu F.B., Sibhat G.G., Gebretsadik L.G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther*. 2019. 23. 49–55. doi: 10.2147/PHMT.S207165.
14. Jawaid A., Sohaila A., Mohammad N., Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country - an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. 32. 115-119. doi: 10.1515/jpem-2018-0324.
15. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E., Rewers A., Dabelea D. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019. 20(2). 172-9. doi: 10.1111/pedi.12809.
16. Gallagher E., Yu-Hin S.H. Diabetic ketoacidosis as first presentation of type 1 diabetes mellitus in a young child: Important differential diagnosis for respiratory distress. *Can Fam Physician*. 2020 Jun. 66(6). 425-426.
17. Muñoz C., Floreen A., Garey C., Karlya T., Jelley D., Alonso G.T., McAuliffe-Fogartyet A. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes*. 2019. 37(3). 276-81. doi.org/10.2337/cd18-0088.
18. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfanti R., Buono P., Cardella F., Cauvin V., Chiari G., Annunzio G.D., Frongia A.P., Iafusco D., Patera I.P., Toni S., Tumini S., Rabbone I., Lombardo F., Carle F., Gesuita R.; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016. 6. 38844. doi: 10.1038/srep38844.
19. Große J., Hornstein H., Manuwald U., Kugler J., Glauche I., Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res*. 2018. 50(3). 209-222. doi: 10.1055/s-0044-102090.
20. Alonso G.T., Coakley A., Pyle L., Manseau K., Thomas S., Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020 Jan. 43(1). 117-121. doi: 10.2337/dc19-0428.

21. Dayton K.A., Silverstein J. What the primary care provider needs to know to diagnose and care for adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2016. 179. 249-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.077.
22. Shalitin S., Fisher S., Yackbovitch-Gavan M., de Vries L., Lazar L., Lebenthal Y., Phillip M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19(2). 320–8. doi: 10.1111/pedi.12546.
23. Akturk H.K., Taylor D.D., Camsari U.M., Rewers A., Kinney G.L., Shah VN. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019. 179(1). 115-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5142.
24. Dotsenko Yu.N., Marchenko S.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Gomel': GU «RNPTs RM i ECh». 2018. 31. in Russian.
25. Shao P., Guo S., Li G., Qin D., Li S., Luan Y. Determinants of deranged thyroid function parameters in children admitted for management of diabetic ketoacidosis/diabetic ketosis. *BMC EndocrDisord.* 2020 Sep 1. 20(1). 135. doi: 10.1186/s12902-020-00616.
26. Gosmanov A.R., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., deHerder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trence D.L., Wilson D.P. Diabetic Ketoacidosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2018 (a). [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
27. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trence D.L., Wilson D.P. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–.2018(b) [cited 2020 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
28. EL-Mohandes N., Huecker M.R. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [cited 2002 Oct 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262031/>
29. Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun. 95. 268-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
30. Roberts C., Keilman A., Pearce J., Roberts A., Ching K., Kingsley J., Stephan A., Gross I., Ciener D., Augenstein J., Thomas A. Pediatric Emergency Medicine Didactics and Simulation (PEMDAS): Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Med Ed PORTAL.* 2021 Feb 17. 17. 11098. doi: 10.15766/mep_2374-8265.11098.
31. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Nov 12. 12. 2355-2361. doi: 10.2147/DMSO.S194944.
32. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and Evaluation of a Diabetic Ketoacidosis Order Set in Pediatric Type 1 Diabetes at a Tertiary Care Hospital: A Quality-Improvement Initiative. *Can J Diabetes.* 2019 Jul. 43(5). 297-303. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.12.005.
33. Abulebda K., Whitfill T., Montgomery E.E., Kirby M.L., Ahmed R.A., Cooper D.D., Nitu M.E., Auerbach M.A., Lutfi R., Abu-Sultaneh S. Improving Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management in Community Emergency Departments Using a Simulation-Based Collaborative Improvement Program. *PediatrEmerg Care.* 2019 Mar 12. doi: 10.1097/PEC.0000000000001751. [Epub ahead of print]
34. Weng J., Zhou Z., Guo L., Zhu D., Ji L., Luo X., Mu Y., Jia W. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj.* 2018.360.j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295

35. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J.E., Stoner M.J., Rewers A., McManemy J.K., Myers S.R., Nigrovic L.E., Garro A., Brown K.M., Quayle K.S., Trainor J.L., Tzimenatos L., Bennett J.E., DePiero A.D., Kwok M.Y., Perry 3rd C.S., Olsen C.S., Casper T.C., Dean J.M., Glaser N.S. PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14. 378(24). 2275-87. doi: 10.1056/NEJMoa1716816.
36. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A.L. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 2019.42.443–9. doi: 10.2337/dc18-1405.
37. Gunn E.R., Albert B.B., Hofman P.L., Cutfield W.S., Gunn A.J., Jefferies C.A.; Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes.* 2017 Nov.18(7).553-8. doi: 10.1111/pedi.12456.
38. Weinberger K., Seick B.D., Simma B. Adherence to Guidelines in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children: An Austrian Survey. *Pediatr Emerg Care.* 2018. Jul 24. doi: 10.1097/PEC.0000000000001551.
39. Vitale R.J., Card C.E., Lichtman J.H., Weyman K., Michaud C., Sikes K., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. An Effective Diabetic Ketoacidosis Prevention Intervention in Children With Type 1 Diabetes. *SAGE Open Nurs.* 2018 Nov 26. 4. 2377960818804742. doi: 10.1177/2377960818804742.
40. Baldelli L., Flitter B., Pyle L., Maahs D.M., Klingensmith G., Slover R., Alonso G.T. A survey of youth with new onset type 1 diabetes: Opportunities to reduce diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2017. 18(7). 547-552. doi: 10.1111/pedi.12455.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_96

УДК 616.9-036.15

Левченко Н.В., Потапова Н.Л.

**БЕССИМПТОМНАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ – НЕВИДИМЫЙ РЫЧАГ ПАНДЕМИИ?**

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

Резюме. На основе данных зарубежной и отечественной литературы представлен аналитический обзор о роли бессимптомных форм новой коронавирусной инфекции в распространении заболевания. Обсуждаются причины асимптомного течения инфекции. Рассмотрены подходы к определению предсимптомных и истинно бессимптомных больных. Приведены данные об основных исследованиях, посвященных изучению длительности вирусывыделения у бессимптомных пациентов, возможной тактике ведения таких пациентов в разных странах.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, бессимптомное течение, тактика.

Levchenko N.V., Potapova N.L.

**ASYMPTOMATIC CORONAVIRUS
INFECTION – THE INVISIBLE LEVER OF THE PANDEMIC?**

Chita state medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

Based on the data of foreign literature, an analytical review of the role of asymptomatic forms of new coronavirus infection in the spread of the disease is presented. The causes of the asymptomatic course of infection are discussed. Approaches to the determination of presymptomatic and truly asymptomatic patients are considered. The data on the main foreign studies devoted to the study of the duration of viral release in asymptomatic patients, the possible tactics of management of such patients in different countries are presented.

Key words: coronavirus infection, asymptomatic course, tactics.

Изучение бессимптомного варианта течения инфекции COVID-19 представляет интерес в силу потенциального риска глобального распространения и препятствия процесса сдерживания коронавирусной инфекции. Основной объем исследований, проведенных с целью анализа асимптомного носительства, проведен зарубежными исследователями. В данной когорте работ внимание уделялось как исследованию пациентов, так и медицинских работников, выступающих в роли наиболее очевидных источников инфицирования.

Обзор литературы проведен с запланированной глубиной поиска с 1 января 2020 года по февраль 2021 года для всех стран по следующему алгоритму. Поиск публикаций выполнен на основе электронных баз данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, Киберленинка по ключевым словам: «бессимптомное течение коронавирусной инфекции», "SARS-CoV-2", "COVID-19", «трансмиссивность». Учтены статьи, содержащие данные о рандомизированных клинических исследованиях, ретроспективные исследования, поперечные исследования, относящиеся к цели настоящего обзора. Дополнительно проанализирована библиография публикаций на предмет дополнительных информационных ресурсов.

В публикациях рассматривались следующие критерии включения: количество ПЦР-положительных пациентов, число истинно бессимптомных и предсимптомных больных, время от положительного результата теста до клиренса ПЦР-обследования (два последовательных отрицательных теста обратной транскриптазы ПЦР, проведенных с интервалом в 24 часа).

Цель научного обзора – освещение результатов исследований бессимптомного носительства SARS -CoV -2.

Распространенность бессимптомного носительства SARS-CoV-2. Масштабность и значимость коронавирусной инфекции в общей популяции требуют универсального и дифференцированного подхода к диагностике бессимптомных больных, вносящих существенный вклад в распространение COVID-19 [1,2].

Исследователями установлено, что обследуемых пациентов целесообразно делить на 2 субпопуляции: с предсимптомным и истинно бессимптомным течением. Пациенты с предсимптомным течением представляют когорту с положительным тестом на SARS-CoV-2 и более поздним манифестом заболевания – после проведения ПЦР-исследования, пациенты с истинно бессимптомным течением являются носителем вируса, но не имеют никаких симптомов (лихорадки, респираторных или желудочно-кишечных симптомов), а также никаких существенных отклонений на рентгенограмме грудной клетки во время лабораторного ПЦР-подтверждения теста на наличие РНК вируса.

Х. Zhou предложено выделять 4 возможных типа пациентов из бессимптомной на начальном этапе категории с учетом дальнейшего сценария развития коронавирусной инфекции [3].

1 тип – больные в инкубационном периоде болезни на момент ПЦР-обследования (длительность инкубационного периода колеблется от 5 до 14 дней).

2 тип – группа пациентов с признаками пневмонической инфильтрации при КТ-обследовании, но с отсутствием субъективных симптомов при положительном ПЦР-тесте.

3 тип – пациенты с отсутствием клинических признаков и положительным результатом при обследовании, но длительность выделения вируса составляет несколько дней и этот больной рассматривается как человек с субклиническим течением SARS-CoV-2.

4 тип – сочетает в себе отсутствие признаков заболевания при длительно сохраняющемся выделении вируса, что позволяет трактовать его как принадлежность к хроническому бессимптомному течению.

Мы акцентировали свое внимание на двух основных вопросах:

- 1) распространенность бессимптомного течения COVID-19;
- 2) длительность вирусывыделения у бессимптомных пациентов.

В таблице приведены сведения о ряде исследований особенностей течения коронавирусной инфекции. Мы можем видеть, что выделение бессимптомных и предсимптомных пациентов проводилось не всегда, и это не позволяет отнести подобные исследования к категории достоверных. Причиной отсутствия дифференциальной диагностики является выполнение так называемых поперечных – одномоментных исследований, не позволяющих отследить манифестацию симптомов коронавирусной инфекции с течением времени.

Частота бессимптомного течения среди всех представленных исследований варьировала от 3,1 до 86,3%. Клиренс вируса также имел существенный разброс от 7 до 87,8%. Следует отметить, что при более строгих критериях включения (мониторинг бессимптомных пациентов не менее 2 недель, выборка более 50 человек) распространенность асимптомного варианта была значительно ниже и составляла от 3,1 до 12,0%, длительность вирусывыделения не изменилась.

Также к причинам недостоверной информации можно отнести:

- 1) чувствительность ПЦР-тестов на РНК вируса 60-70%;
- 2) неверно обученный персонал;
- 3) дефектный забор материала и т.д. [4].

Таблица

Распространенность и длительность вирусывыделения у бессимптомных и
предсимптомных больных

Авторы, страна	Вид исследования	Число ПЦР(+) обследован- ных	Число предсимп- томных больных	Число бессимп- томных пациентов	Длительность клиренса вируса у бессимптомны х пациентов
Travis P. Baggett et al., США [5]	Поперечное исследование, взрослые	147	–	87,8%	–
Dong Y. et al., Китай [6]	Ретроспективное, дети	728	Не определяли	12,92%	Не определяли
Zh. Hu et al., Китай [7]	Проспективное, взрослые и дети	24	20,8%	29,2% (7)	Не определяли
N. Şiketal., Турция [8]	Проспективное, взрослые	45	Не определяли	46,6% (21)	Не определяли
J. Wong et al., Brunei [9]	Сплошное, проспективное	138	30%	12%	–
T. H. Jeong et al., Корея [10]	Ретроспективное	40	13%	5%	От 21 до 51 дня
Kristin J. Meyers et al., США [11]	Кросс – секционное, обсервационное	91	28,4%	3,1%	Не определяли
R. Zhou et al., Корея [12]	Проспективное, продольное	31	71 %	29%	дней
W. Lietal., Китай [13]	Проспективное	18	33,3%	16,6%	Более 28 дней
S. Saurabh et al., Индия [14]	Продольное	51	13,7%	86,3%	8-28 (8,87) дней
Y. Wang et al., Китай [15]	Продольное	55	94,5%	5,4%	На 3-5 дней больше в образцах из нижних дыхательных путей
X. Zhou et al., Китай [16]	Проспективное	328	3,7%	0,3%	13 дней

В мета-анализе 79 исследований у 1287 пациентов из 6617 (20%) установлена бессимптомная инфекция [17].

В июне 2020 года был опубликован нарративный обзор D. P. Oranetal, в котором приведены данные о частоте выявления бессимптомных форм у 40-45% РНК-положительных пациентов, при этом длительность выявления положительных тестов сохранялась более 14 дней [18]. Обзор вызвал много споров, опровергающих данные о столь высокой частоте случаев асимптомного COVID - 19.

По мнению других исследователей основными проблемами данного обзора явились:

- 1) не учтена частота ложноотрицательных тестов, которая может достигать 52%;
- 2) наблюдение за пациентами проводилось в сроки менее 14 дней [19];
- 3) поперечный дизайн исследования, который не позволяет правильно оценить истинную долю бессимптомных пациентов [20, 21];
- 4) не приведены данные исследования распространенности бессимптомных форм в Китае, где частота составила от 6 до 15,8% [22].

Бессимптомное носительство среди медицинских работников варьировало от 1,6% до 9,7% с длительностью выделения вирусов до 27 дней [23-25].

Характеристика пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции. Согласно данным мета-анализа, включившего 16 исследований (2788 больных), наибольшую долю пациентов с асимптомным течением составили женщины – 55,5% и дети – 49,6%. Средний возраст бессимптомных больных находится в возрастном диапазоне до 32 лет. Мужчины чаще имели тяжелое течение коронавирусной инфекции, обусловленное ингибирующим влиянием тестостерона на выработку антител и более высокой плотностью рецепторов ACE2 [26].

Особого внимания в рамках изучения бессимптомного течения заслуживает и категория подростков. Доказано, что дети дошкольного и школьного возраста чаще болеют бессимптомным или легким вариантом SARS-CoV-2, однако распространенность коронавируса в силу паторецепторных особенностей у детей ниже, в связи с чем их роль в передаче инфекции требует обсуждения [27]. Так, у 1/4 пациентов педиатрического профиля инфекция протекала без клинических проявлений [28], легкое течение выявлено у 73% детей [29].

Вирусная нагрузка и трансмиссивность у бессимптомных больных. Причинами бессимптомного течения называют эффективное блокирование репликации SARS-CoV-2, низкий уровень рецепторов ACE2 и их слабая связь с SARS-CoV-2 [30, 31].

В отношении вирусной нагрузки в литературных источниках указываются разные точки зрения: одни авторы придерживаются позиции, что вирусная нагрузка у бессимптомных больных ниже, чем при течении с классическими признаками заболевания, и трансмиссивность бессимптомных случаев сравнима с трансмиссивностью пациентов с симптомами инфекции [32-37].

Вирусная нагрузка выше в носовой полости и верхних отделах дыхательных путей у бессимптомных больных, сохраняется положительный результат ПЦР-тестов на РНК вируса от 8 до 28 дней, в нижних отделах – при тяжелом течении, выделение вируса сохраняется до 55 дней [14, 33-35, 38-39].

Получены данные о том, что элиминация вирусов у бессимптомных больных происходит быстрее, что не исключает необходимости анкетирования и обследования таких пациентов с целью ранней профилактики и предотвращения передачи инфекции COVID-19 [32].

Выводы:

1. Вклад бессимптомного носительства в распространение инфекции изучен недостаточно вследствие отсутствия массового обследования бессимптомных пациентов и возможного риска предвзятости отбора.
2. Доля бессимптомных случаев в продольных исследованиях колеблется от 3,1 до 12%. Для адекватного выявления предсимптомных и бессимптомных пациентов необходимо проспективное наблюдение с регулярным осмотром, целенаправленным анкетированием и обследованием.
3. Трансмиссивность бессимптомных пациентов аналогична уровню передачи коронавируса при течении заболевания с классическими симптомами, что требует особого подхода в целях сдерживания инфекции.

Список литературы:

1. Xingxia Y. COVID 19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jul 14(4). 474–475. doi: 10.1111/irv.12743
2. Wong J., S. Jamaludin A., Alikhan M. F., Chaw L. Asymptomatic transmission of SARS CoV 2 and implications for mass gatherings. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Sep. 14(5). 596–598.
3. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020. 26. 957-9. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.
4. Carpenter Ch. R. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med*. 2020 Aug. 27(8). 653-670. doi: 10.1111/acem.14048.

