

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

3
2021



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2021_3_1

УДК 616.379 – 008.64

Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У МУЖЧИН И У ЖЕНЩИН

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

Цель исследования. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9, A1298C гена MTHFR, C634G гена VEGFA у мужчин и женщин при синдроме диабетической стопы.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции исследованы полиморфизмы генов у 72 мужчин и 127 женщин с диабетической стопой и 73 мужчин и 125 женщин с неосложненным сахарным диабетом. Анализ результатов включал соответствие закону Харди-Вайнберга, хи квадрат Пирсона, отношение шансов и его доверительный интервал.

Результаты. У мужчин с сахарным диабетом и диабетической стопой выявлены различия между частотой встречаемости вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9. Генотип A/G встречался чаще в 1,8 раза при сахарном диабете. Частота генотипа G/G при диабетической стопе выше в 1,6 раза. При указанном генотипе риск развития диабетической стопы возрастает в 2 раза. У женщин с диабетической стопой генотип A/A полиморфизма A1298C гена MTHFR встречался чаще в 1,2 раза. Генотип A/C у женщин с сахарным диабетом встречался чаще в 1,5 раза. Генотип C/C при диабетической стопе встречался чаще в 1,4 раза. При наличии генотипа A/C у женщин риск развития синдрома диабетической стопы снижается на 50 %.

Заключение. Генотип G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию диабетической стопы. Генотип C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин ассоциирован с протективным действием относительно развития диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, мужчины, женщины

Troitskaya N.I, Shapovalov K.G., Mudrov V.A.

GENETIC PREDICTORS OF DIABETIC FOOT SYNDROME DEVELOPMENT
IN MEN AND WOMEN

Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000

Purpose of the study. Analysis of the frequency of occurrence of polymorphisms C786T of the eNOS gene, Lys198Asn of the END1 gene, T1565C (Leu33Pro) of the ITGB3 gene, G1691A of the F5 gene, G20210A of the F2 gene, A8202G of the MMP9 gene, A1298C of the MTHFR gene, C634G of the VEGFA gene in women with diabetes

Materials and methods. The polymerase chain reaction method was used to study gene polymorphisms in 72 men and 127 women with diabetic feet and 73 men and 125 women with uncomplicated diabetes mellitus. Analysis of the results included Hardy-Weinberg law compliance, Pearson's chi-square, odds ratio, and its confidence interval.

Results: In men with diabetes mellitus and diabetic foot, differences were found between the frequency of occurrence of variants of the A8202G polymorphism of the MMP9 gene. The A/G genotype was found 1.8 times more often in diabetes mellitus. The frequency of the G/G genotype in diabetic foot is 1.6 times higher. With this genotype, the risk of developing a diabetic foot doubles. In women with diabetic feet, the A/A genotype of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene was 1.2 times more frequent. The A/C genotype in women with diabetes was found 1.5 times more often. The C/C genotype in diabetic feet was 1.4 times more common. In the presence of the A/C genotype in women, the risk of developing diabetic foot syndrome is reduced by 50%.

Conclusion. The G/G genotype of the A8202G polymorphism of the MMP9 gene in men predisposes to the development of diabetic foot. The C/C genotype of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene in women is associated with a protective effect on the development of diabetic foot.

Key words: diabetic foot, gene polymorphism, men, women.

Сахарный диабет является одной из серьезных медицинских и социальных проблем современного мира. Ежегодно отмечается неуклонный прирост заболеваемости во всем мире [1]. К 2030 г. прогнозируется увеличение количества больных данной патологией до 4,4% от общей популяции, что затронет более 350 млн. человек [2, 3]. Синдром диабетической стопы является одним из грозных осложнений сахарного диабета. В 55% случаев данное осложнение встречается у больных в возрасте от 25 до 75 лет [4, 5]. У 80% пациентов с синдромом диабетической стопы развивается гнойно-некротическое поражение мягких тканей, сопровождающееся бурным и непредсказуемым течением, часто носящее септический характер и в 30 % случаев приводящее к выполнению высоких ампутаций [6, 7].

Для реализации основных принципов современной персонализированной медицины актуальным является исследование генетического аспекта мультифакториальных заболеваний, к которым относится сахарный диабет и его осложнения, с целью выявления многочисленных генетических полиморфизмов, которые следует учитывать в сочетании с модифицируемыми и немодифицируемыми негенетическими факторами [8].

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования являлось проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9, A1298C гена MTHFR, C634G гена VEGFA у мужчин и женщин при синдроме диабетической стопы.

Материалы и методы. Исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.), соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Научная работа выполнялась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы (главный врач – Ф.Р. Чепцов) в период с 2016 по 2018 гг. В клиническую группу вошли 72 мужчины и 127 женщин со смешанной формой диабетической стопы и 73 мужчины и 125 женщин с сахарным диабетом без развития указанного осложнения. Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 тип, возраст больных от 50 до 75 лет.

Диагноз сахарный диабет у всех пациентов был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденных Минздравом России (2017 г.) [9].

Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва) (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва) на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д.м.н. Ю.А. Витковский).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей, десятичной доли единицы. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный анализ исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% CI). Значение уровня двухсторонней значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах. Полученные результаты исследований представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у мужчин (df = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом без диабетической стопы n = 73	Пациенты с диабетической стопой n = 72	χ^2	p	OR (95 % CI)
Полиморфизм C786T гена eNOS3					
Генотип C/C	45,2 % (33/73)	55,6 % (40/72)	2,248	0,326	1,515 (0,787 – 2,916)
Генотип C/T	34,5 % (25/73)	31,9 % (23/72)			0,901 (0,451 – 1,801)
Генотип T/T	20,5 % (15/73)	12,5 % (9/72)			0,552 (0,225 – 1,359)
Полиморфизм Lys198Asn гена END1					
Генотип Lys/ Lys	63 % (46/73)	56,9 % (41/72)	0,628	0,731	0,776 (0,399 – 1,511)
Генотип Lys/ Asn	28,8 % (21/73)	34,8 % (25/72)			1,317 (0,653 – 2,657)
Генотип Asn/ Asn	8,2 % (6/73)	8,3 % (6/72)			1,015 (0,311 – 3,309)
Полиморфизм T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3					
Генотип T/T	74 % (54/73)	59,7 % (43/72)	3,695	0,158	0,522 (0,258 – 1,054)
Генотип T/C	24,7 % (18/73)	36,1 % (26/72)			1,758 (0,859 – 3,6)
Генотип C/C	1,4 % (1/73)	4,2 % (3/72)			3,130 (0,318 – 30,826)
Полиморфизм G1691A гена F5					
Генотип G/G	91,8 % (67/73)	91,7 % (66/72)	1,0	1,0	0,985 (0,302 – 3,211)
Генотип G/A	8,2 % (6/73)	8,8 % (6/72)			1,015 (0,311 – 3,309)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм G20210A гена F2					
Генотип G/G	94,5 % (69/73)	94,4 % (66/72)	1,0	1,0	0,957 (0,23 – 3,983)
Генотип G/A	5,5 % (4/73)	5,6 % (4/72)			1,045 (0,251 – 4,353)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм A8202G гена MMP9					
Генотип A/A	28,8 % (21/73)	30,6 % (22/72)	6,767	0,034	1,090 (0,534 – 2,223)
Генотип A/G	42,5 % (31/73)	23,6 % (17/72)			0,618 (0,291 – 1,315)
Генотип G/G	28,8 % (21/73)	45,8 % (33/72)			2,055 (1,033 – 4,088)
Полиморфизм A1298C гена MTHFR					
Генотип A/A	41,1 % (30/73)	51,4 % (37/72)	4,964	0,084	1,515 (0,786 – 2,921)
Генотип A/C	43,8 % (32/73)	26,4 % (19/72)			0,459 (0,228 – 0,924)
Генотип C/C	15,1 % (11/73)	22,2 % (16/72)			1,61 (0,689 – 3,762)

Полиморфизм C634G гена VEGFA					
Генотип G/G	47,9 % (35/73)	51,4 % (37/72)	0,212	0,9	1,148 (0,598 – 2,202)
Генотип G/C	39,7 % (29/73)	36,1 % (26/72)			0,858 (0,438 – 1,679)
Генотип C/C	12,3 % (9/73)	12,5 % (9/72)			1,016 (0,379 – 2,726)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 - хи-квадрат, OR- oddsratio (отношение шансов), 95 % CI– 95 % доверительный интервалOR, p – уровень значимости между группами.

По полученным данным, у мужчин изученных групп не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмовC786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A1298C гена MTHFR и C634G гена VEGFA.

Согласно данным нашего исследования, у мужчин с неосложненным течением сахарного диабета и синдромом диабетической стопы выявлены значимые различия между частотой встречаемости вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9 ($\chi^2 = 6,767$, $p = 0,034$). Частота встречаемости генотипа A/A указанного полиморфизма гена MMP9 в группах сравнения не отличалась (28,8% и 30,6% соответственно). Генотип A/G полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще в 1,8 раза при сахарном диабете без осложнений. Частота встречаемости генотипа G/G при синдроме диабетической стопы была выше, чем при неосложненном течении заболевания в 1,6 раза. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма A8202G гена MMP9 у мужчин риск развития синдрома диабетической стопы возрастает в 2 раза (OR = 2,055, (95% CI 1,033 – 4,088)).

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у женщин (df = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом без диабетической стопы n = 125	Пациенты с диабетической стопой n = 127	χ^2	p	OR (95 % CI)
Полиморфизм C786T гена eNOS3					
Генотип C/C	44,8 % (56/125)	37 % (47/127)	1,589	0,452	0,724 (0,437 – 1,198)
Генотип C/T	42,4 % (53/125)	48 % (61/127)			1,256 (0,764 – 2,064)
Генотип T/T	12,8 % (16/125)	15 % (19/127)			1,198 (0,586 – 2,453)
Полиморфизм Lys198Asn гена END1					
Генотип Lys/ Lys	60,8 % (76/125)	62,2 % (79/127)	0,119	0,943	1,061 (0,639 – 1,763)
Генотип Lys/ Asn	33,6 % (42/125)	33,1 % (42/127)			0,976 (0,578 – 1,649)
Генотип Asn/ Asn	5,6 % (7/125)	4,7 % (6/127)			0,836 (0,273 – 2,561)
Полиморфизм T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3					
Генотип T/T	68,8 % (86/125)	58,3 % (74/127)	3,062	0,217	0,633 (0,377 – 1,062)
Генотип T/C	30,5 % (38/125)	40,9 % (52/127)			1,587 (0,944 – 2,670)
Генотип C/C	0,8 % (1/125)	0,8 % (1/127)			1,008 (0,062 – 16,292)

Полиморфизм G1691A гена F5					
Генотип G/G	98,4 % (123/125)	95,3 % (121/127)	1,0	1,0	0,328 (0,065 – 1,657)
Генотип G/A	1,6 % (2/125)	4,7 % (6/127)			3,05 (0,604 – 15,408)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм G20210A гена F2					
Генотип G/G	99,2 % (124/125)	96,1 % (122/127)	1,0	1,0	0,197 (0,023 – 1,709)
Генотип G/A	0,8 % (1/125)	3,9 % (5/127)			5,082 (0,585 – 44,136)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм A8202G гена MMP9					
Генотип A/A	39,2 % (49/125)	29,1 % (37/127)	2,848	0,241	0,638 (0,377 – 1,078)
Генотип A/G	32 % (40/125)	37,8 % (48/127)			1,291 (0,768 – 2,171)
Генотип G/G	28,8 % (36/125)	33,1 % (42/127)			1,141 (0,652 – 1,903)
Полиморфизм A1298C гена MTHFR					
Генотип A/A	41,6 % (52/125)	52 % (66/127)	6,692	0,036	1,519 (0,923 – 2,498)
Генотип A/C	46,4 % (58/125)	30,7 % (39/127)			0,512 (0,302 – 0,857)
Генотип C/C	12 % (15/125)	17,3 % (22/127)			1,537 (0,756 – 3,121)
Полиморфизм C634G гена VEGFA					
Генотип G/G	60,8 % (76/125)	62,2 % (79/127)	1,904	0,386	1,061 (0,639 – 1,763)
Генотип G/C	31,2 % (39/125)	33,9 % (43/127)			1,129 (0,666 – 1,763)
Генотип C/C	8 % (10/125)	3,9 % (5/127)			0,471 (0,156 – 1,421)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 - хи-квадрат, OR- oddsratio (отношение шансов), 95 % CI– 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости между группами.

При анализе полученных данных, нами установлено, что у женщин, страдающих сахарным диабетом и диабетической стопой, не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9 и C634G гена VEGFA.

По результатам нашего исследования, выявлены достоверно значимые отличия частоты встречаемости генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR в исследуемых группах. Генотип A/A указанного полиморфизма гена MTHFR встречался чаще у женщин с синдромом диабетической стопы в 1,2 раза. Частота встречаемости генотипа A/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин с неосложненным течением сахарного диабета была выше в 1,5 раза, чем в группе с диабетической стопой. Генотип C/C при синдроме диабетической стопы встречался чаще в 1,4 раза, чем при неосложненном течении заболевания.

При исследовании ассоциации вариантов генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR с развитием диабетической стопы нами установлено, что при наличии генотипа A/C у женщин риск развития синдрома диабетической стопы снижается на 50 % (OR = 0,512 (CI 0,302 – 0,857)).

С позиций нарушений метаболизма, прогрессирование сахарного диабета 2 типа определяется многообразной комбинацией модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. К основным немодифицируемым факторам относятся возраст, пол,

генетическая предрасположенность [10]. Нарушения углеводного обмена имеют четкую гендерную специфику и чаще встречаются у женщин, характеризуясь более агрессивным течением [11]. Особую роль в этом патогенезе играют специфичные для пола компоненты патогенетических изменений углеводного обмена, обусловленные действием половых гормонов [10].

Дефицит тестостерона у мужчин является патогенетическим фактором висцерального ожирения и гипергликемии, инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений [12]. В связи с этим, сочетание определенных генетических особенностей с недостаточностью тестостерона у мужчин, на наш взгляд, также вносит вклад и в развитие осложнений заболевания.

Вместе с тем, известно, что эстрогены обладают выраженным протективным действием к ткани поджелудочной железы, снижая уровень глюкозы за счет уменьшения выработки глюкагона [10]. В период менопаузы, на фоне эстрогенной недостаточности, женщины становятся более предрасположенными к развитию нарушений углеводного обмена. В связи с вышеизложенным, мы предполагаем, что протективный эффект эстрогенов в фертильном возрасте в сочетании с определенными генетическими особенностями у женщин при развитии сахарного диабета даже в период менопаузы снижает риск развития тяжелых осложнений заболевания.

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что генотип G/G полиморфизма A820G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы. Носительство генотипа C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин ассоциировано с протективным эффектом относительно развития синдрома диабетической стопы.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017. 40(Suppl 1). S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
3. Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Туешев Л.М., Нуретдинов А.Р., Лукин П.С. Синдром диабетической стопы. Стационарозамещающая методика на основе FASTTRACK-хирургии. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2019. 1-2. 72 – 79.
4. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat. Rev. Endocrinol. 2018. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
5. Glovac D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr.Cardiol. Rep. 2019. 21(4). 21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y. PMID: 30828746.
6. Дубровщик О.И., Гарелик П.В., Довнар И.С., Ракович Д.Ю., Сытый А.А. Реальные возможности снижения частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. 4 (52). 26 - 29.
7. Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Бюллетень Оренбургского научного центра Уralьского отделения Российской академии наук. 2016. 2. 1 - 13.
8. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. Профилактическая медицина. 2019. 3. 26 – 30.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостика Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Липатов Д.В.,

Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017. 1S. 1 – 121. DOI: 10.14341/DM20171S8.

10. Камынина Л.Л., Чернусь Н.П. Управление сахарным диабетом 2 типа: влияние урбанизации. Здоровье мегаполиса. 2020. № 2. 76-88.
11. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г., Ложкина Н.Г., Платонов Д.Ю. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. Ожирение и метаболизм. 2018.15(2). 3-10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
12. Bekaert M, Van Nieuwenhove Y., Calders P., et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*. 2015; 50(1): 202- 211. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017. 40(Suppl 1). S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
3. Koreyba K.A., Minabutdinov A.R., Tueshev L.M., Nuretdinov A.R., Lukin P.S. Diabetic foot syndrome. Inpatient replacement technique based on FASTTRACK-surgery. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: ambulatornayak hirurgiya*. 2019. 1-2. 72 – 79.
4. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
5. Glovac D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr. Cardiol. Rep*. 2019. 21(4). 21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y. PMID: 30828746.
6. Dubrovshchik O.I., Garelik P.V., Dovnar I.S., Rakovich D.Yu., Sytyy A.A. Real possibilities of reducing the frequency of lower limb amputations in patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015. 4 (52). 26 - 29.
7. Kurlaev P.P., Gritsenko V.A., Belozertseva Yu.P. Modern approaches to antibacterial therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk*. 2016. 2. 1 - 13.
8. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Pal'tsev M.A. Genetic research of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019. 3. 26 – 30.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostika E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.R., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Yu., Lipatov D.V., Shestakova E.A. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2017. 1S. 1 – 121. DOI: 10.14341/DM20171S8.
10. Kamynina L.L., Chernus' N.P. Management of type 2 diabetes mellitus: the impact of urbanization. *Zdorov'e megapolisa*. 2020. № 2. 76-88.
11. Tsygankova O.V., Badin A.R., Bondareva Z.G., Lozhkina N.G., Platonov D.Yu. Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018. 15(2). 3-10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
12. Bekaert M., Van Nieuwenhove Y., Calders P., et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*. 2015; 50(1): 202-211. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_8
УДК 616.71-007.151-053.2

Каргина И.Г., Щербак В.А.

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ

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

Резюме. Рахит несет в себе поражение различных органов и систем. Последствиями перенесенного рахита могут быть нарушения функционирования костной системы, дисбаланс в работе сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы.

Цель исследования: выявить клинические особенности и изменения метаболизма костной ткани при рахите у детей.

Материалы и методы. Проведено исследование биохимических проб крови 82 пациентов с рахитом и 26 проб здоровых пациентов. Возраст обследованных детей от 3 месяцев до 2 лет включительно.

Результаты. Установлено, что у детей одинаково часто встречается острое (46%) и подострое течение рахита (54%). На основании проведенного исследования отмечено, что патогномичным для развития рахита является снижение содержания кальцитриола и кальцитонина в сыворотке крови, повышение уровня остеопротегерина, паратиреоидного гормона и остеокальцина. Характерными показателями для острого течения является изменение паратиреоидного гормона и кальцитонина, для подострого течения характерны изменения остеопротегерина и остеокальцина.

Ключевые слова: рахит, дети, кальцитриол, остеопротегерин, коллаген.

Kargina I.G., Shcherbak V.A.

SOME CLINICAL AND BIOCHEMICAL PATTERNS IN CHILDREN WITH RICKETS

Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000

Summary. Rickets is a lesion of various organs and systems. The consequences of rickets can be violations of the functioning of the bone system, an imbalance in the cardiovascular system, the gastrointestinal tract, and the immune system.

The aim of the study was to identify clinical features and metabolic changes of the bone tissue in rickets in children.

Materials and methods. Biochemical blood samples of 82 patients with rickets and 26 samples of healthy patients were studied. The age of the examined children is from 3 months to 2 years inclusive.