5. Baggett T. P., Keyes H., Sporn N., Gaeta J. M. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA*. 2020 Jun 2. 323(21). 2191-2192. doi: 10.1001/jama.2020.6887.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong Sh. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Hu Zh., Song C., Xu Ch., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., J. Wang, Hu Zh., Yi Y., Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci*. 2020 May. 63(5). 706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
8. Şık N., Özlü C., Asrak H. K., Erbaş İ. C., Güzin A. Ç., Ataku G. I, Atay Ö., Appak Ö., Saymer A. A., Uzuner N., Asilsoy S., Belet N., Yılmaz D., Duman M. Evaluation of SARS-CoV-2 PCR Positive Cases in the Pediatric Emergency Department. *Mikrobiyol Bul*. 2020 Oct. 54(4). 629-637. doi: 10.5578/mb.70086.
9. Wong J., Aziz A. B., Chaw L., Mahamud A., Griffith M. M., Lo Y., Naing L. High proportion of asymptomatic and presymptomatic COVID-19 infections in travelers and returning residents to Brunei. *J Travel Med*. 2020 Aug 20. 27(5). taaa066. doi: 10.1093/jtm/taaa066.
10. Jeong T. H., Pak Ch., Ock M., Lee S. H., Son J. S., Jeon Y. J. Real Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Might Be Rare: Importance of Careful Interviews and Follow-up. *J Korean Med Sci*. 2020 Sep 21. 35(37). e333. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
11. Meyers K. J., Jones M. E., Goetz I. A., Botros F. T., Knorr J., Manner D. H., Woodward B. A cross-sectional community-based observational study of asymptomatic SARS-CoV-2 prevalence in the greater Indianapolis area. *J Med Virol*. 2020 Nov. 92(11). 2874-2879. doi: 10.1002/jmv.26182.
12. Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 96. 288-290. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
13. Li W., Su Y-Y., Zhi S-S., Huang J., Zhuang C-L., Bai W-Z., Wan Y., Meng X-R., Zhang L., Zhou Y-B., Luo Y-Y., Ge S-X., Chen Y-K., Ma Y. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov. 26(11). 1556.e1-1556.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.008.
14. Saurabh S., Kumar R., Gupta M.K., Bhardwaj P., Nag V.L., Garg M.K., Misra S. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM*. 2020 Aug 1. 113(8). 556-560. doi: 10.1093/qjmed/hcaa212.
15. Wang Y., Liu Y., Liu L., Wang X., Luo N., Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen China. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1770-1774. doi: 10.1093/infdis/jiaa119.
16. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul. 26(7). 957-959. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.024.
17. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M. J., Hossmann S. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 22. 17(9). e1003346.
18. Oran D. P., Topol E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 1. 173(5). 362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
19. Cohen A. N., Kessel B. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 284-285. doi: 10.7326/L20-1284.
20. Cevik M., Bogoch I. I., Carson G., D'Ortenzio E., Kuppalli K. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 283-284. doi: 10.7326/L20-1283.
21. Halperin D. T. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 283. doi: 10.7326/L20-1282.
22. Han D., Li J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 284. doi: 10.7326/L20-1281.
23. Zhao D., Wang M., Wang M., Zhao Y., Zheng Zh., Li X., Zhang Y., Wang T., Zeng Sh., Hu W., Yu W., Hu K. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a

- large teaching hospital in Wuhan, China *Int J Infect Dis.* 2020 Oct. 99. 219-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
24. Rivett L., Sridhar S., Sparkes D., Routledge M., Jones N. K., Forrest S., Young J., Pereira-Dias J., Hamilton W. L., Ferris M. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *eLife.* 2020 May 11. 9. e58728. doi: 10.7554/eLife.58728
 25. Lombardi A., Consonni D., Carugno M., Bozzi G., Mangioni D., Muscatello A., Castelli V., Palomba E., Cantù A.P., Ceriotti F., Tiso B., Pesatori A.C., Riboldi L., Bandera A., Lunghi G., Gori A. Characteristics of 1573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab testing for SARS-CoV-2 in Milan, Lombardy, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct. 26 (10). 1413. e9-1413.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.013.
 26. Syangtan G., Bista Sh., Dawadi P., Rayamajhee B., Shrestha L.B., Tuladhar R., Joshi D.R. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Jan 20. 8. 587374. doi: 10.3389/fpubh.2020.587374
 27. Nikolai L.A., Meyer C.G., Kremsner P.G., Velavan T.P. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov. 100. 112–116. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
 28. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020. 99 (6). 57–62.
 29. Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., Бабкин А.А. Характеристика новой коронавирусной инфекции у детей. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020. 4. 128-136.
 30. Fung S., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan Ch., Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14. 9(1). 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
 31. Gao Zh., Xu Y., Sun Ch., Wang X., Guo Y., Qiu Ch., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb. 54(1). 12–16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
 32. Chau N.V., Lam V.Th., Dung N.Th., Yen L.M., Quang Minh N., Hung L.M., Ngoc N.M., Dung N.T., Huy Man D.N., Nguyet L.A., Hoang Nhat L.Th. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 15. 71(10). 2679–2687.
 33. Al-Tawfiq J.A. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis.* 2020 March-April. 34. 101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.
 34. Feng L.Z., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Zh. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19. 382(12). 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
 35. Lai C-C., Liu Y-H., Wang Ch-Y., Wang Ya-H., Hsueh Sh-Ch., Yen M-Y., Ko W-Ch., Hsueh P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun. 53(3). 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
 36. He D., Zhao Sh., Lin Q., Zhuang Z., Cao P., Wang M.H., Yang L. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis.* 2020 May. 94. 145-147. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.034.
 37. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D-Y., Chen L., Wang Y. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14. 323 (14). 1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565.
 38. Huang Y., Chen S., Yang Z., Guan W., Liu D., Lin Z., Zhang Y., Xu Z., Liu X., Li Y. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1. 201(11). 1435–1438. doi: 10.1164/rccm.202003-0572 LE

39. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12. 323(18). 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

References:

1. Xingxia Y. COVID 19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jul 14(4). 474–475. doi: 10.1111/irv.12743
2. Wong J., S. Jamaludin A., Alikhan M. F., Chaw L.. Asymptomatic transmission of SARS CoV 2 and implications for mass gatherings. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Sep. 14(5). 596–598.
3. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020. 26. 957-9. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.
4. Carpenter Ch. R. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med*. 2020 Aug. 27(8). 653-670. doi: 10.1111/acem.14048.
5. Baggett T. P., Keyes H. , Sporn N., Gaeta J. M. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA*. 2020 Jun 2. 323(21). 2191-2192. doi: 10.1001/jama.2020.6887.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh. , Tong Sh. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Hu Zh., Song C., Xu Ch., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., J. Wang, Hu Zh., Yi Y., Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci*. 2020 May. 63(5). 706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
8. Şık N., Özlü C., Asrak H. K., Erbaş İ. C., Güzin A. Ç., Ataku G. I, Atay Ö., Appak Ö., Saymer A. A., Uzun N., Asilsoy S., Belet N., Yılmaz D., Duman M. Evaluation of SARS-CoV-2 PCR Positive Cases in the Pediatric Emergency Department. *Mikrobiyol Bul*. 2020 Oct. 54(4). 629-637. doi: 10.5578/mb.70086.
9. Wong J., Aziz A. B., Chaw L., Mahamud A., Griffith M. M., Lo Y., Naing L. High proportion of asymptomatic and presymptomatic COVID-19 infections in travelers and returning residents to Brunei. *J Travel Med*. 2020 Aug 20. 27(5). taaa066. doi: 10.1093/jtm/taaa066.
10. Jeong T. H., Pak Ch., Ock M., Lee S. H., Son J. S., Jeon Y. J. Real Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Might Be Rare: Importance of Careful Interviews and Follow-up. *J Korean Med Sci*. 2020 Sep 21. 35(37). e333. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
11. Meyers K. J., Jones M. E., Goetz I. A., Botros F. T., Knorr J., Manner D. H., Woodward B. A cross-sectional community-based observational study of asymptomatic SARS-CoV-2 prevalence in the greater Indianapolis area. *J Med Virol*. 2020 Nov. 92(11). 2874-2879. doi: 10.1002/jmv.26182.
12. Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 96. 288-290. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
13. Li W., Su Y-Y., Zhi S-S., Huang J., Zhuang C-L., Bai W-Z., Wan Y., Meng X-R., Zhang L., Zhou Y-B., Luo Y-Y., Ge S-X., Chen Y-K., Ma Y. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov. 26(11). 1556.e1-1556.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.008.
14. Saurabh S., Kumar R., Gupta M.K., Bhardwaj P., Nag V.L., Garg M.K., Misra S. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM*. 2020 Aug 1. 113(8). 556-560. doi: 10.1093/qjmed/hcaa212.
15. Wang Y., Liu Y., Liu L., Wang X., Luo N., Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen China. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1770-1774. 10.1093/infdis/jiaa119.
16. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul. 26(7). 957-959. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.

17. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M. J., Hossmann S. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 22. 17(9). e1003346.
18. Oran D. P., Topol E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1. 173(5). 362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
19. Cohen A. N., Kessel B. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 284-285. doi: 10.7326/L20-1284.
20. Cevik M., Bogoch I. I., Carson G., D'Ortenzio E., Kuppalli K. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 283-284. doi: 10.7326/L20-1283.
21. Halperin D. T. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 283. doi: 10.7326/L20-1282.
22. Han D., Li J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 284. doi: 10.7326/L20-1281.
23. Zhao D., Wang M., Wang M., Zhao Y., Zheng Zh., Li X., Zhang Y., Wang T., Zeng Sh., Hu W., Yu W., Hu K. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a large teaching hospital in Wuhan, China *Int J Infect Dis.* 2020 Oct. 99. 219-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
24. Rivett L., Sridhar S., Sparkes D., Routledge M., Jones N. K., Forrest S., Young J., Pereira-Dias J., Hamilton W. L., Ferris M. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *eLife.* 2020 May 11. 9. e58728. doi: 10.7554/eLife.58728
25. Lombardi A., Consonni D., Carugno M., Bozzi G., Mangioni D., Muscatello A., Castelli V., Palomba E., Cantù A.P., Ceriotti F., Tiso B., Pesatori A.C., Riboldi L., Bandera A., Lunghi G., Gori A. Characteristics of 1573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab testing for SARS-CoV-2 in Milan, Lombardy, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct. 26 (10). 1413. e9-1413.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.013.
26. Syangtan G., Bista Sh., Dawadi P., Rayamajhee B., Shrestha L.B., Tuladhar R., Joshi D.R. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Jan 20. 8. 587374. doi: 10.3389/fpubh.2020.587374
27. Nikolai L.A., Meyer C.G., Kremsner P.G., Velavan T.P. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov. 100. 112–116. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
28. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection Covid-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo.* 2020. 99 (6). 57-62. in Russian.
29. Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., Babkin A.A. Characteristics of a new coronavirus infection in children. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2020. 4. 128-136. in Russian.
30. Fung S., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan Ch., Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14. 9(1). 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
31. Gao Zh., Xu Y., Sun Ch., Wang X., Guo Y., Qiu Ch., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb. 54(1). 12–16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
32. Chau N.V., Lam V.Th., Dung N.Th., Yen L.M., Quang Minh N., Hung L.M., Ngoc N.M., Dung N.T., Huy Man D.N., Nguyet L.A., Hoang Nhat L.Th. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 15. 71(10). 2679–2687.
33. Al-Tawfiq J.A. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis.* 2020 March-April. 34. 101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.

34. Feng L.Z., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Zh. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19. 382(12). 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
35. Lai C-C., Liu Y-H., Wang Ch-Y., Wang Ya-H., Hsueh Sh-Ch., Yen M-Y., Ko W-Ch., Hsueh P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun. 53(3). 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
36. He D., Zhao Sh., Lin Q., Zhuang Z., Cao P., Wang M.H., Yang L. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis*. 2020 May. 94. 145-147. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.034.
37. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D-Y., Chen L., Wang Y. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 14. 323 (14). 1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565.
38. Huang Y., Chen S., Yang Z., Guan W., Liu D., Lin Z., Zhang Y., Xu Z., Liu X., Li Y. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1. 201(11). 1435–1438. doi: 10.1164/rccm.202003-0572 LE
39. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12. 323(18). 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_105

УДК: 576.32/36

Покоева З.А., Витковский Ю.А.

**ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ.
АЛЬФА-СУБЪЕДИНИЦА**

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

Резюме. Выполнен обзор литературы по натриевым каналам, рассмотрено строение и физиологические функции альфа-субъединицы потенциал-управляемых натриевых ионных каналов биологических мембран, а также классификацию потенциал-управляемых каналов для ионов натрия.

Ключевые слова: потенциал-управляемые натриевые каналы, натриевый ток, классификация потенциал-управляемых натриевых каналов, альфа-субъединица, общая физиология натриевых каналов.

Pokoeva Z.A., Vitkovsky Yu.A.

VOLTAGE-GATED SODIUM ION CHANNELS. ALPHA SUB-UNIT.

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

Summary. The paper is literature review of ionic sodium channels. The structure of sodium channels and physiological functions of the alpha-subunit are considered, as well as the classification of voltage-gated channels for sodium ions.

Key words: voltage-gated sodium channels, sodium current, classification of voltage-gate sodium channels, alpha-subunit, general physiology of sodium channels.

Ионные каналы – интегральные мембранные белки, которые обеспечивают перемещение ионов через липидный бислой клеточной мембраны и образуют в ней заполненную водой диффузионную пору [17].

Ионные каналы присутствуют во всех живых клетках, и их нормальное функционирование жизненно необходимо. Ионные каналы активно задействованы в движении ионов внутрь клетки и обратно и поэтому имеют решающее значение для генерации возбуждения и его проведения в нервах, сердце или скелетных мышцах и играют центральную роль в поддержании гомеостаза.

Потенциал-управляемые натриевые каналы (Nav) представляют собой интегральные мембранные белки, ответственные за селективный перенос ионов натрия (Na⁺) через клеточную мембрану. Данные каналы иницируют и распространяют потенциалы действия, что является их важнейшей физиологической функцией, в ответ на деполяризацию мембраны в нервных, мышечных и других электрически возбудимых клетках [1-3].

В результате Nav-каналы имеют первостепенное значение для нервной проводимости, сокращения сердечной мышцы и скелетных мышц, секреции, нейротрансмиссии и многих других процессов в человеческом организме.

Классификация Nav. Семейство Nav-каналов принадлежит к суперсемейству потенциал-управляемых катионных каналов с меньшим количеством внутрисемейных вариаций по сравнению с двумя другими семействами потенциал-зависимых калиевых каналы (Kv) и потенциал-управляемых кальциевых каналов (Cav) [10,26].

Современная классификация Nav-каналов, которую можно представить в виде филогенетического древа (рисунок 1) [9].

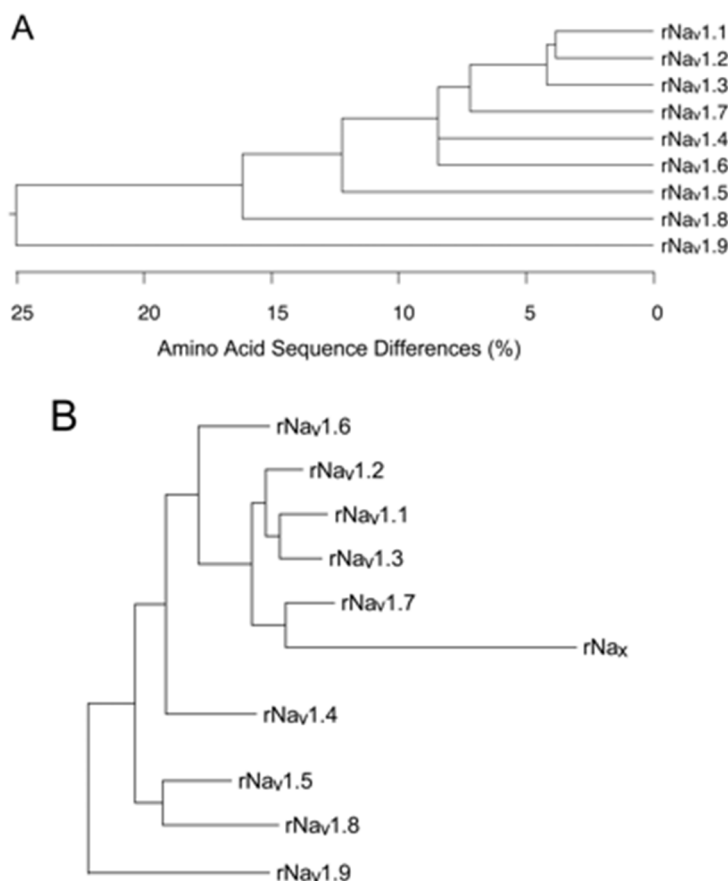


Рис. 1. Филогенетическая классификация Na_v . На данном рисунке представлена классификация Na_v , выведенная на основании сходства аминокислотных последовательностей их α -субъединиц.

В указанной классификации (рисунок 1) выделяют два подсемейства Na_v : Na_v1 и Na_x (Na_x - также обозначаются как Na_v2 или Na_G). При этом подсемейство Na_x не обладает ионной проницаемостью, так как считается, что, несмотря на отнесенность Na_x к семейству Na_v , представители данного подсемейства не обладают чувствительностью к изменению мембранного потенциала. Вместо этого, предполагается, что Na_x функционируют как датчики концентрации внеклеточного иона Na^+ , следовательно, они открываются в ответ на повышение внеклеточной концентрации ионов натрия от ~150 мМ и выше (при норме 135–145 мМ у млекопитающих) [5]. Таким образом, считается, что в организме млекопитающих Na_x -каналы играют основную роль в ионном гомеостазе.