Results. It was found that children have equally frequent acute (46%) and subacute rickets (54%). Based on the study, it was noted that the pathognomonic for the development of rickets is a decrease in the content of calcitriol and calcitonin in the blood serum, an increase in the level of osteoprotegerin, parathyroid hormone and osteocalcin. Characteristic indicators for the acute course are changes in parathyroid hormone and calcitonin, for the subacute course, changes in osteoprotegerin and osteocalcin are characteristic.

Key words: rickets, children, calcitriol, osteoprotegerin, collagen.

На протяжении всей жизни костная система подвержена процессам моделирования и ремоделирования [4]. Наиболее интенсивные процессы в костной ткани протекают в первые годы жизни. В это же время, из-за наличия факторов риска могут возникать нарушения обмена костной ткани. Рахит характеризуется нарушением равновесия между потребностями в кальции и фосфоре и недостаточностью поступления извне [3]. Наиболее широко раскрыты вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и последствий рахита, возникающих в старшем возрасте [1, 2]. Но, наряду с этим, раскрыты не все патогенетические механизмы, а также влияние перенесенного рахита на течение других заболеваний. Как уже доказано, помимо костных изменений при рахите происходит ухудшение течения фоновых заболеваний [5, 6]. Вот почему дальнейшее изучение клинических и биохимических закономерностей является важным в понимании развития рахита.

Цель исследования: выявить клинические особенности и изменения метаболизма костной ткани при рахите у детей.

Материалы и методы. Проведено сравнительное контролируемое клиническое исследование 82 пациентов с рахитом и 26 проб здоровых пациентов по типу случай-контроль (рисунок 1). Среди пациентов с рахитом сформировано 4 подгруппы по течению и степени тяжести, из них 20 пациентов с острым течением легкой степенью тяжести (1 подгруппа), 18 детей с острым течением средней степенью тяжести (2 подгруппа). С подострым течением легкой степенью было обследовано 20 детей (3 подгруппа), со средней степенью тяжести – 24 младенца (4 подгруппа). В исследовании принимали участие доношенные дети с манифестацией клинических признаков рахита (костные деформации, мышечная гипотония).

В группу контроля были отобраны здоровые доношенные дети.

Из исследования были исключены дети из социально-неблагоприятных и социально-уязвимых групп населения, дети с пороками развития, ВУИ, недоношенные и от многоплодной беременности.

У пациентов всех групп были определены уровни паратиреоидного гормона, кальцитриола, фосфора, кальция, остеопротегерина, остеокальцина, кальцитонина, С-концевого телопептида коллагена I типа, а также активность щелочной и кислой фосфатаз. Исследование биохимических показателей проводилось методом ИФА, колориметрическим, фотометрическим, оптимизированным кинетическим методами.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакетных компьютерных программ Statistica-10 (США), Microsoft Excel-2010 при помощи критерия хи-квадрат, критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Все пациенты основной группы с рахитом соответствовали критериям включения в исследование: были рождены в доношенный срок, антропометрические данные при рождении соответствовали норме и регистрировались в границах интервала от $-1SD$ до $+1SD$ по стандартам ВОЗ. На момент включения в исследование пациенты не имели других острых или хронических патологий. Средний возраст детей с острым течением $7,89 \pm 4,63$ месяцев, с подострым – $10,08 \pm 4,66$ месяцев.

Установлено, что у обследованных детей одинаково часто встречались острое (46%) и подострое течение рахита (54%; $p > 0,05$). У детей с легкой степенью рахита при остром течении преобладали процессы остеомалации – отмечалось размягчение швов и краев родничка (100%). У всех детей данной подгруппы присутствовали признаки возбуждения нервной системы: беспокойство, плаксивость, потливость головы, в особенности затылочной части, появление стойкого красного дермографизма. Задержка в нервно-психическом развитии у пациентов с легкой степенью острым течением рахита не отмечалась. Со стороны мышечной системы у всех пациентов регистрировалась умеренная гипотония в нижних конечностях, запоры преобладают у 72% детей.

Обследованные дети со средней степенью тяжести острым течением рахита имели склонность к процессам остеомалации (краниотабес). Со стороны нервной системы отмечалось угнетение: быстрая утомляемость, гипергидроз волосистой части головы, области шеи, тела, ладоней, появление стойкого красного дермографизма у всех пациентов. У 18% пациентов была зарегистрирована задержка нервно-психического развития II группы I степени. Гипотония мышц конечностей и передней брюшной стенки была отмечена у 89% пациентов, запоры у 84% детей.

Симптомы остеонной гиперплазии отмечались у всех детей с легкой степенью подострым течением рахита – выбухание лобных и затылочных бугров, ярко выраженные надбровные дуги у более половины пациентов (58%). Наблюдалось преобладание вегетативной нервной системы, проявляющееся такими симптомами, как гипергидроз волосистой части головы, особенно выраженный в затылочной области; стойкий красный дермографизм отмечен у всех младенцев. Нарушение нервно-психического развития II группы I степени. Гипотония мышц конечностей была зарегистрирована у всех пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде запоров наблюдались у 90% детей данной группы.

У пациентов со средней степенью тяжести подострым течением были диагностированы симптомы остеонной гиперплазии. При объективном осмотре отмечалось выбухание лобных и затылочных бугров (84% пациентов), уплощение затылочной части головы (100% детей), рахитические четки на передней поверхности грудной клетки пальпировались у 35% детей, О-образная деформация установки коленных суставов отмечена у 32% пациентов, у 78% наблюдалась задержка сроков прорезывания зубов. Со стороны нервной системы было преобладание симпатической нервной системы у всех детей. Задержка темпов нервно-психического развития на 1 эпикризный срок по 1-2 показателям отмечена у 66% младенцев.

В биохимическом анализе крови в группе детей с рахитом отмечены гипокальциемия, гипофосфатемия, снижение уровня кальцитриола и повышение активности щелочной фосфатазы (таблица 1).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови при рахите и у здоровых детей
(Ме [25; 75 центили]).

Показатель	Рахит, n=68				Здоровые дети, n=18
	Острое течение, n=38		Подострое течение, n=44		
	Легкая степень, n=20	Средне-тяжелая степень, n=18	Легкая степень, n=20	Средне-тяжелая степень, n=24	
1,25(OH) ₂ D ₃ (пмоль/л)	13,59 [7,73; 18,18]*	17,16 [14,05; 18,18]*	10,16 [3,39; 15,94]*	19,50 [17,69; 20,64]	34,80 [28,20; 73,80]
Кальций сыворотки (ммоль/л)	2,05 [2,01; 2,12]	1,92 [1,89; 1,94]*	1,90 [1,95; 2,02]*	1,68 [1,65; 1,71]*	2,40 [2,30; 2,47]
Фосфор сыворотки (ммоль/л)	1,07 [0,97; 1,09]*	0,81 [0,73; 0,82]*	0,91 [0,86; 1,06]*	0,71 [0,69; 0,72]*	1,47 [1,40; 1,50]
ЩФ (Ед/л)	518,05 [498,50; 523,05]*	722,10 [699,15; 726,70]*	577,45 [565,10; 603,00]*	698,35 [677,90; 725,67]*	202,90 [116,20; 290,60]

Примечание: * - $p < 0,05$ – уровень значимости различий по сравнению с группой контроля;

Содержание С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови снижено лишь в 1 подгруппе на 31% ($p > 0,05$) от уровня здоровых детей, в остальных подгруппах с рахитом отмечается повышение концентрации показателя (рисунок 1).

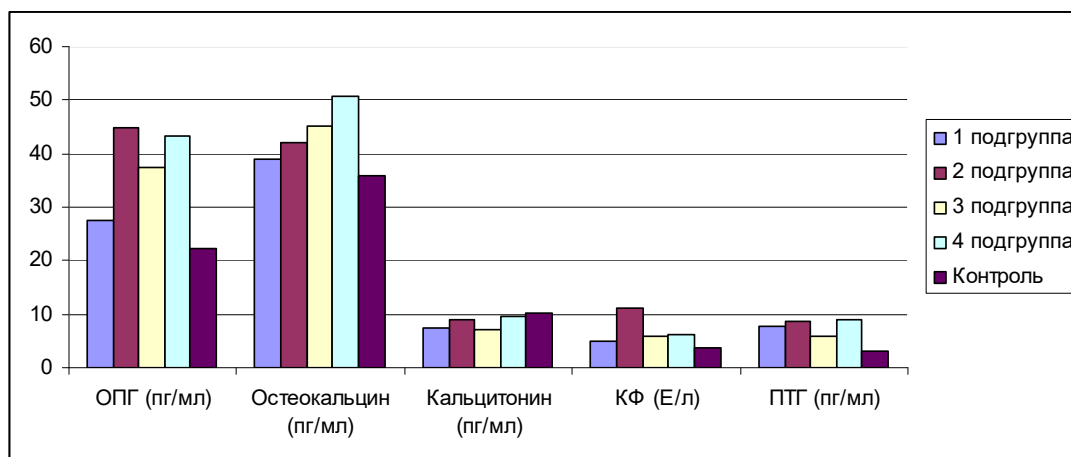


Рис. 1. Биохимические показатели сыворотки крови у детей (Медиана)

Максимальное повышение концентрации ОПГ наблюдается при средне-тяжелой степени (рисунок 1). Уровень кальцитонина значительно снижен в 1 подгруппе на 26% ($p<0,05$), в сравнении с контрольной группой и составляет 7,48 [3,84; 8,76]. Уровень остеокальцина в группах детей, больных рахитом, повышен значительно. Активность кислой фосфатазы выше в группе детей, больных рахитом. Концентрация паратиреоидного гормона при остром течении повышена в 2 раза ($p<0,05$) и составляет 7,70 [5,90; 9,50] и 8,65 [5,20; 10,50], соответственно.

Таким образом, у детей одинаково часто встречается острое (46%) и подострое течение рахита (54%). На основании проведенного исследования отмечено, что патогномичным для развития рахита является снижение содержания кальцитриола и кальцитонина в сыворотке крови, повышение уровня остеопротегерина, паратиреоидного гормона и остеокальцина. Характерными показателями для острого течения является изменение паратиреоидного гормона и кальцитонина, для подострого течения характерны изменения остеопротегерина и остеокальцина.

Выводы:

- Клиническими симптомами при остром течении являются: «податливость» краев большого родничка и швов черепа (100%), симптомы вегетативной дисфункции (100%); при подостром – выбухание лобных и теменных бугров (у 59% пациентов), а также умеренная варусная деформация нижних конечностей (у 47% детей), симптомы вегетативной дисфункции (100%) и мышечной гипотонии (у 100% детей).
- При остром течении рахита концентрация остеопротегерина в сыворотке увеличена в 2 раза, паратиреоидного гормона в 3 раза, С-концевого телопептида на 63%, остеокальцина на 16%, активность кислой и щелочной фосфатаз – в 3 раза, однако снижены кальцитриол в 2 раза, кальцитонин на 13%, кальций на 24%, фосфор на 55%. При подостром течении концентрация паратиреоидного гормона повышена в 3 раза, остеопротегерина в 2 раза, С-концевого телопептида на 25%, остеокальцина на 28%, активность кислой и щелочной фосфатаз - в 3 раза, однако снижены уровни кальцитонина на 30%, кальция сыворотки крови на 30%, фосфора в 2 раза, кальцитриола в 3 раза.
- При 1 степени увеличено содержание остеопротегерина в сыворотке в 2 раза, паратиреоидного гормона в 3 раза, С-концевого телопептида на 55%, остеокальцина на 15%, активность кислой и щелочной фосфатаз – в 3 раза, однако снижены уровни кальцитонина на 10%, кальция сыворотки крови на 18%, фосфора на 30% и кальцитриола в 2 раза. При 2 степени концентрация остеопротегерина повышена в 2 раза, паратиреоидного гормона в 3 раза, С-концевого телопептида на 24%, остеокальцина на 19%, активность кислой и щелочной фосфатаз – в 3 раза, однако снижены кальцитонин на 28%, кальций на 18%, фосфор на 25% и кальцитриол в 3 раза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Щербак В.А. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Каргина И.Г. – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. 89(3). 68-73.
2. Мальцев С.В. Рахит у детей: причины, диагностика, лечение. Практическая медицина. 2017. 5 (106). 44-48.

3. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. М. : ПедиатрЪ, 2018. 96 с.
4. Дворниченко М.В., Сизикова А.Е., Дмитриева Л.А. Характеристика маркеров нормального и патологического ремоделирования костной ткани в крови детей и подростков. Бюллетень сибирской медицины. 2016. 5(3). 24-32.
5. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic causes of rickets. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2017. 9(2). 88-105.
6. Holick M.F., Grant W.B. Vitamin D status and ill health. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. 2(4). 273-274.

References:

1. Zakharova I.N., Korovina N.A., Dmitrieva Yu.A. The role of vitamin D metabolites in rickets in children. Pediatrics. Journal named after. G.N. Speransky. 2010. 89(3). 68-73.
2. Maltsev S.V. Rickets in children: causes, diagnosis, treatment. Practical medicine. 2017. 5 (106). 44-48.
3. The national program «Vitamin D insufficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Union of Pediatricians of Russia. Moscow : Pедиатр, 2018. 96 p.
4. Dvornichenko M.V., Sizikova A.E., Dmitrieva L.A. Characteristics of markers of normal and pathological bone remodeling in the blood of children and. Bulletin of Siberian medicine. 2016. 5(3). 24-32.
5. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic causes of rickets. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2017. 9(2). 88-105.
6. Holick M.F., Grant W.B. Vitamin D status and ill health. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. 2(4). 273-274.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_13
УДК 616.248–053.2

Потапова Н.Л., Смоляков Ю.Н.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ROC-АНАЛИЗА В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРЕДИКТОРОВ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

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

Цель исследования. В статье рассмотрен аналитический подход к определению диагностической ценности и пороговых уровней ростовых факторов, необходимых для принятия диагностических решений о тяжести течения бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. У 95 пациентов с бронхиальной астмой разной степени тяжести и 24 детей группы контроля определены концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF-A). Диагностические значения изучаемых факторов проанализированы в ходе ROC-анализа и представлены в виде ROC-кривой.

Результаты и их обсуждение. Наибольшая концентрация ростовых факторов регистрировалась при тяжелом течении БА (р). В ходе ROC-анализа установлены пороговые значения для TGF $\beta 1$ – 106,2 пг/мл и VEGF-A – 59,2 пг/мл, уточнена информативность каждого показателя. Наибольшей диагностической значимостью обладает эндотелиальный фактор роста сосудов.

Заключение. ROC-анализ помогает оценить значимость диагностических медицинских технологий, что позволяет усовершенствовать алгоритм диагностики заболеваний.

Ключевые слова: ROC-анализ, бронхиальная астма, ростовые факторы.

Potapova N. L., Smolyakov Yu. N.

INFORMATIVE VALUE OF ROC ANALYSIS IN DETERMINING PREDICTORS OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

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

The purpose of the study. The article considers an analytical approach to determining the diagnostic value and diagnostically significant threshold levels of growth factors in severe bronchial asthma in children.

Materials and methods. Concentrations of transforming growth factor B1 and endothelial vascular growth factor were determined in 95 patients with bronchial asthma of varying severity and 24 children of the control group. The diagnostic values of the studied factors were analyzed in the course of the ROC analysis and presented in the form of an ROC-curve.

Results and discussion. The highest concentration of growth factors was recorded in severe bronchial asthma (p). During the ROC analysis, the threshold values for TGF $\beta 1$ - 106.2 pg/ml and VEGF-A – 59.2 pg/ml were established, and the information content of each indicator was clarified. The endothelial vascular growth factor has the greatest diagnostic significance.

Conclusion. ROC analysis helps to assess the importance of diagnostic medical technologies, which allows you to improve the algorithm for diagnosing diseases.

Key words: ROC analysis, bronchial asthma, growth factors.

Тяжелая бронхиальная астма является предметом пристального внимания пульмонологов и аллергологов в связи с высоким риском неконтролируемого течения, развития осложнений и низкого качества жизни детей. Наиболее неблагоприятным в прогностическом плане для течения бронхиальной астмы является ремоделирование дыхательных путей, приводящее к развитию фиксированной обструкции с необратимыми вентиляционными нарушениями [1].

К настоящему времени накоплено достаточное количество научно-исследовательских работ по вопросу репозиции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), свидетельствующих о вовлечении во внеклеточный гомеостаз множества молекул, выступающих индикаторами ремоделирования.

Шеддинг эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, субэпителиальный фиброз и гиперплазия гладкомышечных элементов наиболее выражены при тяжелой астме, при этом одним из индукторов ремоделирования внеклеточного матрикса выступает высвобождение ангиогенных медиаторов и факторов роста.

Несмотря на научно доказанные данные участия перечисленных факторов в структурной дезорганизации бронхов, сложно достоверно определить их диагностическую значимость в оценке процесса ремоделирования внеклеточного матрикса.

Подбор информативных показателей перестройки ЭЦМ возможен только при интегральном аналитическом подходе, обеспечивающем учет специфичности и чувствительности диагностических параметров [2, 3, 4].

Цель исследования: определить диагностическую значимость и пороговые значения эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при тяжелой бронхиальной астме у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 95 детей, больных бронхиальной астмой и 24 индивида 2 группы здоровья. Медиана возраста пациентов с БА составила $9,3 \pm 2,3$ года. В исследование не включались пациенты с обострением и состоянием декомпенсации хронических заболеваний, психическими расстройствами, пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Всем пациентам проведено традиционное комплексное обследование, определены сывороточные уровни эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

На основании полученных результатов обследования для проведения статистического анализа и оценки диагностической значимости изучаемых показателей для тяжелой бронхиальной астмы в когорте обследуемых пациентов выделено 2 клинические группы: 1 группа – пациенты с нетяжелым течением астмы (в эту группу объединены пациенты с БА легкой и среднетяжелой степени) – 39 пациентов; 2 группа – группа больных с тяжелой астмой (32 ребенка).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного специализированного языка программирования R версии 4.0.5. Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me, Q2 – второй квартиль), первым и третьим квартилем (Q1 и Q3 соответственно). Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ [5, 6]. При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора при принятии решения о состоянии пациента (тяжелое/нетяжелое) и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитывается чувствительность и специфичность предсказания. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности, 100% специфичности и заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC-кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальной величиной принятия диагностического решения. Оценка эффективности предсказания проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve). Значение рядом с пороговой точкой представлено в формате: порог (Sp – специфичность; Se – чувствительность). Корректность оценки результатов классификации оценивалась при помощи индекса Юдена ($=2 \cdot \text{AUC} - 1$). Чем больше значение индекса Юдена, тем выше диагностическая ценность показателя [7, 8, 9, 10].

Результаты и их обсуждение.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$. При сравнительном анализе у обследуемых с тяжелой БА зафиксировано повышение концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ практически в 3 раза в сравнении со здоровыми индивидами ($105,9$ [ДИ $38,4-142,3$] и $39,3$ [ДИ $26,4-111,4$] пг/мл соответственно) и в 1,7 раза против аналогичного параметра лиц 1 группы ($60,0$ [ДИ $16,6-103,5$] пг/мл) ($p < 0,01$). Полученные результаты могут отражать индукцию субэпителиального фиброза вследствие активации TGF $\beta 1$ и повышенного отложения коллагенов

I, III и V, фибронектина, тенасцина и ламинина у астматиков в сравнении со здоровыми людьми. Образование метаболически активных миофибробластов также инициируется трансформирующим фактором роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) за счет структурной дезинтеграции эпителия с эпителиально-мезенхимальным переходом и последующей трансформацией фибробластов.