В настоящее время в подсемействе Na_v1 (рисунок 1) выделяют 9 типов (изоформ) каналов, (от $Na_v1.1$ до $Na_v1.9$), последовательности которых схожи и содержат более 50% идентичных аминокислотных остатков (а.о.) [6]. Экспрессия различных изоформ регулируется в процессе онтогенеза и является клеточно- и тканеспецифичной [5].

По данным S.M. Goldin, потенциал-управляемые Na^+ -каналы состоят из α -субъединицы и одной или двух вспомогательных β -субъединиц. Специфичность строения субъединиц, потенциал-управляемых Na^+ -каналов, генетически обусловлена. Альфа-субъединицы Na_v -канала кодируются 10 генами [7, 8, 9]. На основании этого разработана следующая классификация (таблица 1).

Таблица 1.

Классификация потенциал-управляемых Na^+ -каналов (альфа-субъединица)

Название канала	Кодирующий ген	Локус хромосомы человека	Локализация
Гены α-субъединицы Na_v			
$Na_v1.1$	SCN1A	2q24	ЦНС
$Na_v1.2$	SCN2A	2q23–24	ЦНС

Nav1.3	SCN3A	2q24	ЦНС
Nav1.4	SCN4A	17q23–25	Скелетные мышцы
Nav1.5	SCN5A	3p21	Сердечная мышца
Nav1.6	SCN8A	12q13	ЦНС
Nav1.7	SCN9A	2q24	ПНС
Nav1.8	SCN10A	3p21–24	ПНС
Nav1.9	SCN11A	3p21–24	ПНС
Гены α-субъединицы Nav			
Nav α	SCN7A	2p21-23	ЦНС, сердце, гладкая мускулатура

Общая физиология натриевых каналов. Токи Na^+ были впервые открыты в 1949 г. A.L. Hodgkin и A.F. Huxley (лауреаты Нобелевской премии 1963 г.) в их исследованиях потенциала действия в гигантском аксоне кальмара [11]. Авторы данного исследования впервые продемонстрировали, что мембранный потенциал покоя в основном зависит от проницаемости для ионов калия, тогда как потенциал действия напрямую зависит от проницаемости для ионов натрия. Эта работа имела фундаментальное значение для дальнейшего изучения физиологической функции ионных каналов.

Потенциал-зависимые натриевые каналы представляют собой тетрамерный комплекс, состоящий из одной главной порообразующей α -субъединицы (~ 260 кДа), и одной или до двух вспомогательных β -субъединиц меньшего размера (30–40 кДа) (рисунок 2) [1,7,14].

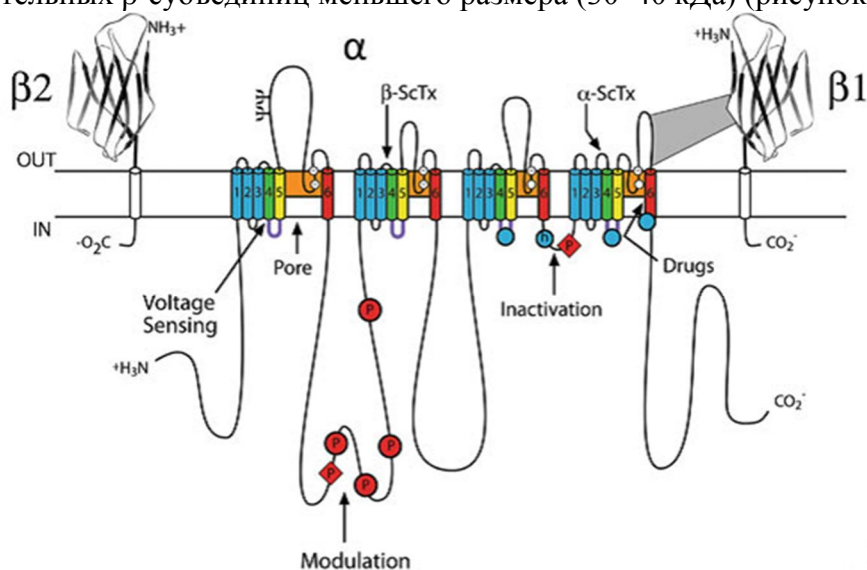


Рис. 2. Структура потенциал-зависимого натриевого канала [9].

Основную функциональную нагрузку несет α -субъединица, а β -субъединицы являются дополнительными и выполняют регуляторную функцию в работе канала, оказывая влияние на кинетику его работы и модулируя его потенциал-чувствительность [5]. Более подробно рассмотрим структурную организацию и функциональные особенности альфа-субъединицы натриевого канала. В Na^+ -канале α -субъединица содержит 24 трансмембранных (ТМ) области, которые насчитывают около 2000 аминокислот (~220-260 кДа), и состоит из четырех гомологичных доменов (DI – IV), каждый из которых содержит шесть α -спиральных трансмембранных сегментов (S1 – S6), которые связаны друг с другом петлями с внутриклеточными N- и C-концами [3, 4, 6], как показано на рисунке 2 [16]. Каждый домен α -субъединицы натриевого канала включает в себя несколько важнейших структур, необходимых для её правильного функционирования: порообразующий модуль

(PM, *pore module*), селективный фильтр, потенциал-чувствительный модуль (VSM, *voltage-sensing module*), инактивационные ворота (IFM) [1,15].

Порообразующий модуль. Сегменты S5 и S6, вместе с соединяющей их Р-петлём непосредственно составляют порообразующий модуль [1, 18]. Р-петля ограничивает узкий вход в пору снаружи, а сегменты S5 и S6 ограничивают внутренний, более широкий, выход из поры [19].

К.А. Kruth в своем исследовании представил модель порообразующего домена, пояснив, что он формируется в центре белка, и показал вид сбоку и сверху на пору α -субъединицы потенциал-управляемого натриевого канала, что можно видеть на рисунке 3 (a, b) [16].

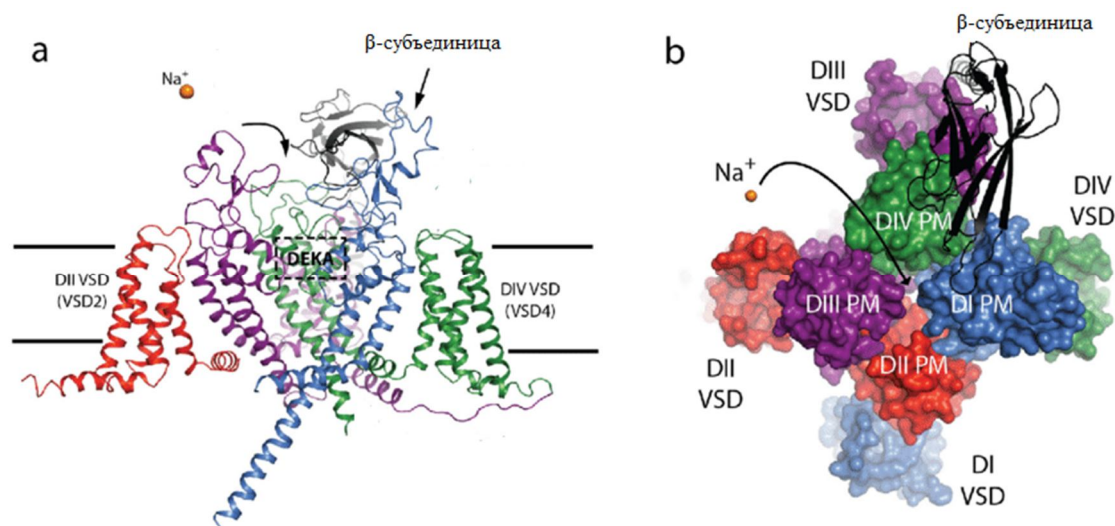


Рис. 3. Модель α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала.

а) Вид сбоку на порообразующий домен α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала. Каждый из четырех доменов обозначен разным цветом. Ион натрия обозначен оранжевым цветом и показан за пределами поры канала. Область DEKA представляет собой фильтр селективности, состоящий из боковых цепей Asp, Glu, Lys и Ala.

б) Вид сверху на (а), изображающий четыре симметрично расположенных домена и центральный путь проникновения для порового модуля (PM).

Селективный фильтр. Na^+ -каналы управляют возбудимостью, контролируя избирательный приток ионов Na^+ . Такая избирательность определяется селективным фильтром – самым узким местом канальной поры. Селективный фильтр образован реентерантными (возвратными) Р-петлями (*P-loops*) между трансмембранными сегментами S5 и S6 каждого домена и отвечает за избирательное пропускание ионов Na^+ [3]. Р-петли являются важными элементами в α -субъединице Na^+ , которые, проходя половину клеточной мембраны, затем поворачивают обратно в ту сторону, с которой они начинались [20, 21], как показано на рисунке 4 [22].

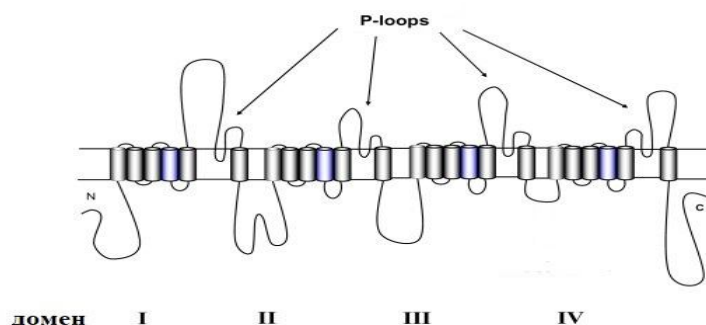


Рис. 4. Схема трансмембранной области α -субъединицы потенциал-зависимого Na^+ -канала. α -Спиральные сегменты представлены цилиндрами, а жирными линиями обозначены полипептидные цепи. Сегменты S4 (синие) — это сенсоры напряжения.

P-петли Na^+ -каналов содержат нисходящие через мембрану (P1) и восходящие к мембране (P2) спирали с аминокислотными остатками между P1 и P2, которые и составляют фильтр селективности [23].

Таким образом, селективный фильтр состоит из двух поровых колец – внутреннего и внешнего, образованных пространственно сближенными а.о. разных псевдосубъединиц, как показано на рисунке 5. Внешнее кольцо селективного фильтра образовано отрицательно заряженными а.о. глутамата, которые притягивают положительный ион Na^+ и не пропускают отрицательно заряженные ионы, (EEDD-мотив) [5, 24]. Основную функциональную нагрузку обеспечивает внутреннее кольцо селективного фильтра, локализованное в непосредственной близости от внешнего, и имеющее четыре различных а.о.: аспартат в домене I, глутамат в домене II, лизин в домене III и аланин в домене IV (ДЕКА-мотив) [3]. Замены этих а.о. нарушают селективность ионов натрия [3]. Среди остатков ДЕКА наибольшее значение имеет лизин, поскольку его мутации в аланин, или даже аргинин, полностью изменяют селективность для ионов Na^+ в Nav-каналах млекопитающих [24].

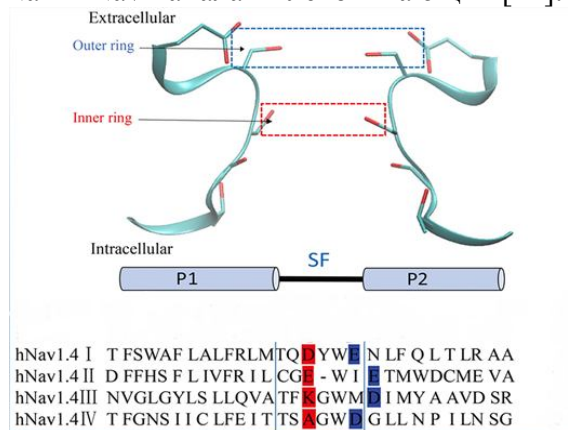


Рис. 5. Структурное представление двух поровых колец селективного фильтра Nav.

Два кольца: внутреннее кольцо (или кольцо ДЕКА) - заштриховано красным и внешнее кольцо (или кольцо EEDD) - заштриховано синим. Положения этих двух колец обозначены пунктирными рамками, окрашенными в красный и синий цвета соответственно, в структурном представлении (верхняя панель).

Каждый а.о. ДЕКА-мотива принадлежит P-петле одного из повторов I–IV. В отсутствие катиона между карбоксилатом глутаминовой кислоты и аминокислотной группой лизина образуется ионная связь, и лишь сильные щелочные металлы (Na^+ , Li^+) могут конкурировать с аминокислотной группой, смещая лизин в поперечном направлении к аланину [25]. Однако, молекулярные детали селективности ионов Na^+ в натриевых каналах до сих пор неизвестны.

Итак, при прохождении селективного фильтра частично гидратированный ион натрия взаимодействует с двумя атомами кислорода карбоксильной группы глутаминовой кислоты. Во время этого процесса а.о. ДЕКА-мотива смещаются для образования водородных связей и ван-дер-ваальсовых взаимодействий [26]. Определение структурной основы ионной селективности в каналах Nav является важной целью в исследовании ионных каналов.

Потенциал-чувствительный модуль и инактивационные ворота. Каждый домен содержит потенциал-чувствительный модуль, сформированный четырьмя ТМ-спиралями S1–S4. Однако, функцию «сensors потенциала» выполняют, главным образом, сегменты S4, которые имеют доменно-специфические функции, особенно в процессах активации и быстрой инактивации, предполагается, что это связано с тем, что положительно заряженные а.о. аргинина и лизина в каждом домене находятся с разной плотностью заряда [27, 28]. Как указывает W.A. Catterall в своих исследованиях, каждый из четырех сенсоров напряжения активируется в ответ на деполяризацию мембранного потенциала; сенсоры напряжения первых трех доменов (DI – III) отвечают за активацию канала, а датчики четвертого домена (DIV) определяют быструю инактивацию [3].

Для понимания, как происходит активация Nav -канала (переход из закрытого в открытое состояние), необходимо отметить, что сенсор напряжения и порообразующий модуль связаны α -спиральным линкером S4-S5 [30]. В ответ на деполяризацию клеточной мембраны, сегменты S4 смещаются относительно других структурных элементов канала во внеклеточную сторону, что через линкеры S4-S5 «ощущается» порообразующим модулем и приводит к открытию поры [33]. В свою очередь, для процесса инактивации (перехода из открытого в инактивированное состояние) требуется, так называемая, инактивационная петля (или инактивационные ворота), расположенная между доменами III и IV, которая при высоких значениях потенциала перекрывает ток ионов Na^+ . Считается, что инактивационная петля – это гидрофобный мотив, содержащий аминокислотную последовательность Ile-Phe-Met (IFM) и располагаясь внутриклеточно, соединяет домены III и IV. Эта триада является ключевой для быстрой инактивации; фланкирующие ее остатки глицина играют роль «молекулярных шарниров», увеличивая ее конформационную подвижность и тем самым облегчая процесс ее перемещения в направлении поры канала [31].

Воротный механизм натриевого канала. Детальный анализ функционирования потенциал-активируемых Na -каналов методами фиксации потенциала на гигантских аксонах беспозвоночных и миелинизированных нервных волокнах позвоночных животных, что впервые было описано в научных исследованиях В. Hille в 1992 году, привёл к созданию модели работы Na -канала [2]. Изменение состояния натриевого канала обеспечивается работой воротного механизма, который характеризуется тремя процессами: **активация** при деполяризации, **инактивация** при длительной деполяризации, и **регенерации** канала при его выходе из инактивированного состояния. Na -каналы закрыты при нормальных значениях мембранного потенциала покоя и открываются на очень короткое время (1 мс и менее) при деполяризации [18].

Voltage-gated Na^+ Channels

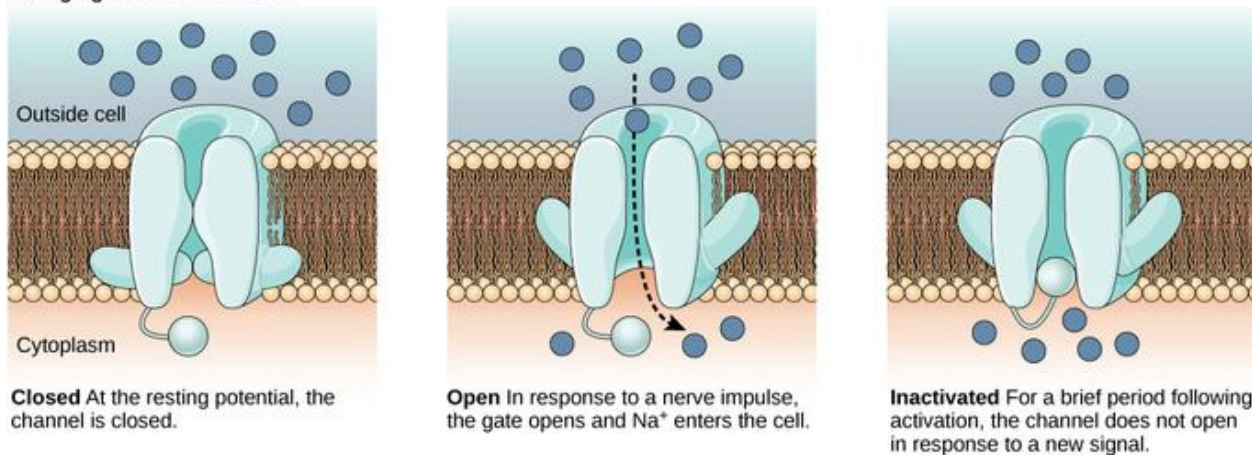


Рис. 6. Основой принцип функционирования воротного механизма натриевого канала.