Фактор роста эндотелия сосудов. Для пациентов с бронхиальной астмой характерна значительная неоваскуляризация, коррелирующая с тяжестью заболевания и объемом форсированного выдоха за первую секунду. Ангиогенез подслизистой оболочки инициируется состоянием локальной гипоксии в дыхательных путях за счет бронхообструктивного синдрома и в последующем ингибированием апоптоза эндотелиальных клеток сосудов эндотелиальным фактором роста сосудов и новообразованием капиллярных трубок за счет миграции перитцитов, стимулируемой ангиопоэтинами.

Анализ процессов неоангиогенеза проводился методом определения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови. Уровень VEGF-A у здоровых индивидуумов составил 42,4 пг/мл, составив 38,7% от концентрации сосудистого фактора у пациентов с тяжелым течением астмы – 109,5 пг/мл. У детей с нетяжелыми вариантами течения астмы аналогичный показатель превышал значения контрольной группы в 2 раза ($p < 0,01$). **Полученные результаты подтверждают активное участие фактора роста эндотелия в васкуляризации, наиболее выраженной при тяжелой БА.**

Диагностическую значимость TGF- $\beta 1$, VEGF-A определяли посредством ROC-анализа: на квадратной диаграмме для каждого биомаркера строили ROC-кривую, определяли пороговую точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью теста при ее использовании, а также площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

На рисунке 1 продемонстрированы данные ROC-кривой для TGF- $\beta 1$ со значением пороговой точки (cut-off point), специфичность и чувствительность в этой точке. Определением диагностической значимости TGF- $\beta 1$ явился показатель чувствительности, равной 68,8% и специфичности – 64,3%. Площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) TGF- $\beta 1$ составила 70,3% (0,703). Таблица координат ROC-кривой позволяет более точно избрать сочетание чувствительности – 0,688 (68,8%) и 1-специфичности – 0,357 (специфичность 0,643 или 64,3%), определившие диагностическую пороговую величину для тяжелой БА – точку отсечения – 106,20 пг/мл.

Точка отсечения 106,20 пг/мл (уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$) является пороговым диагностическим значением, свидетельствующем о высокой вероятности тяжелого течения бронхиальной астмы. Значение ниже 106,20 пг/мл свидетельствует о низком прогнозе формирования тяжелой бронхиальной астмы, выше 106,20 пг/мл ассоциируется с тяжелой бронхиальной астмой. Индекс Юдена для данного показателя равен 0,406.

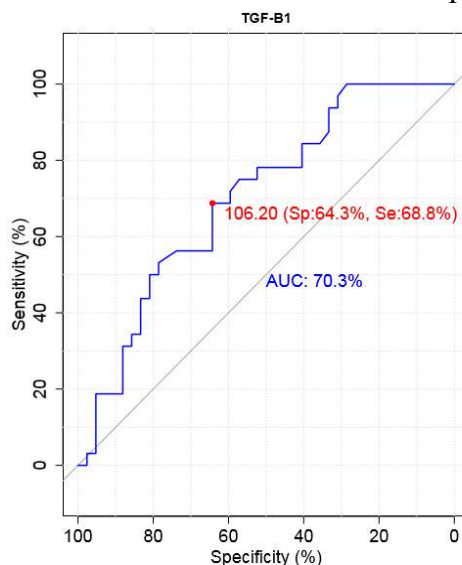


Рис. 1. ROC-кривая трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в диагностике тяжелой бронхиальной астмы: Se – чувствительность, Sp – специфичность, AUC – Area Under Curve.

Диагностическое пороговое значение эндотелиального фактора роста сосудов для тяжелого течения астмы у детей равно 59,20 пг/мл, при этом отмечалось повышение чувствительности и незначительное снижение специфичности в сравнении с предыдущим показателем – Se составила 81,2% и Sp – 61,9% (рис.2). Площадь AUC составила 74,6% (0,746), что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. Индекс Юдена составил 0,491.

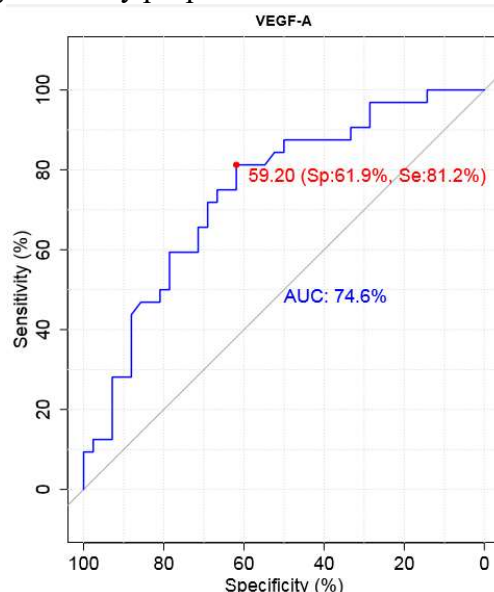


Рис. 2. ROC-кривая эндотелиального фактора роста сосудов в диагностике тяжелой бронхиальной астмы: Se – чувствительность, Sp – специфичность, AUC – Area Under Curve.

Оценка информативности диагностических параметров была проведена по площади под ROC-кривой (area under curve – AUC): $AUC \geq 90\%$ – выдающаяся информативность; $80\% \leq AUC < 90\%$ – высокая информативность; $70\% \leq AUC < 80\%$ – средняя информативность; $50\% < AUC < 70\%$ – незначительная информативность; $AUC \leq 50\%$ – плохая (неудовлетворительная) информативность.

Согласно проведенному ROC-анализу мы можем сделать вывод о средней достоверности прогноза тяжелой астмы такого предиктора, как TGF- β 1. Данный факт можно объяснить многокомпонентным взаимодействием и вовлечением разных молекул в патогенез тяжелого течения заболевания.

Для эндотелиального фактора роста сосудов диагностическим пороговым значением тяжелого течения бронхиальной астмы явилось 59,2 пг/мл. Сравнение площади AUC под каждой ROC-кривой подтвердило более высокую информативность эндотелиального фактора роста, что свидетельствует о большей чувствительности, высоком уровне корректности оценки диагностической значимости и предпочтительном выборе данного предиктора при диагностике тяжести бронхиальной астмы у детей.

На данном примере мы показали, что ROC-анализ позволяет уточнить специфичность и чувствительность изолированных диагностических параметров. Следует отметить, что данный статистический метод совершенствует оценку диагностических возможностей комплекса критериев и специализированных шкал.

Таким образом, ROC-анализ помогает выявить наиболее значимые для диагностики критерии. Эндотелиальный фактор роста сосудов можно использовать в качестве диагностического теста для дифференцированной оценки тяжелых форм бронхиальной астмы у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Вклад авторов в работу:

Потапова Н.Л. – 50% (планирование и проведение научно-исследовательской работы, ответственность за целостность частей рукописи).

Смоляков Ю.Н. – 50% (доработка рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность частей рукописи).

Список литературы:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. - Access mode: www.ginasthma.com.
2. Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. Медицинский совет. 2019.20.45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.
3. Старовойтов В.В., Голуб Ю.И. Сравнительный анализ оценок качества бинарной классификации. Информатика. 2020. 17(1). 87-101.
4. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. 19(6). 88-92.
5. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016. 8(4). 36-45.
6. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020 Aug 26.22(9). 938. doi: 10.3390/e22090938.
7. Saad M., Lee I. H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction. BMC Med Inform Decis Mak.2020. 20(1). 255.doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.
8. Li M., Yang T., He R., Li A., Dang W., Liu X., Chen M. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 20. 15. 3025-3037. doi: 10.2147/COPD.S273422.
9. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020. May 26. 22(6). 593.doi: 10.3390/e22060593.
10. Brindisi G., De Vittori V., De Nola R., Di Mauro A., De Castro G., Baldassarre M. E., Cicinelli E., Cinicola B., Duse M., Zicari A. M. The Role of Nasal Nitric Oxide and Anterior Active Rhinomanometry in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Asthma: A Message for Pediatric Clinical Practice. J Asthma Allergy. 2021. 14. 265-274. doi: 10.2147/JAA.S275692.

References:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. - Access mode: www.ginasthma.com.
2. Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. Meditsinskiy sovet. 2019.20.45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51. in Russian.
3. Starovoytov V.V., Golub Yu.I. Comparative analysis of quality assessments of binary classification. Informatika. 2020. 17(1). 87-101. in Russian.
4. Budarova K.V., Shmakov A.N., Sirota S.I. Possibilities of ROC-analysis in intensive care of newborns. Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's». 2017. 19(6). 88-92. in Russian.
5. Grigor'ev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. Zhurnal infektologii. 2016. 8(4). 36-45. in Russian.
6. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020 Aug 26.22(9). 938. doi: 10.3390/e22090938.
7. Saad M., Lee I. H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction. BMC Med Inform Decis Mak.2020. 20(1). 255.doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.

8. Li M., Yang T., He R., Li A., Dang W., Liu X., Chen M. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 20. 15. 3025-3037. doi: 10.2147/COPD.S273422.
9. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020. May 26. 22(6). 593. doi: 10.3390/e22060593.
10. Brindisi G., De Vittori V., De Nola R., Di Mauro A., De Castro G., Baldassarre M. E., Cicinelli E., Cinicola B., Duse M., Zicari A. M. The Role of Nasal Nitric Oxide and Anterior Active Rhinomanometry in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Asthma: A Message for Pediatric Clinical Practice. *J Asthma Allergy*. 2021. 14. 265-274. doi: 10.2147/JAA.S275692.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_19
УКД 616.314-002:612.015.6

Путнева А.С., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.,
Мищенко М.Н., Максименя М.В., Терешков П.П.

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ У ЛИЦ С КАРИЕСОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИТАМИНА D

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

Цель исследования. Оценить содержание антимикробных пептидов (кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3), липополисахарид-связывающего белка и свободной фракции трансформирующего ростового фактора бета-1 в смешанной слюне у лиц с кариесом на фоне различного статуса витамина D в организме.

Материалы и методы. В смешанной слюне у лиц с различной интенсивностью кариеса в зависимости от уровня активной формы витамина D в организме определяли концентрацию антимикробных пептидов – кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3, липополисахарид-связывающего белка методом ИФА, количество свободной фракции трансформирующего ростового фактора бета-1 – с помощью проточной цитофлуометрии. Содержание метаболита витамина D – 25(OH)D₃ в сыворотке крови оценивали методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2). Для статистической обработки результатов применялись непараметрические методы.

Результат. У лиц с кариесом содержание антимикробных пептидов – кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3 в слюне на фоне нормального уровня 25(OH)D₃ в организме увеличивается, а при недостатке активной формы витамина D – существенно снижается; количество LBP увеличивается при кариесе средней степени интенсивности и нормальном значении 25(OH)D₃, а при высоких цифрах индекса КПУ, вне зависимости от уровня активной формы витамина D, концентрация этого белка снижается; величины TGF- β 1 уменьшаются с усугублением интенсивности кариеса и дефицита 25(OH)D₃.

Заключение. При кариесе (особенно, отягощенном дефицитом 25(OH)D₃) наблюдаются значительные изменения в содержании растворимых пептидных соединений, участвующих в процессах защиты зуба от кариозных патогенов.

Ключевые слова: кариес, ротовая жидкость, пептиды, витамин D

*Putneva A.S., Karavaeva T.M., Fefelova E.V., Tsybikov N.N.,
Mishchenko M.N., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P.*

CONTENT OF SOME ANTIMICROBIAL AND REGULATORY PEPTIDES IN MIXED SALIVA IN INDIVIDUALS WITH DENTAL CARIES DEPENDING ON VITAMIN D LEVEL

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

The aim of the research is to evaluate the content of antimicrobial peptides (cathelicidin LL-37 and α -defensins 1-3), lipopolysaccharide binding protein (LBP) and free fraction of transforming growth factor beta-1 (Free Active TGF- β 1) in mixed saliva in individuals with dental caries associated with different vitamin D status in the body.

Materials and methods. The concentration of antimicrobial peptides-cathelicidin LL-37 and α -defensins 1-3, lipopolysaccharide binding protein in mixed saliva in individuals with different dental caries intensity depending on the active form of vitamin D level in the body is determined using the ELISA method, and the amount of free fraction of transforming growth factor beta-1 is determined using flow cytometry. The content of the vitamin D – 25(OH)D₃ metabolite in serum is evaluated by using the chemiluminescent immunoassay method (Access 2). Non-parametric methods were used for the statistical processing of the results.

Results. In individuals with dental caries, the content of antimicrobial peptides – cathelicidin LL-37 and α -defensins 1-3 in saliva increases against the background of a normal level of 25(OH)D₃ in the body, and significantly decreases with the deficiency of the active form of vitamin D; the amount of LBP increases in

case of dental caries of moderate intensity and normal range of $25(\text{OH})\text{D}_3$, and with a high DMFT index the concentration of this protein decreases regardless of the level of the active form of vitamin D; the values of TGF- $\beta 1$ decrease with the increase of the dental caries intensity and the $25(\text{OH})\text{D}_3$ deficiency.

Conclusion. In individuals with dental caries (especially, aggravated by 25 (OH) D_3 deficiency), significant changes are observed in the content of soluble peptide compounds involved in the processes of protecting the tooth from carious pathogens.

Key words: caries, oral fluid, peptides, vitamin D.

Учитывая бесспорность этиологического фактора возникновения кариеса зубов – кариесогенной микрофлоры, в современной концепции патогенеза данного состояния важная роль отводится нарушениям функционирования иммунологических механизмов полости рта [1].

Кариес зубов возникает тогда, когда микроорганизмы полости рта начинают разрушать минерализованные ткани эмали и дентина, затем проникают в мягкую соединительную ткань в пульпе зуба. Тем не менее, пульпа хорошо приспособлена для обнаружения и защиты от бактерий и их продуктов и задействует различные сложные защитные механизмы [2]. По периферии пульпы располагаются в несколько слоев одонтобласты, выстилающие пульповую камеру по направлению к дентину. Эти высокоспециализированные клетки не только образуют минерализованную ткань, но и выполняют иммунные функции: распознают патогены на ранней стадии кариеса, выделяют антибактериальные соединения, нейтрализуют бактериальные токсины. По мере того, как бактерии приближаются к пульпе, дополнительные типы клеток пульпы, включая фибробласты, стволовые и иммунные клетки, а также сосудистые и нейронные сети, вносят свой вклад в различные механизмы защиты [3, 4]. При бактериальном воздействии из дентина высвобождается трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta 1$), который вызывает накопление в слое одонтобластов незрелых дендритных клеток, положительных на HLA-DR, фактор XIIIa, CD68 и TbRII. Цитокин TGF- $\beta 1$ оказывает значительное действие на функцию одонтобластов, являясь мощным иммунодепрессантом и индуктором формирования межклеточного матрикса, играя тем самым важную роль в репаративном процессе дентина, регулируя пролиферацию, дифференцировку клеток [5].

Кроме того, в иммунном ответе против кариесогенных микроорганизмов принимают участие гуморальные факторы смешанной слюны, в состав которой входят разнообразные белки и антимикробные пептиды, выделяющиеся различными клетками ротовой полости. Это прежде всего эпителиальные клетки и фагоциты подслизистого слоя – в основном, нейтрофилы [6, 7, 8]. В слизистой оболочке полости рта также имеется специфическая лимфоидная ткань – Mucosa associated lymphoid tissue, с афферентными (индуктивными) и эфферентными (эффекторными) зонами [9].

Имеются данные, что кариес активно развивается на фоне недостатка витамина D [10]. Образовавшийся из витамина D кальцитриол является одним из основных гормонов, регулирующих фосфорно-кальцевый метаболизм и обеспечивающий минерализацию твердых тканей зубов [11]. Кроме того, данное биологически активное вещество обладает иммуномодулирующей функцией, в частности, способностью стимулировать выработку антимикробных пептидов, влиять на клетки иммунной системы [12, 13].

Цель исследования: оценить содержание антимикробных пептидов (кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3), липополисахарид-связывающего белка и свободной фракции трансформирующего ростового фактора бета-1 в смешанной слюне у лиц с кариесом на фоне различного статуса витамина D в организме.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 человек в возрасте от 19 до 23 лет без соматической патологии, здоровых на момент осмотра. Из них 40 человек с кариесом и нормальным уровнем активной формы витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл) в сыворотке крови были разделены на 2 группы в зависимости от интенсивности кариозного

процесса: 1 группа – 20 обследуемых со средней (индекс КПУ 4-8), 2 группа – 20 человек с высокой интенсивностью (индекс КПУ 9 и более) кариеса.

Аналогичным образом были сформированы две группы по 20 человек в каждой с кариесом и уровнем активной формы витамина D в сыворотке крови ниже нормы ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 30$ нг/мл): 3 группа – лица со средней интенсивностью процесса (индекс КПУ 4-8), 4 группа – лица с высокой интенсивностью (индекс КПУ выше 9).

Группу контроля составили 20 индивидуумов со средним индексом КПУ 1,5 (от 0 до 3) и уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови более 30 нг/мл.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу.

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

Исследование стоматологического статуса проводилось традиционными методами и инструментами по регламенту, описанному в национальном руководстве по терапевтической стоматологии и включало сбор жалоб, комплексный осмотр, индексную оценку кариеса и гингивита (КПУ, ICDAS II, УИК, Plaque Index PLI, индекс гигиены полости рта OHI-S по Green-Vermilion (1964), PMA (Parma, 1960), PBI (Muhleman, 1975).

Содержание метаболита витамина D – $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови проводилось методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2).

У всех лиц, принявших участие в исследовании, собирали ротовую жидкость, в которой определяли концентрацию антимикробных пептидов – кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3, липополисахарид-связывающего белка (LBP) методом ИФА с использованием наборов реактивов «Nucult biotech», Нидерланды и Cloud-Clone Corp (USA). Для определения уровня свободной фракции трансформирующего ростового фактора бета-1 (Free Active TGF- β 1) использовался набор мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 фирмы Biolegend (США), результаты оценивали с помощью проточного цитофлуометра Cytotflex LX (Beckman Coulter, США).

Анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics для Macintosh версии 23.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков множественные сравнения выполняли с применением критерия Краскела-Уоллиса, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови обследуемых лиц сформированных групп представлен на рисунке 1.

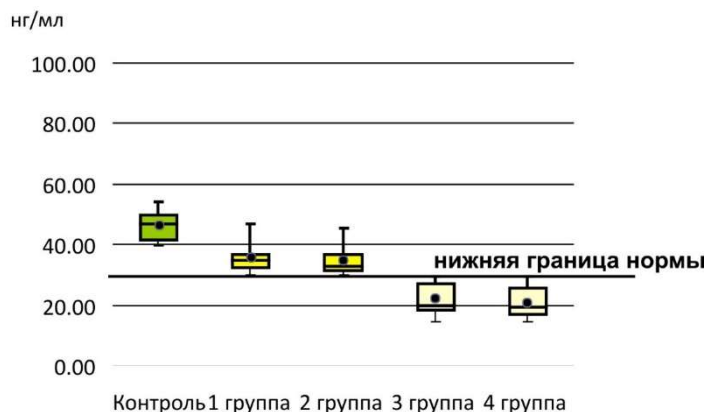


Рис. 1. Содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови обследуемых лиц.