На данном рисунке схематично представлены три основных состояния канала: слева – активируемое закрытое; посередине – открытое; справа – инактивированное закрытое, когда канал блокирован инактивирующим N-концевым доменом. Согласно схеме, канал проходит через эти состояния слева направо при деполяризации и справа налево при гиперполяризации [17]. Канал, открывшийся при деполяризации, снова закрывается (деактивируется) при реполяризации мембраны. По сути, этапы деактивации зеркально отражают процесс активации. На первом этапе сегмент S4 снова перемещается к внутренней стороне мембраны, перестраивая таким образом порообразующие сегменты; процесс завершается закрытием канала. Охарактеризуем каждый из данных процессов более подробно.

Активация. Модель активации канала была предсказана еще в 1952 году А.Л. Hodgkin и А.Ф. Huxley и экспериментально подтверждена F. Bezanilla и С.М. Armstrong (1975) [32]. Несмотря на значительные успехи в изучении пространственной структуры Nav (структурные исследования с использованием криоэлектронной микроскопии и

рентгеновской кристаллографии позволили получить модели бактериального натриевого канала NaVAb с высоким разрешением как в состоянии покоя, так и в активированном состоянии [1, 33]), точный механизм активации канала не до конца понятен.

В настоящее время считается, что для открытия, т.е. активации Nav необходима затрата энергии, которую обеспечивает классический потенциал-зависимый воротный процесс (gating). Это явление происходит в результате изменения мембранного потенциала, запускающего каскад конформационных изменений молекулы канала. Вначале – передача электрической энергии сенсору потенциала, который соответствует сегменту S4 [17] сразу трех псевдосубъединиц I–III. При этом IVS4 с некоторой задержкой также переходит в активированное состояние. Сегмент S4 служит главным датчиком напряжения благодаря высокой концентрации положительно заряженных аминокислотных остатков. Сегменты S1 – S3 образуют структуру поры через который сегмент S4 переходит из состояния покоя в активированное состояние. В состоянии покоя сегмент S4 располагается ближе к внутренней стороне мембраны [6]. Данный трансмембранный сегмент имеет положительный заряд, благодаря которому может перемещаться в электрическом поле: при деполяризации мембраны сегмент S4 перемещается наружу, в сторону внеклеточного пространства [17]. После деполяризации мембраны сегмент S4 движется во внеклеточном направлении, и это изменение конформации стимулирует открытие ворот канала [6]. Затем, вследствие перемещения S4 окружающие его трансмембранные сегменты, особенно порообразующий модуль S5 и S6, претерпевают ряд конформационных изменений, главным образом повороты и наклоны. В результате пора, расположенная под селективным фильтром, расширяется и происходит открытие канала [17].

Таким образом, Nav-каналы подвергаются быстрой активации, чтобы инициировать фазу роста потенциала действия, за которой следуют быстрые и медленные процессы инактивации.

Инактивация. Каналы Nav-типа после их активации не остаются открытыми, несмотря на продолжение деполяризации мембраны, а вновь закрываются, так что ионный ток прекращается. Такое закрытие канала, при деполяризованной мембране, носит название инактивации. Это явление обусловлено перекрытием поры белковыми цитоплазматическими инактивационными воротами (представленными инактивационной петлей). В Nav-каналах это короткий участок, соединяющий 3 и 4-ый сегменты шестисегментного домена (*interdomain III-IV linker*) [17]. Длинная внеклеточная петля соединяет трансмембранные сегменты S5 и S6 с Р-петлей в каждом домене и связывает четыре гомологичных домена, а короткая внутриклеточная петля, соединяющая гомологичные домены III, IV и выступающая в роли инактивационных ворот (*IFM*), образует складку, внедряющуюся внутрь канальной структуры и блокирующую пору изнутри в течение длительной деполяризации мембраны [3, 4].

Предполагается, что инактивация состоит из двух этапов. Соответственно, выделяют два типа инактивации Nav: быструю и медленную. Быстрая инактивация натриевых токов является важным механизмом снижения притока ионов натрия в клетку во время генерации потенциала действия. Связь между движением заряда затвора и быстрой инактивацией была впервые описана F. Bezanilla и С.М. Armstrong в 1977 году в аксоне гигантского кальмара [32]. Быстрая инактивация Nav-каналов прекращает проводимость ионов Na^+ в течение нескольких миллисекунд после открытия канала, что необходимо для генерации потенциала действия в электрически возбудимых клетках и для контроля ионного потока натрия. Указанный процесс задействует такие структуры, как пору канала и инактивационные ворота, которые образованы тремя ключевыми гидрофобными остатками, IFM (Ile-Phe-Met) и смежным треонином (T) [3].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе медленной инактивации, неясны, хотя их изучением занимаются уже более 50-ти лет, структурная основа медленной инактивации в Nav-каналах остается загадочной. Медленная инактивация — это отдельный процесс с отличным механизмом и структурной основой от быстрой инактивации.

Известно, что в процесс медленной инактивации вовлечены многие участки канала. В кинетике процесса медленной инактивации участвуют следующие структуры: порообразующий модуль, обращенный к внутриклеточной и внеклеточной сторонам; сенсор напряжения канала и внутриклеточные петли [7]. Современные исследования [37] показывают, что процесс медленной инактивации обусловлен изменениями конформации каналаобразующего белка, прежде всего в области селективного фильтра. Подобный альтернативный механизм инактивации, который можно наблюдать в Nav-каналах, с функциональной точки зрения важен в двух аспектах. Во-первых, это предпосылка для блокирования Nav-каналов местными анестетиками (например, лидокаином), а во-вторых, это возможность продления инактивированного состояния Nav-каналов на период до нескольких секунд [7]. Важным является то, что направленная мутация ключевого мотива IFM (изолейцин-фенилаланин-метионин) инактивационных ворот, полностью выводит из строя быструю инактивацию, но оставляет нетронутой медленную инактивацию. Этот ключ указывает на то, что механизмы, лежащие в основе процессов медленной инактивации, отличаются от быстрой инактивации и локализованы в других областях структуры Nav-канала [37].

Важным, для медленной инактивации, оказался и потенциал-зависимый модуль: нейтрализация зарядов во всех четырех доменах показала, что каждый из них содержит как минимум один а.о., мутация которого приводит к значительному сдвигу зависимости медленной инактивации от напряжения. Кроме того, было показано, что все домены оказываются в активированном состоянии в процессе медленной инактивации, хотя время перехода в это состояние существенно различается. Наконец, в настоящее время считается, что β -субъединицы не играют принципиальной роли в процессе медленной инактивации [37].

Итак, в настоящее время не известен конкретный структурный элемент Nav, который отвечает за медленную инактивацию, напротив, в этот процесс вовлечены многие участки канала, такие как пора, потенциал-чувствительный модуль, внеклеточные и внутриклеточные петли, что, по-видимому, связано со сложной кинетикой медленной инактивации [5]. Процесс медленной инактивации, который уменьшает количество каналов, доступных для открытия, регулирует возбудимость [7]. Медленная инактивация имеет клиническое значение, поскольку местные анестетики, антиаритмические и противоэпилептические препараты обладают наибольшим сродством к медленно инактивированным Nav-каналам. Незначительные дефекты медленной инактивации могут вызывать заболевания, включая мутации, связанные с периодическим параличом и синдромами Бругада [38]. Рассматривая, как все эти разные структуры канала взаимодействуют, чтобы вызывать медленную инактивацию, можно сказать, что это сложная задача, и предстоит еще много сделать, чтобы лучше понять движения белков, которые лежат в основе процесса медленной инактивации Nav-каналов.

Основываясь на этом фундаменте исследования структурных функций с использованием молекулярных, генетических, биохимических, структурных и электрофизиологических методов, появилось более четкое понимание молекулярных основ функции ионных каналов.

Список литературы:

1. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell*. 2019 Aug. 8. 178(4). 993-1003.e12.
2. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys J*. 1978 May; 22(2). 283–94. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)854897
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Камкин А. Г., Киселева И. С. Атлас по физиологии. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013. Россия.

5. Беркут А.А. Молекулярные основы взаимодействия компонентов яда паукообразных с потенциал-чувствительными натриевыми каналами [автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук]. М.: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». 2019.
6. Chahine M. editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-319-90284-5.
7. Ruben C.P., editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
8. Goldin A.L. Resurgence of sodium channel research. Annual Review of Physiology. 2001 Mar. 63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.871.
9. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. Pharmacological Reviews. 2005 Des. 73. DOI: 10.1124/pr.57.4.4.
10. Shad K.F. Ion channels in health and sickness. In: Li T., Chen J. editors. Voltage-Gated Sodium Channels in Drug Discovery. London. Intech Open Limited. 2018. p. 14-44.
11. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952 Aug 28. 117(4). DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764
12. Ren D., Navarro B., Xu H., Yue L., Shi Q., Clapham D.E. A Prokaryotic Voltage-Gated Sodium Channel. Science. 2001 Dec 14. 294. DOI: 10.1126/science.1065635.
13. French R.J., Noskov S.Yu. Current Topics in Membranes. In: Boiteux C., Allen T.W., editors. Understanding Sodium Channel Function and Modulation Using Atomistic Simulations of Bacterial Channel Structures. Elsevier Inc. 2016. p. 145-182. DOI: 10.1016/bs.ctm.2016.07.002.
14. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019 Jan 23. 99. DOI: 10.1152/physrev.00052.2017.
15. Catterall W.A., Wisedchaisri, G., Zheng, N. The chemical basis for electrical signaling. Nat. Chem. Biol. 2017. 13. DOI: 10.1038/nchembio.2353.
16. Kruth K.A., Grisolan T.M., Ahern C.A. Williams A.J. SCN2A channelopathies in the autism spectrum of neuropsychiatric disorders: a role for pluripotent stem cells? Molecular Autism. 2020 Apr 07. 23. DOI: 10.1186/s13229-020-00330-9.
17. Физиология человека с основами патофизиологии: в 2 т. Т.1. / под ред. Шмидта Р.Ф., Ланга Ф., Хекманна М.; пер. с нем. под ред. Каменской М.А. и др. – М. : Лаборатория знаний, 2019. – 494 с.
18. Коркош В.С. Молекулярное моделирование потенциал-управляемых натриевых каналов эукариот и их взаимодействия с лигандами. [диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук]. Спб.: ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук (ИЭФБ РАН). 2015.
19. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N. Structure of the Nav1.4- β 1 Complex from Electric Eel. Cell. 2017 Jul 27. 170. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
20. Yan C., Luo J. An analysis of reentrant loops. Protein J. 2010 Jul 29. 5. DOI: 10.1007/s10930-010-9259-z.
21. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Conservation and variability of the pore-lining helices in P-loop channels. Channels. 2017 Dec 01. 11. DOI: 10.1080/19336950.2017.1395536.
22. Cervenka R., Zarrabi T., Lukacs P., Todt H. The Outer Vestibule of the Na⁺ Channel-Toxin Receptor and Modulator of Permeation as Well as Gating. Mar. Drugs. 2010 Feb 3. 8. DOI: 10.3390 / md8041373.
23. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Predicting Structural Details of the Sodium Channel Pore Basing on Animal Toxin Studies. Front. Pharmacol. 2018 Aug 07. DOI: 10.3389/fphar.2018.00880.
24. Li Y., Liu H., Xia M., Gong H. Lysine and the Na⁺/K⁺ Selectivity in Mammalian Voltage-Gated Sodium Channels. PLOS ONE. 2016 Sep. 1 DOI: 10.1371/journal.pone.0162413.

25. Lipkind G.M., Fozzard H.A. Voltage-gated Na channel selectivity: the role of the conserved domain III lysine residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523-9. DOI: 10.1085/jgp.200809991
26. Пушкарёв Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть I. 2015. 4. 175-82.
27. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshiaki C., Zheng N., Catterall W.A. Voltage-gated Na Channel Selectivity: The Role of the Conserved Domain III Lysine Residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523–9. DOI: 10.1085/jgp.200809991.
28. Nakajima T., Kaneko Y., Dharmawan T., Kurabayashi M. Role of the voltage sensor module in Nav domain IV on fast inactivation in sodium channelopathies: The implication of closed-state inactivation. 2019 Aug 05. 13 (1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1649521.
29. Groome J.R., Fujimoto E., George Jr A.L., Ruben P.C. Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. *J Physiol.* 1999 May 1. 516(Pt 3). P. 687–98. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0687u.x.
30. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshioka C., Zheng N., Catterall W.A. Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell.* 2020 Dec 19. 180(1). P. 122-134.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.041.
31. Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W.A. Movement of the Na⁺ channel inactivation gate during inactivation. *J Biol Chem.* 1996 Nov 29. 271(48). p. 30971-9. DOI: 10.1074/jbc.271.48.30971.
32. Armstrong C.M., Bezanilla F. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol.* 1977 Nov. 70(5). p. 567-90. DOI: 10.1085/jgp.70.5.567.
33. Wood J.N., Iseppon F. Sodium channels. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 13. 2. DOI: 10.1177/2398212818810684.
34. Catterall W. A., Goldin A. L., Waxman S. G. Voltage-gated sodium channels (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE [Internet]. 2019 Sep 16 [cited 2020 Mar 24]. 4. [about 2 p.]. Available from: <http://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/3234>.
35. Cha A., Ruben P.C., George Jr A.L., Fujimoto E., Bezanilla F. Voltage Sensors in Domains III and IV, but Not I and II, Are Immobilized by Na⁺ Channel Fast Inactivation. 1999 Jan. 22(1). p. 73-87. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80680-7.
36. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J., Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with beta1. *Science.* 2018 Oct 19. 362(6412). eaau2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
37. Beard J.M., Shockett P.E., O'Reilly J.P. Substituted cysteine scanning in D1-S6 of the sodium channel hNav1.4 alters kinetics and structural interactions of slow inactivation. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2019 Nov 15. 1862(2). p. 183129. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183129.
38. Payandeh J. Progress in understanding slow inactivation speeds up. *J Gen Physiol.* 2018 Aug 16. 150(9). p. 1235-8. DOI: 10.1085/jgp.201812149.

References:

1. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell.* 2019 Aug. 8. 178(4). 993-1003.e12.
2. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys J.* 1978 May; 22(2). 283–94. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)854897
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics.* Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Kamkin A. G., Kiseleva I. S. Atlas po fiziologii. M. GEOTAR-Media. 2013. in Russian.

5. Berkut A.A. Molecular basis of interaction of components of arachnid venom with potential-sensitive sodium channels [dissertation]. Moscow. Lomonosov Moscow State University. 2019.
6. Chahine M. editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-319-90284-5.
7. Ruben C.P., editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
8. Goldin A.L. Resurgence of sodium channel research. Annual Review of Physiology. 2001 Mar. 63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.871.
9. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. Pharmacological Reviews. 2005 Des. 73. DOI: 10.1124/pr.57.4.4.
10. Shad K.F. Ion channels in health and sickness. In: Li T., Chen J. editors. Voltage-Gated Sodium Channels in Drug Discovery. London. Intech Open Limited. 2018. p. 14-44.
11. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952 Aug 28. 117(4). DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764
12. Ren D., Navarro B., Xu H., Yue L., Shi Q., Clapham D.E. A Prokaryotic Voltage-Gated Sodium Channel. Science. 2001 Dec 14. 294. DOI: 10.1126/science.1065635.
13. French R.J., Noskov S.Yu. Current Topics in Membranes. In: Boiteux C., Allen T.W., editors. Understanding Sodium Channel Function and Modulation Using Atomistic Simulations of Bacterial Channel Structures. Elsevier Inc. 2016. p. 145-182. DOI: 10.1016/bs.ctm.2016.07.002.
14. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019 Jan 23. 99. DOI: 10.1152/physrev.00052.2017.
15. Catterall W.A., Wisedchaisri, G., Zheng, N. The chemical basis for electrical signaling. Nat. Chem. Biol. 2017. 13. DOI: 10.1038/nchembio.2353.
16. Kruth K.A., Grisolan T.M., Ahern C.A. Williams A.J. SCN2A channelopathies in the autism spectrum of neuropsychiatric disorders: a role for pluripotent stem cells? Molecular Autism. 2020 Apr 07. 23. DOI: 10.1186/s13229-020-00330-9.
17. Human physiology and pathophysiology: in 2 volumes. Vol. 1. / ed. Schmidt R.F., Langa F., Heckmann M. – M.: Laboratory of Knowledge, 2019. – 494 p.
18. Korkosh V.S. Molecular modeling of voltage-gated sodium channels in eukaryotes and their interaction with ligands. [dissertation]. St. Petersburg. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences. 2015. in Russian.
19. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N. Structure of the Nav1.4- β 1 Complex from Electric Eel. Cell. 2017 Jul 27. 170. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
20. Yan C., Luo J. An analysis of reentrant loops. Protein J. 2010 Jul 29. 5. DOI: 10.1007/s10930-010-9259-z.
21. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Conservation and variability of the pore-lining helices in P-loop channels. Channels. 2017 Dec 01. 11. DOI: 10.1080/19336950.2017.1395536.
22. Cervenka R., Zarrabi T., Lukacs P., Todt H. The Outer Vestibule of the Na⁺ Channel-Toxin Receptor and Modulator of Permeation as Well as Gating. Mar. Drugs. 2010 Feb 3. 8. DOI: 10.3390 / md8041373.
23. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Predicting Structural Details of the Sodium Channel Pore Basing on Animal Toxin Studies. Front. Pharmacol. 2018 Aug 07. DOI: 10.3389/fphar.2018.00880.
24. Li Y., Liu H., Xia M., Gong H. Lysine and the Na⁺/K⁺ Selectivity in Mammalian Voltage-Gated Sodium Channels. PLOS ONE. 2016 Sep. 1 DOI: 10.1371/journal.pone.0162413.
25. Lipkind G.M., Fozzard H.A. Voltage-gated Na channel selectivity: the role of the conserved domain III lysine residue. J Gen Physiol. 2008 Jun. 131(6): p. 523-9. DOI: 10.1085/jgp.200809991
26. Pushkarev B.S., Vitkovskiy YU.A. Calcium ion channels. Part I. 2015. 4. 175-82.

27. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshiaki C., Zheng N., Catterall W.A. Voltage-gated Na Channel Selectivity: The Role of the Conserved Domain III Lysine Residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523–9. DOI: 10.1085/jgp.200809991.
28. Nakajima T., Kaneko Y., Dharmawan T., Kurabayashi M. Role of the voltage sensor module in Nav domain IV on fast inactivation in sodium channelopathies: The implication of closed-state inactivation. 2019 Aug 05. 13 (1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1649521.
29. Groome J.R., Fujimoto E., George Jr A.L., Ruben P.C. Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. *J Physiol.* 1999 May 1. 516(Pt 3). P. 687–98. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0687u.x.
30. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshioka C., Zheng N., Catterall W.A. Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell.* 2020 Dec 19. 180(1). P. 122-134.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.041.
31. Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W.A. Movement of the Na⁺ channel inactivation gate during inactivation. *J Biol Chem.* 1996 Nov 29. 271(48). p. 30971-9. DOI: 10.1074/jbc.271.48.30971.
32. Armstrong C.M., Bezanilla F. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol.* 1977 Nov. 70(5). p. 567-90. DOI: 10.1085/jgp.70.5.567.
33. Wood J.N., Iseppon F. Sodium channels. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 13. 2. DOI: 10.1177/2398212818810684.
34. Catterall W. A., Goldin A. L., Waxman S. G. Voltage-gated sodium channels (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE [Internet]. 2019 Sep 16 [cited 2020 Mar 24]. 4. [about 2 p.]. Available from: <http://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/3234>.
35. Cha A., Ruben P.C., George Jr A.L., Fujimoto E., Bezanilla F. Voltage Sensors in Domains III and IV, but Not I and II, Are Immobilized by Na⁺ Channel Fast Inactivation. 1999 Jan. 22(1). p. 73-87. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80680-7.
36. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J., Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel NaV1.4 in complex with beta1. *Science.* 2018 Oct 19. 362(6412). eaau2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
37. Beard J.M., Shockett P.E., O'Reilly J.P. Substituted cysteine scanning in D1-S6 of the sodium channel hNav1.4 alters kinetics and structural interactions of slow inactivation. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2019 Nov 15. 1862(2). p. 183129. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183129.
38. Payandeh J. Progress in understanding slow inactivation speeds up. *J Gen Physiol.* 2018 Aug 16. 150(9). p. 1235-8. DOI: 10.1085/jgp.201812149.

doi : 10.52485/19986173_2021_2_117
УДК 616.32-006-072.1

¹Скажутина Т.В., ²Цепелев В.Л.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Красногорская городская больница № 2», 143400, г. Красногорск, Ильинское шоссе,
военный городок «Павшино» 2, корпус В;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзоре обобщены данные литературы о предраковых заболеваниях пищевода, к которым относятся: лейкоплакия, ахалазия кардии, рубцовая стриктура пищевода (постожоговая), папилломатоз на фоне ВПЧ, синдром Пламмера-Винсона, тилоз. Представлены материалы о частоте встречаемости каждой патологии, эндоскопических критериях диагностики. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и лечебной тактики при данных заболеваниях.

Ключевые слова: Пищевод, предраковые заболевания, диагностика, эндоскопия.

¹Skazhutina T.V., ²Tsepelev V.L.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS ESOPHAGEAL DISEASES

¹ Krasnogorsk City Hospital №2, Russia; 143400. Krasnogorsk,
Ilyinskoye highway, v/g «Pavshino» 2, housing B;

² Chita State Medical Academy, Russia; 672000, Chita, 39A Gorky street.

Summary. The review summarizes literature data on precancerous diseases of esophagus such as leukoplakia, achalasia cardia, cicatricial stricture of the esophagus (post-burn), papillomatosis caused by HPV, Plummer-Vinson syndrome, tylosis. The materials presented information about frequency of occurrence of each pathology, diagnostic signs and criteria. The article describes issues of differential diagnosis and therapeutic tactics in all pathology cases.

Keywords: Esophagus, precancerous diseases, diagnostics, endoscopy.

Рак пищевода представляет собой одну из самых агрессивных злокачественных патологий, происходящую из эпителиального слоя и занимающую по результатам Всемирной онкологической статистики (Global Cancer Statistics, GCS) от 2012 г. первое место среди всех опухолей желудочно-кишечного тракта и восьмое – в структуре смертности от онкологических нозологий с ежегодным показателем заболеваемости в 16000 [1].

В 2014 г., по данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), уровень заболеваемости и смертности составил 50,1 и 34,3 случая на 100 тысяч населения в год [2]. В Российской Федерации в 2017 году абсолютное число заболевших достигло 8220 случаев и в 2 раза превзошло показатель 2010 года, в 2018 г. абсолютное число составило 7750. При этом отмечено, что мужчины заболевают в 3,5 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет, а среди больных с впервые установленным диагнозом почти 70% имеют последние стадии заболевания (33,6% – III ст., 30,9% – IV ст.) с годичной летальностью в 59% [3, 4].

Среди злокачественных опухолей проксимальных двух третей пищевода наиболее распространенным и достигающим 95% случаев является плоскоклеточный рак пищевода [5]. К числу ключевых особенностей последнего относится трудность обнаружения, в частности, и эндоскопической диагностики на ранней стадии заболевания, обуславливающей целесообразность применения малотравматичных органосохраняющих методик с благоприятным послеоперационным прогнозом на выживаемость [6]. Однако важно отметить, что в большинстве случаев развитие неопластического процесса предполагает

продолжительное «преобразование» пищеводного эпителия, принципиально важным этапом для которого является формирование еще доброкачественного, но предракового состояния.

К числу предраков плоскоклеточного рака пищевода относятся: лейкоплакия, ахалазия кардии, рубцовая стриктура пищевода (постожеговая), папилломатоз на фоне ВПЧ, синдром Пламмера-Винсона, тилоз [7].

Лейкоплакия представляет собой патологическое образование плоскоклеточного эпителия, в основе формирования которого лежит хроническое воспаление в сочетании с нарушением ороговения в виде гиперкератоза и паракератоза [8]. В большинстве случаев лейкоплакия обнаруживается в ротовой полости, в пищеводе наблюдается крайне редко. Как гистологический термин «лейкоплакия» остается спорным, а клинически обозначает белесую бляшку, умеренно возвышающуюся над многослойным плоским неороговевающим эпителием, не снимающуюся при инструментальной пальпации и не являющуюся проявлением другого верифицированного заболевания. Принципиально важное значение в постановке диагноза лейкоплакии имеет обнаружение в биопсийном материале явлений гиперкератоза, паракератоза, акантоза и гипергранулеза. Синонимичное лейкоплакии значение имеют термины эпидермоидная метаплазия и ортокератоидная дисплазия [9].

Как правило, данная патология обнаруживается у пациентов старшей возрастной группы и является строгим облигатным предраком. Макроскопически лейкоплакия имеет 3 основные формы: плоская (в виде равномерного белесого налета), веррукозная (бледные бородавчатые бляшки) и эрозивная. Последняя форма сопровождается клиническими проявлениями в виде боли при приеме пищи. Уточняющим диагностическим методом является осмотр в узком спектре света с увеличением и оценкой капиллярного рисунка в соответствии с классификацией интраэпителиальных папиллярных капиллярных петель (Епопе) [10]. При обнаружении диспластических изменений необходимо выполнение прицельной биопсии. Независимо от наличия или отсутствия интраэпителиальной неоплазии, лейкоплакия пищевода является абсолютным показанием к эндоскопическому лечению, в редких случаях применяется динамическое наблюдение. К числу применяемых методов лечения относятся электрохирургические, резекционные внутрипросветные (резекция слизистой, резекция с диссекцией в подслизистом слое, удаление путем туннелирования послизистого слоя) и фотодинамическая терапия, причем последняя является наиболее предпочтительной [11, 12].

Наличие длительно текущего воспалительного процесса всегда является принципиально важным в пусковом механизме развития предраковых состояний. Поддержание хронического воспаления, как правило, обеспечивается за счет нарушения механизмов физиологического пассажа пищи по пищеводу. К числу патологий, обеспечивающих поддержание прогрессирующего эзофагита, относится ахалазия кардии (АК), представляющая собой идиопатическое нервно-мышечное заболевание с функциональным нарушением проходимости кардиального жома. В основе ахалазии лежит дискоординация трех ключевых процессов: глотка, рефлексорного раскрытия нижнего пищеводного сфинктера и перистальтической активности гладкой мускулатуры пищевода (двигательная и тоническая) [13].

Ахалазия кардии относится к числу редких заболеваний и составляет 3,1-20% всех заболеваний пищевода, ее распространенность достигает 10 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 1 на 100 000 населения. Встречается данная патология на всех континентах с одинаковой частотой у обоих полов в возрастных группах от 25 до 60 лет. Риск развития плоскоклеточного рака при ахалазии кардии составляет 3-8% и возрастает с увеличением продолжительности заболевания. Этиологический фактор до конца не изучен, однако, на сегодняшний день существует три ведущие теории формирования заболевания:

1. Генетическая, предполагающая развитие патологии за счет мутации гена AAAS12q13 у детей и полиморфизма гена IL23R Arg381 Gln у взрослых.
2. Аутоиммунная – у пациентов с ахалазией в 3,6 раз чаще встречается аутоиммунная патология в сравнении с популяцией.

3. Инфекционная теория, рассматривающая *Tyranosoma cruzi* в качестве этиологического фактора развития ахалазии [14].

Клинически АК проявляется дисфагией при употреблении твердой (99%) и жидкой (95%) пищи, регургитацией и за груди́нными болями. Инструментальная диагностика предполагает проведение рентгеноскопии с контрастированием, манометрии, эзофагогастродуоденоскопии. При эндоскопическом осмотре полученная макроскопическая картина описывается в соответствии с классификацией Петровского Б.В., 1962 г.:

I стадия – функциональный непостоянный спазм кардии без макроскопически видимых изменений просвета пищевода, перистальтики, состояния слизистой оболочки, положения кардии и ее открытия;

II стадия – стабильный спазм кардии с умеренным расширением пищевода (до 3-4 см) и усилением перистальтики. В просвете возможно наличие слизи, остатков пищи нет. Слизистая оболочка, как правило, не изменена. Кардия обычно плотно сомкнута, но достаточно легко раскрывается при избыточной инсuffляцией воздуха. При осмотре в инверсии складки в области пищеводно-желудочного перехода плотно обхватывают эндоскоп, слизистая оболочка мягкая, эластичная;

III стадия – характеризуется расширением пищевода до 4-8 см. В просвете обнаруживаются остатки жидкой и твердой пищи, обилие слизи. За счет снижения мышечного тонуса визуализируется вялая или «рваная» перистальтика с четкообразными участками неравномерного расширения просвета на разных уровнях. В дистальном отделе пищевода отмечается начинающаяся S-образная деформация с эксцентричным расположением кардии. Формирование изгиба является следствием удлинения пищевода, что верифицируется увеличением расстояния от резцов до кардии 41-45 см при норме в 38-40 см. Кардиальный жом при этом плотно сомкнут, но еще раскрывается при избыточной инсuffляцией воздуха. Со стороны слизистой отмечаются начальные проявления эзофагита – утолщение и гиперемия в дистальном отделе;

IV стадия – диагностируется при резко выраженном стенозе кардии со значительной дилатацией, удлинением и S-образной деформацией. Пищевод приобретает вид неперистальтирующего мешка с шириной просвета более 8-10 см, в котором содержится большое количество жидкости и остатков пищи. Слизистая оболочка утолщена, рыхлая, нередко эрозирована, отмечается поперечная складчатость, могут визуализироваться рубцовые изменения. Часто просвет органа заканчивается слепо, кардия резко смещается в сторону и за счет фиброза нередко не смыкается плотно. Расстояние от резцов до кардиального жома в ряде случаев достигает 45-70 см.

Детальный осмотр пищевода на III и IV стадиях заболевания существенно отягощается наличием содержимого и выраженной деформацией просвета и требует претенциозного подхода в профилактике перфорации органа. На поздних стадиях процесса важное значение имеет дифференциальная диагностика с кардиоэзофагеальным раком. При обнаружении локальных изменений со стороны слизистой требуется выполнение прицельной биопсии [15].

Кроме того, важное значение имеет подразделение ахалазии кардии на основании выраженности и преобладания дисмоторных нарушений пищевода, ключевыми из которых считаются: гипертензия нижнего пищеводного сфинктера, диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффе́ктивная моторика пищевода. Согласно Чикагской классификации выделяют 3 типа ахалазии. Первый характеризуется отсутствием сократительной способности грудного отдела пищевода. Второй тип – нормальной перистальтической волной с равномерным спастическим сокращением умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводных сфинктеров. При третьем типе наблюдается выраженная гипермоторная дискинезия, характеризующаяся отдельными эпизодами или преждевременными спастическими сокращениями в дистальном отделе пищевода [16].

Лечение ранних стадий ахалазии кардии предполагает применение неоперативных методов, к числу которых относится эндоскопическое интрамуральное введение ботулотоксина и баллонная дилатация, причем последняя эффективно исключительно при II типе ахалазии по Чикагской классификации. Малоинвазивным внутрипросветным методом, обладающим высокой эффективностью и обеспечивающим прямой доступ для воздействия на мышечный слой через просвет пищевода, является пероральная эндоскопическая миотомия, разработанная Н. Inoue в 2007 году и включенная в категорию «золотого стандарта» лечения ахалазии кардии. Среди хирургических методов лечения преимущественным является лапароскопическая кардиомиотомия [17, 18].

К числу патологических состояний, способствующих нарушению физиологического пассажа пищи по пищеводу и являющихся предраковым состоянием, относится рубцовая стриктура пищевода. Преимущественное клиническое значение в данном ракурсе имеют постожоговые стенозы (кислотные и щелочные), в зоне пептических сужений малигнизация обнаруживается реже. Известно, что на сегодняшний день рубцовые стриктуры пищевода в 69% случаях являются причиной дисфагии, причем 80% в их структуре составляет пептический стеноз, 20% – постожоговый [19]. Эндоскопическая верификация постожогового рубцового стеноза при наличии соответствующего анамнеза не вызывает трудностей и в зависимости от выраженности последнего классифицируется по 4 степеням: I степень – на участке сужения диаметр пищевода составляет от 9 до 11 мм; II степень – отмечается сужение просвета пищевода до 6-8 мм; III степень – диаметр пищевода на участке стеноза равен 3-5 мм; IV степень – просвет пищевода сужен до 1-2 мм или полностью облитерирован.

Изменения со стороны слизистой оболочки носят воспалительный характер и в большинстве случаев проявляются в виде эрозивного эзофагита. В ряде случаев постожоговые стриктуры сопровождаются формированием язвенного дефекта, способствующего впоследствии усугублению рубцевания за счет формирования свежих грануляций в краях [20].

Инициация неопластического процесса в пределах рубцовых сужений осуществляется под воздействием ряда факторов, каждый из которых сопряжен с выраженностью и длительностью течения хронического воспаления в слизистой и подслизистой слоях. К числу ведущих причин малигнизации относятся: застой пищи в пределах супрастенотического расширения, локальное нарушение трофики тканей, обусловленное фиброзом межклеточного матрикса, и угнетение естественных механизмов местного иммунного ответа за счет агрессивного воздействия химического фактора. Малигнизация зоны постожогового стеноза характеризуется выявлением фокусов плоскоклеточного рака с преимущественным интрамуральным ростом, имитирующим рецидив стеноза, в то время как при присоединении эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса осуществляется формирование веррукозной (ороговевающей) карциномы, наиболее характерной для полости рта, гортаноглотки и зон пептического стеноза пищевода. Уточняющим методом диагностики является осмотр в режиме NBI с увеличением и последующей прицельной биопсией из зоны с патологически измененными интраэпителиальными папиллярными капиллярными петлями [21].

В лечении постожоговых стриктур пищевода преимущественное значение отводится внутрипросветным дилатирующим методикам, к числу которых относятся бужирование и баллонная дилатация (эндоскопические и по струне-направителю) [22]. Противовоспалительная терапия включает инфузионные курсы глюкокортикостероидов. В 2012 году в Читинской медицинской академии был разработан и успешно применяется метод эндоскопической аргонплазменной реканализации рубцовых стриктур пищевода, включающий сочетание двух терапевтических эффектов – восстановление проходимости органа и купирование воспалительного процесса. При использовании данного метода лечения у больных с пептическими стриктурами хороший клинический эффект отмечен в 58,8% случаев, удовлетворительный – в 11,8%, что достоверно выше по сравнению с группой больных, которым проводили бужирование стриктуры [23, 24]. В случае

неэффективности внутрипросветного лечения и при обнаружении признаков малигнизации зоны стриктур выполняется экстирпация пищевода с последующей пластикой желудочной или кишечной трубкой.