Примечание: • Медиана; □ 25-75%; ⊥ Диапазон значений

Анализ полученных данных показал, что у лиц со средней активностью кариеса при содержании 25(OH)D₃ более 30 нг/мл концентрация кателицидина была выше на 36,4% ($p<0,001$) относительно контроля, однако в группе с высокой интенсивностью при нормальном уровне витамина D значения данного пептида не отличались ни от контрольных, ни от таковых в первой группе (Табл. 1). Тем не менее, в этой группе обследуемых выше контроля на 17,96% ($p=0,009$) были концентрации дефензинов. В 3 и 4 группах (на фоне недостатка и дефицита витамина D) значения кателицидина были существенно снижены относительно контроля (на 41,94% ($p<0,001$) и 47,19% ($p<0,001$ соответственно) и относительно групп с кариесом и нормальным уровнем 25(OH)D₃ ($p<0,001$). То же самое демонстрировали величины дефензинов, которые были ниже контрольных на 36,84% ($p<0,001$) в 3 группе и на 38,16% ($p<0,001$) – в 4 группе.

Таблица 1

Уровень противомикробных протеинов в ротовой жидкости у лиц в зависимости от интенсивности кариеса и содержания 25(OH)D₃.

Показатели/ Группы	Контроль КПУ от 0 до 3 (n=21)	1 группа КПУ от 4 до 8 (n=20)	2 группа КПУ от 9 до 14 (n=20)	3 группа КПУ от 4 до 8 (n=20)	4 группа КПУ от 9 до 14 (n=20)
Кателицидин LL-37 (нг/мл)	36,17 (18,45; 48,12)	49,34* (45,12; 57,11)	41,26 (31,78; 51,99)	21,00* (17,21; 23,12)	19,10* (14,88; 26,12)
α -дефензины 1-3, нг/мл	684,2 (583,9; 798,9)	798,8 (674,5; 899,4)	807,2* (684,2; 1023)	432,1* (379,0; 569,1)	423,1* (378,9; 567,2)
LBP (нг/мл)	66,01 (54,17; 79,02)	94,17* (54,32; 98,51)	21,97* (18,59; 48,12)	55,19* (34,56; 65,98)	16,43* (13,87; 18,98)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем

Как кателицидины, так и дефензины проявляют широкую антибактериальную и противогрибковую активность, а также противовирусные свойства [6]. Будучи катионными пептидами, и те, и другие адсорбируются на отрицательно заряженных мембранах бактерий, это сопровождается последовательной агрегацией протеинов и их интеграцией в липидный бислой мембран, что в свою очередь приводит к формированию ионных каналов и пор в мембране, и в результате – к гибели чужеродной клетки [6]. Альфа-дефензины 1-3, продуцируемые только нейтрофилами, хотя и имеют слабую активность в отношении микрофлоры полости рта [14], проявляют свойства иммунных активаторов и модуляторов, вызывают индукцию определенных цитокинов и являются хемоаттрактантами для дендритных клеток и Т-лимфоцитов [15]. Кателицидин (LL-37), секретируемый клетками эпителия, нейтрофилами, моноцитами, Т-лимфоцитами [16], обладает иммуномодулирующим действием, которое заключается в стимуляции иммунных клеток: нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, дендритных клеток, моноцитов и эозинофилов. Имеются сообщения о способах влияния кателицидинов на нейтрофилы. Данные пептиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет экспрессии белков Bcl-XL и, таким образом, ингибируют ранний апоптоз LL-37, также они усиливают активность хемотаксиса и миграцию этих клеток за счет ингибирования экспрессии поверхностных рецепторов CXCR2 [17]. Одним из основных механизмов врожденного иммунитета является формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET), а кателицидины способствуют образованию этих NET [16].

Исходя из имеющихся данных, можно сделать заключение, что на фоне нормальных значений витамина D в организме у пациентов с кариесом в ротовой жидкости повышается уровень противомикробных пептидов, возможно, как ответ на действие бактерий, вызывающих кариес. Падение же концентраций кателицидинов и дефензинов в группах с дефицитом витамина D, вероятно, свидетельствует о функциональной недостаточности эффекторных клеток врожденного иммунитета, основными из которых являются воспалительные макрофаги, именно они продуцируют катионные пептиды. Полученные результаты выглядят вполне логично, поскольку известно, что при бактериальной инфекции

на начальной стадии кальцитриол активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, индуцирует выработку IL-8, IL-1 β , последний усиливает синтез антимикробных пептидов кателицидина и β -дефензина (DEFB4) [13]. Кроме того, известно, что связываясь с рецептором (VDR), витамин D способствует экспрессии генов *camp* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина и β -дефенсинов в других клетках.

Изменения значений еще одного обязательного участника врожденного иммунитета – липополисахарид-связывающего белка выглядели следующим образом: на фоне нормальных значений 25(OH)D₃ при средней интенсивности кариеса уровень данного белка был максимальным и превышал контроль на 36,4% ($p=0,041$). В группе с высоким индексом КПУ значение этого же показателя было ниже контроля на 66,7% ($p<0,001$), а также меньше, чем в первой группе на 76,7% ($p<0,001$). У лиц с низким количеством 25(OH)D₃ и средней интенсивностью кариеса не наблюдалось роста LBP, что статистически значимо не отличалось и от контроля. В группе с низким уровнем витамина и высоким индексом КПУ значения LBP были ниже, чем в контроле на 75,1% ($p<0,001$), но не отличались от таковых в группе лиц с нормальным содержанием 25(OH)D₃ и той же интенсивностью кариеса.

Липополисахарид-связывающий белок с высокой степенью аффинности связывается с липополисахаридами, липотейхоевой кислотой, липопептидами и пептидогликанами мембран бактерий, тем самым способен предотвращать адгезию микроорганизмов на поверхности клеток макроорганизма, что, с другой стороны, облегчает его дальнейшее соединение с CD14 моноклеарных макрофагов, с последующим TLR4/MD2-опосредованным эндоцитозом образованного протеинового комплекса [18]. LBP секретируется нейтрофилами и эпителиальными клетками слизистой оболочки, в том числе и в ротовой полости. Кроме того известно, что данный белок участвует в угнетении продукции провоспалительных цитокинов макрофагами [18]. Недостаточная секреция этого соединения у лиц с низким уровнем витамина D может привести к усугублению патологического процесса.

Как видно из рисунка 2, значения Free Active TGF- β 1 во всех группах с кариесом были ниже контрольных: в первой группе – на 30,1% ($p=0,040$), во второй – на 52,2% ($p=0,009$), в третьей – на 58,7% ($p<0,001$), и в четвертой – на 63,9% ($p<0,001$). Хотя в 4-й группе содержание TGF- β 1 было на 48,5% ($p=0,005$) ниже, чем в первой, вероятно, интенсивность процесса деминерализации увеличивается по мере выраженности дефицита витамина D.

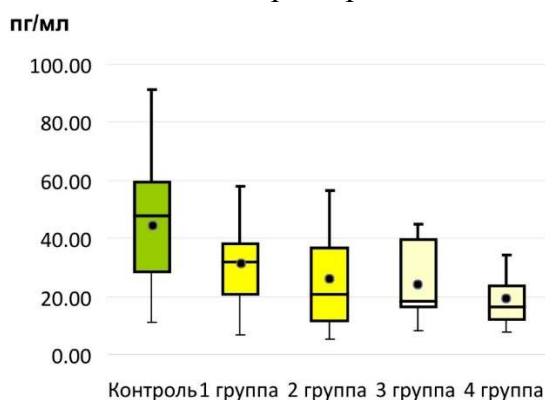


Рис. 2. уровень свободной фракции трансформирующего ростового фактора бета-1 (Free Active TGF- β 1) в группах обследуемых лиц.

Примечание: • Медиана; □ 25-75%; ┘┐ Диапазон значений.

Процесс образования репаративного дентина, формирование клеточных взаимодействий в комплексе дентин-пульпа происходит под регуляторным воздействием факторов роста. Известно, что в пульпе зуба имеется несколько изоформ трансформирующего фактора роста (TGF), которые экспрессируются одонтобластами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами пульпы зуба на поверхности плазматической мембраны клеток, либо связываются с межклеточным матриксом [5]. Предполагается, что физиологическая функция TGF- β в зрелых одонтоблестах связана с образованием вторичного дентина, а также с

деградацией матрикса при повреждении зубов. Одонтобласты под влиянием TGF- β 1 синтезируют коллаген III типа. Вероятно, TGF- β 1 принимает участие и в антимикробной защите зуба, хотя этот механизм до конца не понятен. При повреждении пульпы TGF- β 1 стимулирует миграцию защитных и одонтобластоподобных клеток в зону повреждения. При попадании в зону воспаления TGF- β 1 превращается в активную молекулу и стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки мезенхимальных клеток пульпы в одонтобласты, а при уменьшении его синтеза наблюдается некроз и апоптоз клеток пульпы [5].

Таким образом, при кариесе (особенно, отягощенном дефицитом 25(OH)D₃) наблюдаются значительные изменения в содержании растворимых пептидных соединений, участвующих в процессах защиты зуба от кариозных патогенов. В связи с этим дальнейшие детальные исследования способности дентино-пульпарного комплекса и мукозального иммунитета ответить на кариозный раздражитель, даже на самой начальной стадии его прогрессирования, являются весьма актуальными.