В настоящее время активно изучается теория влияния вирусного фактора в процессе онкогенеза. Наиболее изученным в рамках данного вопроса считается вирус папилломы человека (ВПЧ/HPV), относящийся к этиологической причине возникновения рака шейки матки. Роль контаминации ВПЧ в толще многослойного плоского эпителия пищевода до конца не изучена и остается спорной, поскольку у 50% пациентов с папилломатозом тесты остаются отрицательными. Отчасти данный факт объясняется наличием «серой зоны» тестирования на ВПЧ, подразумевающей отсутствие реактивов на обнаружение более чем 60 подтипов вируса. В то же время папилломатоз остается крайне редкой патологией пищевода и насчитывает менее 20 литературных описаний, в связи с чем нет четких эпидемиологических данных и методических рекомендаций, однако, согласно английским публикациям, у 6 из 10 пациентов с папилломатозом обнаруживалась малигнизация образования [25].

Макроскопически папилломатоз визуализируется в виде множественных или одиночных крупных разрастаний по типу «цветной капусты» белесовато-розового цвета рыхлой консистенции. Распространенность процесса может быть различной и во многом зависит от продолжительности заболевания. Клинические проявления ограничиваются дисфагическими явлениями, напрямую зависящими от размеров образований [26]. Дополнительно осуществляется увеличительный осмотр в режиме NBI (осмотр IPCL) и с хромоскопией. В качестве красителей используется 0,1% раствор Индигокармина для оценки рельефа и структуры слизистой и в меньшей степени 1-2% раствор Люголя для верификации диспластических изменений. Забор биопсийного материала при обнаружении папилломатоза является обязательным, однако, четких рекомендаций по данному вопросу нет. При множественных образованиях предпочтительна биопсия из наиболее крупных, при одиночных массивных разрастаниях - из наиболее подозрительных участков [27].

Лечебная тактика при папилломатозе радикальна и предполагает удаление всех находок. В отношении мелких одиночных папилломатозных разрастаний применимы методы «горячей биопсии» и резекции слизистой, в отношении более крупных целесообразно использование комбинированных методик, обеспечивающих полное удаление и профилактику рецидива. В настоящее время разработана двухэтапная методика, включающая первоначальную петлевую резекцию слизистой с аргонплазменной коагуляцией ложа, а по истечении 2-х недель – фотодинамическую терапию или радиочастотную абляцию. Также в рамках комплексного лечения папилломатоза рекомендуется проведение противовирусной (анти-HPV) терапии [28].

Еще более редкой патологией, требующей настороженности, является синдром Пламмера-Винсона. Данное патологическое состояние остается малоизученным, однако, крайне специфично в своих проявлениях и характеризуется клинической триадой: посткрикоидной (ниже уровня перстневидного хряща) дисфагией, железодефицитной анемией и мембранозными стриктурами проксимального отдела пищевода. Этиологические и эпидемиологические данные на сегодняшний день отсутствуют, немногочисленные литературные публикации клинических случаев в качестве группы риска позволяют выделить женщин европеоидной расы в возрасте от 40 до 70 лет. Вероятность развития плоскоклеточного рака пищевода и глотки достигает 3-15%, преимущественно у женщин 15-50 лет, и связана с атрофическими и дискератическими изменениями слизистой в зоне рубцовых мембран пищевода, имеющих тенденцию к распространению на глотку [29].

Основные клинические проявления заболевания, как правило, связаны с развивающейся железодефицитной анемией, доминирующими среди них являются слабость, бледность, тахикардия. Посткрикоидная дисфагия характеризуется безболезненностью и непостоянством проявления, однако, по мере прогрессирования заболевания в течение нескольких лет констатируется чаще и распространяется преимущественно на твердую пищу. Диагностическая тактика предполагает подтверждение сидеропении и эндоскопическую или

рентгеноскопическую верификацию мембранозных перепонок проксимального отдела пищевода [30].

При эзофагоскопии в верхней трети пищевода обнаруживаются тонкие гладкие стриктуры серого цвета, состоящие из тонкого эпителиального и подслизистого слоев, с эксцентричным или центральным входом и распространением от передней стенки к боковой. Последний факт объясняет редкость полного перекрытия просвета и частоту пропуска и случайного разрыва мембран при первичном осмотре [31].

Лечебная тактика включает два основных звена: восполнение дефицита железа и восстановление проходимости пищевода в случае развития клиники дисфагии. В большинстве случаев экзогенная компенсация анемии и улучшение качества продуктов питания нередко благотворно влияет на клиническое течение заболевания, однако, несмотря на наличие публикаций об уменьшении стеноза при восполнении дефицита железа, четкой корреляции между выраженностью анемии и формированием мембранозных стриктур на сегодняшний день выявить не удастся [32]. Дилатирующие методики включают бужирование и баллонную дилатацию под эндоскопическим контролем. Нередко для купирования дисфагии одного сеанса бывает достаточно, проведение курса дилатации в большей степени направлено на профилактику рецидива. При этом прогноз заболевания является благоприятным, динамическое наблюдение включает эндоскопический контроль минимум 1 раз в год с высоким уровнем онконастороженности в отношении плоскоклеточного рака пищевода и глотки [33].

В рамках обсуждения онкологических рисков особое место всегда отводится вопросам наследственной обусловленности, причем генетическая предрасположенность нередко реализуется в виде предракового состояния. В отношении плоскоклеточного рака пищевода особого внимания заслуживает тилоз (кератодермия), представляющий собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся локальным пальмарным и плантарным гиперкератозом. Причиной развития аномального плоского эпителия кожи, а впоследствии и слизистой пищевода, служит мутация в геномном интервале RHBDF2 хромосомной области 17q25, отвечающей за кодирование ромбоидной протеазы iRhom2. Непосредственным отражением данной поломки является неконтролируемая пролиферация кератиноцитов, являющаяся субстратом для инициации дальнейших диспластических процессов. Риск развития плоскоклеточного рака пищевода к 45 годам достигает 37-45%, к 70-летнему возрасту превышает 90% [34, 35].

Диагностика тилоза основана на констатации семейного анамнеза, обнаружении специфических кожных изменений, эндоскопическом осмотре и генетической верификации заболевания [36]. Эндоскопически специфическое поражение пищевода визуализируется в виде мелких до 2-5 мм белесоватых полиповидных бляшек, разбросанных по всему пищеводу. Дополнительный метод включают осмотр в узком спектре с увеличением и направлен на поиск диспластических изменений в соответствии с классификацией интраэпителиальных папиллярных капиллярных петель (Epoie). Также возможно выполнение хромоэндоскопического исследования с 1-2% раствором Люголя, однако исследование в NBI-режиме остается более предпочтительным. Эндоскопический мониторинг рекомендуется пациентам с подтвержденным диагнозом тилоза с 20 лет и включает ежегодное проведение эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией из измененных участков и четырехквadrантной биопсией в верхней, средней и нижней третях пищевода [34].

Лечение включает специфическую терапию основного состояния, при обнаружении признаков дисплазии в пищеводе применяются внутрипросветные оперативные методики. Своевременное удаление образований обеспечивает благоприятный исход [35].

Редкость обнаружения вышеизложенных заболеваний во многом определяет сопутствующие трудности в выявлении, мониторинге и выработке лечебной тактики. Отсутствие эмпирического опыта нередко повышает риск пропуска данной патологии или несвоевременного ее лечения. В противовес данному обстоятельству следует рассматривать диагностическую настороженность эндоскописта, направленную на непривычные для

рутинной практики находки и особенно ценную в рамках верификации конкретного заболевания и онкопрофилактики.

Список литературы:

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015. 65. 87-108.
2. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J. Gastrointest. Oncol. May 15, 2014. 6(5). 112-120. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
3. Qie S. et al. Targeting glutamine-addiction and overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in human esophageal squamous cell carcinoma. Nature Communications. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-09179-w.
4. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Гладков О.А., Давыдов М.М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019. 9. 294-307.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020. Available online. Last accessed May 12, 2020.
6. Di. L., Fu. K., Wu. X. et al. Endoscopic features and associated histology of an basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus at the very early stage. BMC Cancer 19. 2019. 513. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5749-3>.
7. Sun Y., Zhang T., Wu W., Zhao D., Zhang N., Cui Y., Liu Y., Gu J., Lu P., Xue F., Yu J., Wang J. Risk Factors Associated with Precancerous Lesions of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Screening Study in a High Risk Chinese Population. J. Cancer. 2019. 10(14). 3284-3290. doi:10.7150/jca.29979.
8. Waintraub D.J., Serouya S., Wang L.S. An Incidental Finding of Esophageal Parakeratosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016. 14:xxiii.
9. Huang J. et al. Esophageal Epidermoid Metaplasia in an Obese Patient with Ehlers-Danlos Disease. EC Gastroenterology and Digestive System. 2019. 6 (12). 1-3.
10. Singhi A., Arnold C., Lam-Himlin D. et al. Targeted next-generation sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. Mod. Pathol. 2017. 30. 1613-1621. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.73>.
11. Hernandez P.V., Snyder D., Kahn A., Wang K.K., Katzka D.A., Horsley-Silva J.L. Esophageal Leukoplakia. ACG Case Reports Journal. September 2019. 6(9). e00213. doi: 10.14309/crj.0000000000000213.
12. Cottreau J., Gruchy S., Kamionek M., Lauwers G.Y., Arnason T. Prevalence of oesophageal epidermoid metaplasia in 1048 consecutive patients and 58 patients with squamous neoplasms. Histopathology. June 2016. 68(7). 988-995. <https://doi.org/10.1111/his.12886>.
13. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavinal L. Esophagectomy for endstage achalasia: systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2018. 42. 1469-1476.
14. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. J. Clin. Gastroenterol. 2014. 48. 484-490.
15. Roman S., Huot L., Zerbib F. et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. Am. J. Gastroenterol. 2016. 111. 372-380.
16. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol. Motil. 2015. 27. 160-174.
17. Zaninotto G., Leusink A., Markar S.R. Management of Achalasia in 2019. Curr. Opin. Gastroenterol. 2019 Apr 24. doi: 10.1097/MOG. 0000000000000544.
18. Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. Dig. Dis. Sci. 2020 Jan. 65(1). 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3.

19. Le Naoures P., Hamy A., Lerolle N., Métivier E., Lermite E., Venara A. Risk factors for symptomatic esophageal stricture after caustic ingestion-a retrospective cohort study. *Dis. Esophagus*. 2017 Jun 01. 30(6). 1-6.
20. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. Результаты лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода методом бужирования. *Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)*. 2016. 2. 68-74.
21. Cheng Y.F., Chen H.S., Wu S.C., Chen H.C., Hung W.H., Lin C.H., Wang B.Y. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med*. 2018 Sep. 7(9). 4193-4201.
22. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Внутрисветные дилатирующие методы лечения доброкачественных рубцовых стриктур пищевода. *Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)*. 2015. 5. 277-282.
23. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. Результаты лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода эндоскопическим методом. *Врач-аспирант*. 2016. 76 (3). 15-21.
24. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Эндоскопическое лечение рубцовых стриктур пищевода с использованием ионизированной аргонной плазмы (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016. 10. 16-20.
25. Cho J.Y., Cheung D.Y., Kim T.J., Kim J.K. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma *in situ* Arising from Esophageal Squamous Papilloma. *Clin. Endosc*. 2019 Jan. 52(1). 72-75. Published on line 2018 Jul 18. doi: 10.5946/ce.2018.058.
26. d'Huart M.C., Chevaux J.B., Bressenot A.M. et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France. *Endosc. Int. Open*. 2015. 3. 101-106.
27. Pantham G., Ganesan S., Einstadter D., Jin G., Weinberg A., Fass R. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. *Dis. Esophagus*. 2017. 30. 1-5.
28. Del Genio G., Del Genio F., Schettino P. et al. Esophageal papilloma: flexible endoscopic ablation by radiofrequency. *World J. Gastrointest. Endosc*. 2015. 7. 290-294.
29. Field Z., Russin M., Kropf J., Olivier M., Ge L., Galili Y., Carlan S.J.. Plummer-Vinson Syndrome and Heart Failure: An Unusual Association in an African American Woman. *Am. J. Case Rep*. 2019. 20. 1264-1267. Published online 2019 Aug 27. doi: 10.12659/AJCR.916823.
30. Lo K.B., Albano J., Sandhu N., Candelario N. Plummer-Vinson syndrome: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Health care*. 19 June 2019. 12. 471-477. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S180410>.
31. Hirose T., Funasaka K., Furukawa K., Yamamura T., Ishikawa T., Ohno E., Nakamura M., Kawashima H., Miyahara R., Hirooka Y. Plummer-Vinson Syndrome with Esophageal Web Formation in which Detailed Endoscopic Images Were Obtained. *Intern Med*. 2019 Mar 15. 58(6). 785-789. Published on line 2018 Nov 19. doi: 10.2169/internalmedicine.1628-18.
32. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: Current insights. *J. Blood Med*. 2017. 8. 175-84.
33. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis. Esophagus*. 2016 Oct. 29(7). 837-841.
34. Surapanenia B.K., Kancharlab P., Vinayek R., Dutta S.K., Goldfingerb M. Uncommon Endoscopic Findings in a Tylosis Patient: A Case Report. *Case Rep. Oncol*. 2019. 12. 385-390. DOI: 10.1159/000500082 Published online: May 23, 2019.
35. Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kelsell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015 Sep. 10(1). 126.
36. Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group; Asan University; BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017 Jan. 12. 541(7636):169-75.

References:

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015. 65. 87-108.
2. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J. Gastrointest. Oncol. May 15, 2014. 6(5). 112-120. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
3. Qie S. et al. Targeting glutamine-addiction and overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in human esophageal squamous cell carcinoma. Nature Communications. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-09179-w.
4. Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gamayunov S.V., Gladkov O.A., Davydov M.M., et.al. Practical guidelines for drug treatment of cancer of esophagus and esophageal-gastric junction. Malignant tumors: Practical guidelines. RUSSCO #3s2. 2019. 9. 294-307. in Russian.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020. Available online. Last accessed May 12, 2020.
6. Di L., Fu K., Wu X. et al. Endoscopic features and associated histology of an basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus at the very early stage. BMC Cancer 19. 2019. 513. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5749-3>.
7. Sun Y., Zhang T., Wu W., Zhao D., Zhang N., Cui Y., Liu Y., Gu J., Lu P., Xue F., Yu J., Wang J. Risk Factors Associated with Precancerous Lesions of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Screening Study in a High Risk Chinese Population. J. Cancer. 2019. 10(14). 3284-3290. doi:10.7150/jca.29979.
8. Waintraub D.J., Serouya S., Wang L.S. An Incidental Finding of Esophageal Parakeratosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016. 14:xxiii.
9. Huang J. et al. Esophageal Epidermoid Metaplasia in an Obese Patient with Ehlers-Danlos Disease. EC Gastroenterology and Digestive System. 2019. 6 (12). 1-3.
10. Singhi A., Arnold C., Lam-Himlin D. et al. Targeted next-generation sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. Mod. Pathol. 2017. 30. 1613-1621. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.73>.
11. Hernandez P.V., Snyder D., Kahn A., Wang K.K., Katzka D.A., Horsley-Silva J.L. Esophageal Leukoplakia. ACG Case Reports Journal. September 2019. 6(9). e00213. doi: 10.14309/crj.0000000000000213.
12. Cottreau J., Gruchy S., Kamionek M., Lauwers G.Y., Arnason T. Prevalence of oesophageal epidermoid metaplasia in 1048 consecutive patients and 58 patients with squamous neoplasms. Histopathology. June 2016. 68(7). 988-995. <https://doi.org/10.1111/his.12886>.
13. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavinal L. Esophagectomy for endstage achalasia: systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2018. 42. 1469-1476.
14. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. J. Clin. Gastroenterol. 2014. 48. 484-490.
15. Roman S., Huot L., Zerbib F. et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. Am. J. Gastroenterol. 2016. 111. 372-380.
16. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol. Motil. 2015. 27. 160-174.
17. Zaninotto G., Leusink A., Markar S.R. Management of Achalasia in 2019. Curr. Opin. Gastroenterol. 2019 Apr 24. doi: 10.1097/MOG. 0000000000000544.
18. Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. Dig. Dis. Sci. 2020 Jan. 65(1). 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3.
19. Le Naoures P., Hamy A., Lerolle N., Métivier E., Lermite E., Venara A. Risk factors for symptomatic esophageal stricture after caustic ingestion-a retrospective cohort study. Dis. Esophagus. 2017 Jun 01. 30(6). 1-6.

20. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L. The results of treatment by bougienage method of patients with benign cicatricial esophageal structures. Modern problems of science and education (electronic scientific journal). 2016. 2. 68-74. in Russian.
21. Cheng Y.F., Chen H.S., Wu S.C., Chen H.C., Hung W.H., Lin C.H., Wang B.Y. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med.* 2018 Sep. 7(9). 4193-4201.
22. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Intraluminal dilated methods for treatment of benign cicatricial strictures of the esophagus. Modern problems of science and education (electronic scientific journal). 2015. 5. 277-282. in Russian.
23. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L. The results of endoscopic treatment of patients with benign cicatricial esophageal structures. *Vrach-aspirant.* 2016. 76 (3). 15-21. in Russian.
24. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Endoscopic treatment of esophageal cicatricial structures using ionized argon plasma (with commentary). *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016. 10. 16-20. in Russian.
25. Cho J.Y., Cheung D.Y., Kim T.J., Kim J.K. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma *in situ* Arising from Esophageal Squamous Papilloma. *Clin. Endosc.* 2019 Jan. 52(1). 72-75. Published on line 2018 Jul 18. doi: 10.5946/ce.2018.058.
26. d'Huart M.C., Chevaux J.B., Bressenot A.M. et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France. *Endosc. Int. Open.* 2015. 3. 101-106.
27. Pantham G., Ganesan S., Einstadter D., Jin G., Weinberg A., Fass R. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. *Dis. Esophagus.* 2017. 30. 1-5.
28. Del Genio G., Del Genio F., Schettino P. et al. Esophageal papilloma: flexible endoscopic ablation by radiofrequency. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015. 7. 290-294.
29. Field Z., Russin M., Kropf J., Olivier M., Ge L., Galili Y., Carlan S.J.. Plummer-Vinson Syndrome and Heart Failure: An Unusual Association in an African American Woman. *Am. J. Case Rep.* 2019. 20. 1264-1267. Published online 2019 Aug 27. doi: 10.12659/AJCR.916823.
30. Lo K.B., Albano J., Sandhu N., Candelario N. Plummer-Vinson syndrome: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Health care.* 19 June 2019. 12. 471-477. doi <https://doi.org/10.2147/JMDH.S180410>.
31. Hirose T., Funasaka K., Furukawa K., Yamamura T., Ishikawa T., Ohno E., Nakamura M., Kawashima H., Miyahara R., Hirooka Y. Plummer-Vinson Syndrome with Esophageal Web Formation in which Detailed Endoscopic Images Were Obtained. *Intern Med.* 2019 Mar 15. 58(6). 785-789. Published on line 2018 Nov 19. doi: 10.2169/internalmedicine.1628-18.
32. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: Current insights. *J. Blood Med.* 2017. 8. 175-84.
33. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis. Esophagus.* 2016 Oct. 29(7). 837-841.
34. Surapanenia B.K., Kancharlab P., Vinayekc R., Dutta S.K., Goldfingerb M. Uncommon Endoscopic Findings in a Tylosis Patient: A Case Report. *Case Rep. Oncol.* 2019. 12. 385-390. DOI: 10.1159/000500082 Published online: May 23, 2019.
35. Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kelsell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015 Sep. 10(1). 126.
36. Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group; Asan University; BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017 Jan. 12. 541(7636):169-75.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2021_2_127

УДК 616.988-002.6-053.2

¹Казанцева Л.С., ¹Брылева Л.И., ¹Татарников А.Н.,
¹Казанцев В.Н., ¹Веселова Е.В., ²Шаповалов К.Г.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19), У ДЕТЕЙ

¹Государственное учреждение здравоохранения

«Краевая клиническая инфекционная больница», Россия, 672042, г. Чита, ул. Труда 21;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 потенцирует развитие у генетически предрасположенных пациентов детского возраста тяжелого системного воспалительного синдрома, напоминающего болезнь Кавасаки (БК), часто сопровождаемого шоком. Вначале возникают лихорадка и подъем биомаркеров системного воспаления и миокардиального повреждения, затем быстро прогрессирует острая левожелудочковая недостаточность, и у части больных присоединяются признаки вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС). Такие пациенты обычно старше 5 лет, у них нередко встречаются гастроинтестинальные симптомы, в анализах крови наблюдаются сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, тромбоцитоз либо тромбоцитопения, резкий рост уровня СРБ, ЛДГ, ферритина, тропонина, D-димера и, в отличие от классической БК, иногда повышается уровень прокальцитонина (ПКТ). Коронарная дилатация встречается у части этих пациентов. Достаточно эффективным лечением является введение человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), при признаках вторичного ГФС – введение дексаметазона, либо пульс-терапия метилпреднизолоном. Дальнейшие исследования необходимы по изучению механизмов мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), гипериммунного васкулита и поражения сердца при инфекции COVID-19, которые могут быть полезны для предотвращения неблагоприятных исходов у детей.

Ключевые слова: COVID-19, болезнь Кавасаки, мультисистемный воспалительный синдром, гемофагоцитарный синдром, дети.

¹Kazantseva L.S., ¹Bryleva L.I., ¹Tatarnikov A.N.,
¹Kazantsev V.N., ¹Veselova E.V., ²Shapovalov K.G.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN

¹Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Russia, 672042, Chita, 21 Truda str.,

²Chita State Medical Academy, Russia, 672000, Chita, 39A Gorky str.

Abstract. The novel coronavirus infection potentiates the development in genetically predisposed patients of a severe systemic inflammatory syndrome, reminiscent of Kawasaki disease (CD), often accompanied by shock. First, there is a fever and an increase in biomarkers of systemic inflammation and myocardial damage, then acute left ventricular failure occurs very quickly, and in some patients signs of secondary hemophagocytic syndrome (HPS) join. Such patients are usually older than 5 years, they often have gastrointestinal symptoms, blood tests show a shift in the leukocyte formula to the left, an increase in ESR, thrombocytosis or thrombocytopenia, a sharp increase in the level of CRP, LDH, ferritin, troponin, D-dimer and, in contrast to the classical BC, sometimes the level of procalcitonin rises. Coronary dilation occurs in a subset of these patients. A fairly effective treatment is the introduction of human IVIG, with signs of secondary HPS - the introduction of dexamethasone, or pulse therapy with methylprednisolone. Further research is needed to investigate the mechanisms of AIM, hyperimmune vasculitis, and cardiac involvement in COVID-19 infection, which may be useful in preventing adverse outcomes in children.

Key words: COVID-19, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome, hemophagocytic syndrome, children.

Пандемия COVID-19 выявила болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Восемнадцать лет назад тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) оказался недооцененным, и этиопатогенетические научные исследования, проведенные в мире, не были использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики заболевания [1]. Более того, противоэпидемическая тактика в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и национальных системах здравоохранения в борьбе с пандемией была непоследовательна и опиралась на исторический опыт пандемии гриппа и других эпидемий респираторных инфекций с акцентом на изучение биологии патогена и приспособления социума к установлению с ним биологического и социального равновесия [1]. COVID-19, разрушающий здоровье людей и экономику стран – серьезный вызов, который SARS-CoV-2 бросил мировой науке и медицине [2].

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [3]. В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19 [3]. По-видимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах тестированных на наличие ДНК SARS-CoV-2 пациентов. Заболевание регистрируется, в том числе, и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [3]. Инфекция COVID-19 у детей обычно протекает бессимптомно или легко, с минимально выраженными симптомами, и в первые месяцы от начала эпидемии считалось, что серьезные проблемы возникают лишь у небольшой части детей с коморбидными состояниями [4, 5].

В январе–феврале 2020 г. в Уханьском госпитале, где лечились дети с новой коронавирусной инфекцией (1391 пациент), был зарегистрирован первый смертельный исход у ребенка в возрасте 10 месяцев при явлениях инвагинации и мультиорганной недостаточности, и в этом случае инвагинация тоже была расценена как коморбидное состояние [6]. В марте–апреле 2020 г. в литературе начало стремительно нарастать число публикаций, прежде всего из европейских стран (Италия, Великобритания, Франция), а также из США, об участвовавшем поступлении в отделения неотложной терапии детей с необычным синдромом, связанным с COVID-19 и напоминающим болезнь Кавасаки (БК). Шок при БК (септический шок) развивается с проявлениями острой сердечной недостаточности, гипервоспалительного шока и ГФС [7-10]. Ведущими первоначальными жалобами у этих пациентов были лихорадка, сыпь, боли в животе, рвота и/или диарея [11, 12]. В связи с тем, что данное заболевание ранее не было описано, в публикациях встречались такие названия как «Кавашок (Kawashocky)», «Коронасаки (Coronasacki)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ, KLD)», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание (PCAID)», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)» [13, 14, 15].

Болезнь Кавасаки – один из наиболее распространенных в мире детских васкулитов иммунопатологического генеза. Полные критерии включают лихорадку выше 38°C в течение ≥ 5 дней плюс ≥ 4 из клинических симптомов: 1) двусторонний конъюнктивит, 2) негнойный шейный лимфаденит, 3) изменения слизистых оболочек рта в виде фарингита либо хейлита, либо глоссита, 4) полиморфную сыпь, 5) эритему либо плотную индурацию ладоней или стоп с последующим шелушением. При неполной форме заболевания (лихорадка в течение 5 дней плюс 2–3 из перечисленных критериев) для постановки диагноза в качестве дополнительных критериев учитывают повышение уровня СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ) в сочетании с такими признаками, как анемия, тромбоцитоз после

7-го дня болезни (изредка тромбоцитопения), гипоальбуминемия, гипертрансаминаземия (повышение АЛТ, АСТ), стерильная лейкоцитурия, изменения эхокардиограммы в виде коронарной дилатации, снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, митральной регургитации [16].

Шок при БК определяется снижением артериального давления (АД) на 20% и более от минимального возрастного уровня либо присоединением симптомов периферической гипоперфузии. ГФС, или синдром активации макрофагов (СМ), также может осложнять течение БК [17, 18].

По данным L. Verdoni и соавт., в Италии за с 18.02 по 20.04.2020 в провинции Бергамо, наиболее пострадавшей от эпидемии, вызванной SARS-CoV-2, в отделение интенсивной терапии детского подразделения городского госпиталя поступили 10 детей с признаками БК (7 мальчиков, 3 девочки, средний возраст 7,5 лет), хотя за предыдущий 5-летний период там наблюдали только 19 таких детей [19]. Таким образом, ежемесячная заболеваемость БК возросла в период эпидемии 2020 г. в 30 раз в сравнении с доэпидемическим уровнем. При этом в период эпидемической вспышки COVID-19 шок зафиксирован у 5 из 10 пациентов с БК против 0 из 19 в прошлые 5 лет, и СМ – тоже у 5 из 10 против 0 из 19 [19].

В мае 2020 г. в журнале «Circulation» были опубликованы результаты наблюдения 35 детей от 2 до 16 лет. Из сопутствующих заболеваний у детей были избыточная масса тела и бронхиальная астма. Клинические проявления включали боли в животе, рвоту или диарею (у 83% больных), симптомы кардиогенного шока (у 68%), респираторные (у 34%), менингеальные симптомы (у 31%), боли в грудной клетке (у 17%). Признаки БК встречались часто (конъюнктивит у 89%, кожная сыпь у 57%, хейлит у 54%, шейная и брыжеечная лимфаденопатия у 60%), но ни один из пациентов не соответствовал критериям полной формы заболевания. У всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ, D-димера, N-терминальной части прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP) NT-proBNP или BNP, интерлейкина (IL) 6. Повышение уровня тропонина I было незначительным или умеренным. У одного пациента был зарегистрирован подъем сегмента ST на ЭКГ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено снижение систолической функции ЛЖ. Перикардиальный выпот присутствовал в трех случаях. Дилатация коронарных артерий была обнаружена у 17% пациентов. Примерно 80% пациентов нуждались в инотропной поддержке, 29% – в искусственном кровообращении с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); 2/3 пациентов требовали ИВЛ. Дети получали терапию ВВИГ, гепарином, глюкокортикостероидами. Пациентам с выраженным воспалительным процессом была назначена терапия анакинрой. У 80 % пациентов отмечалось благоприятное течение болезни. Полное восстановление функции ЛЖ наблюдалось у 71% больных, у 14% сохранялись остаточные легкие или умеренные признаки систолической дисфункции ЛЖ с фракцией выброса >45%. Ни у кого не было зарегистрировано тромботических или эмболических осложнений, летальных исходов [20].

Мы также представляем описание серии клинических случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

Клинический случай № 1.

Мальчик Е., 4 года (дата рождения 08.06.2016 г.), по национальности – русский, был госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Чита 04.02.2021 г. с диагнозом: Коронавирусная инфекция подтвержденная (ИФА – IgG +) COVID-19, тяжелой степени. Осложнение: Мультисистемный воспалительный синдром. Кавасакиподобный синдром. Кардит, острое течение. Реактивный перикардит, экссудативный. Вторичная легочная гипертензия 1 ст. НК 2А.

Заболел 02.02.2021 г., отмечалось повышение температуры до 38,4⁰С. Максимальная гипертермия до 40,0⁰С. 03.02.2021 г. появилась эритематозная сыпь на ладонях и подошвах, усиливающаяся на высоте лихорадки. Амбулаторно получал преднизолон в/м, азитромицин, нурофен, супрастин. Без эффекта. 04.02.2021 г. бригадой СМП доставлен в ГУЗ ККИБ,

госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, эритематозной сыпи. Сознание ясное. Вялый, адинамичный. Аппетит снижен. Кожные покровы бледные, сыпь розового цвета по типу эритематозной без зуда на ушных раковинах, кончике носа, губах, ладонях, подошвах и менее выраженная по всему телу. Склеры гиперемированы. Веки пастозные. Губы отечные, ярко-розового цвета. Диффузная гиперемия слизистой оболочки полости рта. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела $37,4^{\circ}\text{C}$ после введения глюкокортикостероидов в приемном покое. Дыхание самостоятельное, эффективное. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем полям равномерно. Хрипов нет. ЧДД=24 в минуту. $\text{SpO}_2=98\%$ без подачи кислорода. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС=200 уд. в мин. на фоне лихорадки. АД=100/65 мм рт.ст. Язык ярко-розовый. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стула не было. Мочеиспускание свободное. Диурез сохранен. Со слов мамы, прямых контактов ребенка с больными COVID-19 не было, однако он посещал детский сад. Последнее посещение 27.01.2021 г.

При поступлении в анализах крови количество лейкоцитов $16,8 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 75 %, тромбоцитов $177 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 мм/ч., биохимические показатели и коагулограмма в пределах нормы, СРБ 24 мг/л, уровень прокальцитонина (ПКТ) $\geq 10 \text{ нг/мл}$, Д-димеров 1000 нг/мл, тропониновый тест отрицательный.

Обследование на COVID-19: ПЦР мазка из носоглотки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, при ИФА крови специфические Ig M не выявлены, но получен диагностический титр Ig G, коэффициент позитивности (КП) составил 11, свидетельствующий о перенесенной инфекции SARS-CoV-2. По данным ЭКГ: синусовая тахикардия. По Rg-ОГК: усиление легочного рисунка, кардиомегалия.

По данным УЗИ: умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Увеличение печени, диффузные изменения ее паренхимы. Увеличение селезенки.

При осмотре глазного дна: диски зрительных нервов (ДЗН) бледные, границы ступенчатые, срез и калибр артерии не изменен, вены широкие, извитые. Выраженный перипапиллярный отек сетчатки. Ангиопатия сетчатки.

По данным ЭхоКГ: умеренное расширение всех камер сердца, миокард повышенной эхоплотности, утолщен, умеренно снижена сократительная функция обоих желудочков, митральная и трикуспидальная регургитация 2 ст., систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 40 мм.рт.ст, незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Фракция выброса (ФВ) 56 %.

После консультации кардиолога выставлен диагноз: Кардит, острое течение. Реактивный перикардит, экссудативный. Вторичная легочная гипертензия 1 ст. НК 2А.

На 2-й день пребывания в стационаре в крови начал нарастать уровень лейкоцитов до $23,5 \times 10^9/\text{л}$ (максимально до $36,3 \times 10^9/\text{л}$ на 9-й пребывания), СОЭ до 42 мм/ч. (максимально 48 мм/ч на 14-й день пребывания), уровень тромбоцитов до $586 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов до 88%. На 3-й день госпитализации сохранялся повышенный уровень СРБ 24 мг/л, ПКТ $\geq 10 \text{ нг/мл}$, стал положительным тест на миоглобин (+). Уровень печеночных ферментов оставался в пределах нормальных значений. ЛДГ в пределах 562 Ед/л. Уровень ПКТ снизился спустя неделю лечения до $\geq 2 \text{ нг/мл}$. Контроль коагулограммы проводился ежедневно: все показатели были в пределах нормальных значений, несмотря на терапию низкомолекулярными гепаринами. Однократно наблюдался рост АЧТВ до 80,1 с при терапии нефракционированными гепаринами. Уровень Д-димера постоянно колебался от 500 до 1000 нг/мл. По результатам ТЭГ: также были признаки гиперкоагуляции. Однократно был исследован уровень ферритина в крови, который составил 600 мкг/л. Компьютерная томография груди проведена 10.02.21 г.: патологии не выявлено.

Мальчик находился в ОРИТ 12 дней. За время пребывания состояние его оставалось тяжелым, за счет синдрома интоксикации, течения кардита, неврологической симптоматики, нестабильности гемокоагуляции, синдрома энтероколита. Сохранялась выраженная слабость,

безразличие к окружающему, сниженный аппетит. Кожные покровы оставались бледные, сыпь полностью угасла на 7 день пребывания. Несколько дней сохранялась инъекция склер. Наблюдалась отечность лица. Первые 5 дней сохранялась стойкая лихорадка до 40 °С, тахикардия до 150-170 уд. в мин.

Наблюдался обильный жидкий стул до 5-7 раз в сутки со 2-го дня госпитализации. Увеличение печени и селезенки до +2 см. из-под края реберной дуги. Диурез стимулировался.

Проводилась иммунозаместительная, противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиометаболическая терапия, а также ребенок получал глюкокортикостероиды, антикоагулянты, дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды и блокаторы протонной помпы.

На фоне терапии состояние ребенка с положительной динамикой, с 6 дня госпитализации купирована лихорадка, ушла отечность, улучшилось самочувствие. В анализах крови на 2 неделе заболевания появился характерный для БК тромбоцитоз ($680 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся лейкоцитоз до $13,77 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 48 мм/ч, СРБ до 12 мг\л, прокальцитонин ≥ 2 .

По данным ЭхоКГ после 2-х недель лечения в динамике сохранялась дилатация всех полостей сердца, с утолщением межжелудочковой перегородки и повышение эхоплотности миокарда, митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 1-2 ст., незначительное количество жидкости в полости перикарда, аортальная регургитация 0-1 ст. Ребенок был переведен в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.

Клинический случай № 2.

Девочка Ф., 5 лет (дата рождения 01.10.2015 г.), по национальности – русская, госпитализирована в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 08.02.2021 г. с диагнозом: Коронавирусная инфекция SARS-Cov-2, подтвержденная (ИФА –Ig G+, Ig M+) COVID19, тяжелой степени. Осложнение: Мультисистемный воспалительный синдром. Острый миокардит. Постковидный нейротоксический синдром. Отек головного мозга. Миалгический синдром.

Заболела в ночь с 04.02.21 на 05.02.21, с повышения температуры до 38,5°C, родители давали панadol, парацетамол. Лихорадка купировалась плохо. 05.02.2021 г. девочка осмотрена участковым педиатром, рекомендован цитовир, лизобакт. Сохранялась лихорадка до 40,0°C, появилась головная боль. 07.02.2021 г. утром состояние без особенностей, к 15 ч. рецидив лихорадки до 40,0°C. 08.02.2021 г. температура тела повышалась до 37,8°C. Сохранялась головная боль, мама давала нурофен, панadol, ибуклин-юниор. Без существенного эффекта. Рвоты, жидкого стула не отмечалось. Утром 08.02.2021 г. начались боли в животе, хирургическая патология исключена, ребенок доставлен в ГУЗ «ККИБ», госпитализирован в ОРИТ.

При поступлении состояние тяжелое за счет основного заболевания, неврологической симптоматики, синдрома интоксикации. В сознании. На вопросы отвечает адекватно. Жалобы на выраженную головную боль, головокружение, снижение аппетита, вялость, слабость. Эмоциональный тонус снижен, плаксива. Ригидность затылочных мышц 1 п/п, Симптомы Кернига (отр.), Брудзинского (отр.). На осмотре ведет себя спокойно. Атаксии, нарушения координации движений нет. Девиации языка нет. Зрачки OD=OS, реакция на осмотр содружественная, нистагма нет. Аппетит снижен. Т-36,4°C. Масса тела ~16 кг.

Кожные покровы розовые, чистые. Тургор тканей удовлетворительный. Конечности теплые. Зев гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Дыхание самостоятельное, везикулярное во всех отделах легких, хрипов нет. ЧДД 20 в мин. SpO2 - 98-99% без подачи кислорода. Гемодинамика стабильная. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 133 в мин. АД 107/69 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, умеренно болезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Стула не было. Мочеиспускание самостоятельное, диурез сохранен.

Отмечается прямой контакт с матерью, переболевшей COVID-19 в середине января 2021 г. Также посещает детский сад. Последнее посещение 04.02.2021 г.

При поступлении в анализах крови количество лейкоцитов $12,2 \times 10^9/\text{л}$., сегментоядерных нейтрофилов 80 %, тромбоцитов $54 \times 10^9/\text{л}$., СОЭ 25 мм/ч, в биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛТ 97,4, АСТ 78,9, СРБ 24 мг/л, ПКТ ≥ 10 нг/мл., тропониновый тест отрицательный, увеличение АЧТВ до 50,1 с, Д-димеры 500 нг/мл.

Обследование на COVID-19: ПЦР мазка из носоглотки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, при ИФА крови выявлено SARS-CoV-2-IgG – положительно 13,8 КП, SARS-CoV-2-IgM – положительно 1,7 КП.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия. Нарушение процессов реполяризации миокарда, передней стенки левого желудочка (рис.3). По данным ЭхоКГ: умеренная дилатация всех камер сердца, миокард повышенной эхоплотности, утолщен, митральная регургитация 1-2 ст. систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 33 мм.рт.ст. , фракция выброса (ФВ) 62 %.

Компьютерная томография легких: без патологии, головного мозга: умеренные признаки отека головного мозга.

По данным УЗИ: повышенная пневматизация петель кишечника. Расширение петель кишечника в правых отделах брюшной полости с содержимым ближе к пенистому. Наличие свободной жидкости в брюшной полости в умеренном количестве.

При осмотре глазного дна: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы с носовой стороны нечеткие, артерии не изменены, вены напряжены, выраженный перикапиллярный отек сетчатки. Ангиопатия, отек сетчатки.

Спустя сутки лечения у ребенка сохранялись выраженные головные боли, появились жалобы на потерю зрения (со слов ребенка, изображение видела отрывками). Появилась эритематозная сыпь на лице, усиливающаяся на фоне лихорадки. Сыпь полностью угасла спустя 3 дня.

На 2-й день пребывания в стационаре в крови отмечался лейкоцитоз до $21,2 \times 10^9/\text{л}$., СОЭ 25 мм/ч., количество сегментоядерных нейтрофилов 83%, тромбоциты варьировали $42-60 \times 10^9/\text{л}$. Уровень фибриногена был несколько снижен (1,87 г/л). На фоне терапии клексаном максимальный уровень АЧТВ достигал 51,9 с.

На 3-й день уровень СРБ достигал 36 мг/л, ПКТ ≥ 2 нг/мл., уровень АЛТ, АСТ в пределах референсных значений.

К 5-му дню госпитализации уровень тромбоцитов нормализовался. Концентрация Д-димеров снизилась до 250 нг/мл. При контроле ТЭГ: признаки гипокоагуляции. Однократно был исследован уровень ферритина в крови, который составил 560 мкг/л.

Проводилась иммунозаместительная, противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиометаболическая терапия. Также ребенок получал глюкокортикостероиды, антикоагулянты, блокаторы протонной помпы; по рекомендациям невролога – холиномиметики и антиоксиданты. С целью обезболивания в первые дни госпитализации дважды вводился трамадол.

Девочка находилась в ОРИТ 7 дней. Состояние ее оставалось стабильно тяжелым за счет неврологической симптоматики, нестабильности гемокоагуляции, интоксикации, болевого синдрома. Неврологическая симптоматика и лихорадка была купирована к 5-му дню терапии. Однократно отмечалось необильное носовое кровотечение. Спустя 2 недели госпитализации в крови отмечался тромбоцитоз, характерный для БК ($600 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 25 мм/ч, СРБ до 12 мг/л. Далее ребенок был переведен в кардиологическое отделение соматического стационара с течением кардита.

Обсуждение. На фоне заболеваемости COVID-19 у детей возможно развитие синдрома системного воспалительного ответа, который обладает рядом перекрестных клинических и лабораторных признаков с БК, часто сопровождается развитием молниеносного шока и тяжелым повреждением миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью и, вероятно, связан с генерализованным сосудистым повреждением [21]. Патофизиологической основой этого грозного клинического симптомокомплекса является чрезмерный неконтролируемый дисфункциональный иммунный ответ со стойкой

прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров и гиперцитокинемией (цитокиновый шторм). В отличие от взрослых поражение легких у таких детей обычно отсутствует. Механизм запуска системного васкулита при инфекции COVID-19, вероятно, связан с особенностями его проникновения в эпителиальные клетки и клетки сосудистого эндотелия через связывание с рецепторами ACE2 и его воздействием на Т-лимфоциты [21, 22]. О сходстве патофизиологических механизмов мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) и БК также свидетельствует однотипный характер преобладающих кардиальных осложнений в виде коронарной дилатации, острой левожелудочковой недостаточности. Тяжесть сосудистых повреждений и молниеносное развертывание шока обусловлены, вероятно, тем, что SARS-CoV-2 вызывает как инфекционный эндотелиит, так и иммуноопосредованное поражение сосудистой стенки у генетически предрасположенных пациентов. О втором механизме свидетельствуют: 1) сроки развития гипервоспалительного шока – у большей части пациентов уже не определяется SARS-CoV-2 методом ПЦР, но присутствуют антитела к нему класса М и/или G; 2) резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров системной воспалительной реакции (СРБ, ферритин, D-димеры). Хотя данное состояние у детей встречается редко, оно исключительно опасно ввиду скорости развертывания его жизнеугрожающих проявлений.

Особенностью Kawasaki-подобного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, является высокая частота абдоминальных симптомов и кардиогенного шока [19]. Характерные признаки – очень высокий уровень тропонина I, рост уровня ферритина, трансаминаз, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, иногда прокальцитонина (без данных за бактериальную инфекцию), тромбоцитопения, повышение уровня D-димера [23]. Данный синдром разворачивается у детей обычно при отсутствии пневмонии, результат исследования методом ПЦР на SARS-CoV-2 позитивен только у 1/4 заболевших, антитела обнаруживаются у 78% детей [10, 19, 23].

Вместе с тем, полного соответствия Kawasaki-подобного синдрома при COVID-19 с классической БК нет не только по причине более старшего возраста основной части пациентов и преобладания неполного числа диагностических симптомов, но и потому, что, несмотря на высочайшую активность воспаления, не описано пока случаев резкой коронарной дилатации и коронарных тромбозов у наблюдаемых детей, хотя обнаружена умеренная дилатация коронарных артерий у части из них.

Лечение МВС по протоколу БК, по данным публикаций, у большинства детей привело к выздоровлению [9, 11, 18, 23], и это также подтверждает патогенетическую общность МВС и БК. Для лечения гемофагоцитарного синдрома (ГФС) может быть применен дексаметазон в сочетании с циклоспорином согласно Федеральным клиническим рекомендациям по гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу [24] либо пульс-терапия метилпреднизолоном. В одной из публикаций из США сообщается об использовании ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб или силтуксимаб) у 14 из 186 детей (8%) и ингибитора IL-1Ra (анакинра) у 24 (13%), хотя не приводится сравнительная оценка исходов по отношению к пациентам, не получавшим генно-инженерные препараты [25]. Поскольку у больных отмечается повышение уровня D-димера, проводят лечение гепарином [26]. Большинство пациентов нуждаются в патогенетической терапии острой сердечной недостаточности (внутривенная инфузия допамина либо добутамина, норадреналина/адреналина, милринона, искусственная вентиляция легких, введение диуретиков, оксигенотерапия, у отдельных больных – ЭКМО [26].

Заключение. Несмотря на относительно благоприятное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей, ее течение может быть ассоциировано с развитием Kawasaki-подобного синдрома. В этом случае наблюдаются жизнеугрожающие полиорганные расстройства, требующие проведения комплексной интенсивной терапии. Ввиду невысокой частоты встречаемости данного синдрома, не представляется возможным подготовка клинических рекомендаций по его лечению существенного уровня доказательности.

Список литературы:

1. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020. 7(3). 47-53.
2. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. 9(4). 13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
3. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020 г.
4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020. 145 (6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020 Jul; 92 (7). 747-754.
6. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663-1665.
7. Esper F., Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2005. 191 (4). 499-502.
8. Jones V.G., Mills M., Suarez D., Hogan C.A., Yeh D., Segal J.B., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr.* 2020. 10 (6). 537-540.
9. Xu S., Chen M., Weng J. COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*. 2020. 159. 104951.
10. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 395 (10237): 1607-1608.
11. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. 369. m2094.
12. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020. 7 (7). E69.
13. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M., Bonanomi E., D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
14. Hennon T.R., Penque M.D., Abdul-Aziz R., Alibrahim O.S., McGreevy M.B., Prout A.J., Schaefer B.A., Ambrusko S.J., Pastore J.V., Turkovich S.J., Gomez-Duarte O.G., Hicar M.D. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
15. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23. 395(10237). 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
16. Jindal A.K., Pilania R.K., Prithvi A., Guleria S., Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019. 15 (10). 1089-1104.
17. Jin P., Luo Y., Liu X., Xu J., Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 423.
18. Han S.B., Lee S.Y. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World J. Pediatr.* 2020. 10.1007/s12519-020- 00360-6.

19. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. 395 (10239). 1771-1778.
20. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., Auriau J., Grimaud M., Oualha M., Beghetti M., Wacker J., Ovaert C., Hascoet S., Selegny M., Malekzadeh-Milani S., Maltret A., Bosser G., Giroux N., Bonnemaïn L., Bordet J., Di Filippo S., Maurant P., Falconeicher S., Thambo J.B., Lefort B., Mocerì P., Houyel L., Renolleau S., Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. Epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
21. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care*. 2020. 24 (1). 353.
22. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. 395 (10234). 1417–1418.
23. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. Интернет-ресурс. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19> (дата обращения 5.05.2020).
24. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014. 10-16.
25. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall RS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395 (10229). 1033-1034.
26. Bhattacharjee S., Banerjee M., Pal R. COVID-19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020. S097475591600204.

References:

1. Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention of the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020. 7 (3). 47-53. in Russian.
2. Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and "cytokine storm". Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020. 9(4). 13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>. in Russian.
3. Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2, 03.07.2020. in Russian.
4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020. 145 (6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol*. 2020 Jul. 92 (7). 747-754.
6. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663-1665.
7. Esper F., Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis*. 2005. 191 (4). 499-502.
8. Jones V.G., Mills M., Suarez D., Hogan C.A., Yeh D., Segal J.B., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr*. 2020. 10 (6). 537-540.
9. Xu S., Chen M., Weng J. COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*. 2020. 159. 104951.
10. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 395 (10237). 1607-1608.

11. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. 369. m2094.
12. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020. 7(7). E69.
13. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M., Bonanomi E., D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
14. Hennon T.R., Penque M.D., Abdul-Aziz R., Alibrahim O.S., McGreevy M.B., Prout A.J., Schaefer B.A., Ambrusko S.J., Pastore J.V., Turkovich S.J., Gomez-Duarte O.G., Hicar M.D. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23. 101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
15. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23. 395(10237). 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
16. Jindal A.K., Pilia R.K., Prithvi A., Guleria S., Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2019. 15 (10). 1089-1104.
17. Jin P., Luo Y., Liu X., Xu J., Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front. Pediatr*. 2019. 7. 423.
18. Han S.B., Lee S.Y. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World J. Pediatr*. 2020; 10.1007/s12519-020- 00360-6.
19. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. 395(10239). 1771-1778.
20. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., Auriau J., Grimaud M., Oualha M., Beghetti M., Wacker J., Ovaert C., Hascoet S., Selegny M., Malekzadeh-Milani S., Maltret A., Bosser G., Giroux N., Bonnemaïn L., Bordet J., Di Filippo S., Mauran P., Falcone Eicher S., Thambo J.B., Lefort B., Moceri P., Houyel L., Renolleau S., Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. Epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
21. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care*. 2020. 24(1). 353.
22. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. 395(10234). 1417-1418.
23. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19> (date of access 05/05/2020).
24. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. M., 2014. 10-16. in Russian.
25. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395 (10229). 1033-1034.
26. Bhattacharjee S., Banerjee M., Pal R. COVID-19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020. S097475591600204.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Долина А.Б. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА В Г. ЧИТЕ.....	1
Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Вихарева Е.Э. АССОЦИАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....	10
Богданов И.Г., Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Щербинина О.А., Игнатова Н.В., Бикбаева М.В. ТРОМБОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИБРИНОВОГО СГУСТКА У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОДВЕРГНУТЫХ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	18
Большедворская О.А., Протасов К.В., Колчина Т.Ю., Небесных А.В., Дворниченко В.В., Сандаков Я.П. БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ.....	29
Воскресенская Н.А., Орлова Г.М. ИЗМЕНЕНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ДИАЛИЗОТЕРАПИИ.....	39
Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Сутягин И.В., Ларионова Т.А., Дьячков К.А. ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И МАРКЕРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА.....	47
Кочерова В.В., Попова Н.Г. ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	56
Марковская А.И., Гаймоленко И.Н. БРОНХОФОНОГРАФИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ.....	65
Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Желтовский Ю.В., Вардугина В.В., Вырупаев А.В. ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ОПЕРИРОВАННЫХ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» БЕЗ ПЕРЕЖАТИЯ ИЛИ С ЧАСТИЧНЫМ ПЕРЕЖАТИЕМ АОРТЫ.....	70
Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Гончарова Е.В., Калинкина Т.В., Медведева Н.А. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19).....	76

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Быков Ю.В. ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ.....	85
--	----

Левченко Н.В., Потапова Н.Л. БЕССИМПТОМНАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – НЕВИДИМЫЙ РЫЧАГ ПАНДЕМИИ?.....	96
Покоева З.А., Витковский Ю.А. ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ. АЛЬФА- СУБЪЕДИНИЦА.....	105
Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА.....	117

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,

ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Казанцева Л.С., Брылева Л.И., Татарников А.Н., Казанцев В.Н., Веселова Е.В., Шаповалов К.Г. МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19), У ДЕТЕЙ.....	127
--	-----