Вывод. У лиц с кариесом содержание антимикробных пептидов – кателицидина LL-37 и α -дефензинов 1-3 в слюне на фоне нормального уровня 25(OH)D₃ в организме увеличивается, а при недостатке активной формы витамина D – существенно снижается; количество LBP увеличивается при кариесе средней степени интенсивности и нормальном значении 25(OH)D₃, а при высоких цифрах индекса КПУ, вне зависимости от уровня активной формы витамина D, концентрация этого белка снижается; величины TGF- β 1 уменьшаются с усугублением интенсивности кариеса и дефицита 25(OH)D₃.

Конфликт интересов и вклад авторов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Путнева А.С. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, сбор клинического и биологического материала, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи).

Каравасева Т.М. – 20% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи)

Фефелова Е.В. – 20% (написание текста статьи, научное редактирование статьи утверждение окончательного варианта статьи).

Цыбиков Н.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи и утверждение окончательного варианта статьи).

Мищенко М.Н. – 15 % (сбор клинического и биологического материала, утверждение окончательного варианта статьи).

Максименя М.В. – 15% (анализ литературы по теме исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Терешков П.П. – 15 % (научное и техническое редактирование статьи).

Список литературы:

1. Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Ломова А.С. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости. Кубанский научный медицинский вестник. 2015. 2. 131-136.
2. Frenkel E.S., Ribbeck K. Salivary mucins protect surfaces from colonization by cariogenic bacteria. Appl. Environ. Microbiol. 2015. 81. 332-338.
3. Farges J.C., Alliot-Licht B., Baudouin C., Msika P., Bleicher F., Carrouel F. Odontoblast control of dental pulp inflammation triggered by cariogenic bacteria. Front. Physiol. 2013. 4. 326.
4. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y., Widbiller M., Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues. Int. J. Mol. Sci. 2021. 22(3). 1480.

5. Takahiko Niwa, Yasuo Yamakoshi, Hajime Yamazaki, Takeo Karakida, Risako Chiba, Jan C.-C. Hu, Takatoshi Nagano, Ryuji Yamamoto, James P. Simmer, Henry C. Margolis, Kazuhiro Gomi. The dynamics of TGF- β in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 4450.
6. Карпук И.Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2014. 4. 79-93.
7. Лхасаранова И.Б., Пинелис Ю.И. Специфические и неспецифические факторы защиты полости рта в норме и при хроническом генерализованном пародонтите. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018. 1. 152-163.
8. Bostanci N., Mitsakakis K., Afacan B., Bao K., Johannsen B., Baumgartner D., Müller L., Kotolová H., Emingil G., Karpíšek M. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci. Rep*. 2021. 11. 6406.
9. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018. 39(1). 81-88.
10. Deane S., Schroth R.J., Sharma A., Rodd C. Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: a case-control study. *Paediatr. Child. Health*. 2018. 23(3). e40-e45.
11. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017. 2. 38-47. [Akhplova V.O., Brin V.B. Obmen kal'tsiya i ego gormonal'naya regulyatsiya] *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii* – *Journal of fundamental medicine and biology*. 2017. 2. 38-47. (in Russ.)]
12. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2018. 43(3). 331-334.
13. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol. Sci*. 2018. 19(8). pii: E2355.
14. Diamond D.L., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Ganz T., Dale B.A. Detection of beta-defensins secreted by human oral epithelial cells. *J. Immunol. Methods*. 2011. 256. 65-76.
15. Fábíán T.K., Hermann P., Beck A., Fejérdy P., Fábíán G. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int. J. Mol. Sci*. 2012. 13(4). 4295-4320.
16. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J. Immunol*. 2013. 15. 191-201.
17. Zohaib Khurshid, Mustafa Nasee, Faris Yahya I. Asiri, Maria Mali, Rabia Sannam Khan, Haafsa Arshad Sahibzada, Muhammad Sohail Zafar, Syed Faraz Moin, Erum Khan. Significance and diagnostic role of antimicrobial cathelicidins (LL-37) peptides in oral health. *Biomolecules*. 2017. 7(4). 80.
18. Kim S.J., Kim H.M. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep*. 2017 Feb. 50(2). 55-57.

References:

1. Prohodnaja V.A., Gajvoronskaja T.V., Lomova A.S. Prediction of recurrent currents of tooth decay among pregnant women laboratory method evaluation of antimicrobial activity of immunity oral liquid. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015. 2. 131-136. in Russian.
2. Frenkel E.S., Ribbeck K. Salivary mucins protect surfaces from colonization by cariogenic bacteria. *Appl. Environ. Microbiol*. 2015. 81. 332-338.
3. Farges J.C., Alliot-Licht B., Baudouin C., Msika P., Bleicher F., Carrouel F. Odontoblast control of dental pulp inflammation triggered by cariogenic bacteria. *Front. Physiol*. 2013. 4. 326.
4. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y., Widbiller M., Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22(3). 1480.
5. Takahiko Niwa, Yasuo Yamakoshi, Hajime Yamazaki, Takeo Karakida, Risako Chiba, Jan C.-C. Hu, Takatoshi Nagano, Ryuji Yamamoto, James P. Simmer, Henry C. Margolis, Kazuhiro Gomi. The dynamics of TGF- β in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 4450.

6. Karpuk I.Yu. Role of proteins of the saliva for the mucosal immunity. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2014. 4. 79-93. in Russian.
7. Lkhasaranova I.B., Pinelis Yu.I. Specific and nonspecific protective factors of the oral cavity in health and in chronic generalized periodontitis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2018. 1. 152-163. in Russian.
8. Bostanci N., Mitsakakis K., Afacan B., Bao K., Johannsen B., Baumgartner D., Müller L., Kotolová H., Emingil G., Karpíšek M. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci. Rep.* 2021. 11. 6406.
9. Shchubelko R.V., Zuikova I.N., Shuljenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*. 2018. 39(1). 81-88. in Russian.
10. Deane S., Schroth R.J., Sharma A., Rodd C. Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: a case-control study. *Paediatr. Child. Health*. 2018. 23(3). e40-e45.
11. Akhpolova V.O., Brin V.B. Calcium exchange and its hormonal regulation. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2017. 2. 38-47. in Russian.
12. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018. 43(3). 331-334.
13. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(8). pii: E2355.
14. Diamond D.L., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Ganz T., Dale B.A. Detection of beta-defensins secreted by human oral epithelial cells. *J. Immunol. Methods*. 2011. 256. 65-76.
15. Fábíán T.K., Hermann P., Beck A., Fejérdy P., Fábíán G. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. 13(4). 4295-4320.
16. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J. Immunol.* 2013. 15. 191-201.
17. Zohaib Khurshid, Mustafa Nasee, Faris Yahya I. Asiri, Maria Mali, Rabia Sannam Khan, Haafsa Arshad Sahibzada, Muhammad Sohail Zafar, Syed Faraz Moin, Erum Khan. Significance and diagnostic role of antimicrobial cathelicidins (LL-37) peptides in oral health. *Biomolecules*. 2017. 7(4). 80.
18. Kim S.J., Kim H.M. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep.* 2017 Feb. 50(2). 55-57.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_27
УДК: 611.018:616.24-007-053.1-053.2

Сибира О.Ф., Игнатьева А.В., Долина А.Б., Шульгина А.Л., Дейкова Е.З.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

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

Цель исследования. Изучить патоморфологические особенности поражения респираторной системы при врожденных пороках сердца у детей.

Материалы и методы. В исследование включены данные 36 умерших детей с диагностированным врожденным пороком сердца в возрасте от 1 месяца до 3 лет ($2,3 \pm 4,9$ месяцев), из них 11 (31%) девочек и 25 (69%) мальчиков. На основании клинико-anamnestических показателей дана антенатальная и постнатальная клиническая характеристика группы наблюдения. Представлены описательные макроскопическая и микроскопическая характеристики гистологических срезов легочной ткани детей с врожденными пороками сердца, осложненными сердечной недостаточностью, проведена цитоморфометрия альвеолярной ткани (длина и ширина альвеол, толщина межальвеолярных промежутков). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007, Statistica v.10.0.

Результаты. При наличии врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы основная причина смерти детей – развитие сердечно-легочной недостаточности. Морфологически наличие застойной сердечной недостаточности и легочной гипертензии характеризуется внутриальвеолярным и интерстициальным отёком, периваскулярным фиброзом, перикалибровкой перибронхиальных сосудов. Признаками ремоделирования стенки бронхиального дерева являются дистрофические изменения клеток слизистой, отек стенок бронхов, расширение и полнокровие сосудов, геморрагии, гипертрофия и гиперплазия гладкомышечного компонента. У детей с врожденными пороками сердца толщина межальвеолярных перегородок в 2 раза больше, альвеолы уменьшены в размерах, их длина в 2,6 раза и ширина в 1,8 раза меньше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии патоморфологических изменений стенки бронхов и архитектоники альвеол у детей с врожденным пороком сердца с гиперволемией малого круга кровообращения.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дети, морфология, лёгкие.

Sibira O.F., Ignatyeva A.V., Dolina A.B., Shulgina A.L., Deikova E.Z.
**PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS IN CONGENITAL
HEART DEFECTS IN CHILDREN'**

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

The aim of the research. To study the pathomorphological features of the respiratory system lesions in children with congenital heart defects.

Materials and methods. The study included data from 36 deceased children with diagnosed congenital heart disease at the age from 1 month to 3 years (2.3 ± 4.9 months) with diagnosed congenital heart disease, of which 11 (31%) girls and 25 (69%) boys. Antenatal and postnatal clinical characteristics of the observation group were given on the basis of clinical and anamnestic parameters. Descriptive macroscopic and microscopic characteristics of histological sections of the lung tissue of children with congenital heart defects complicated by heart failure are presented, cytomorphometry of alveolar tissue (length and width of alveoli, thickness of interalveolar spaces) was performed. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Excel 2007, Statistica v.10.0 software package.

Results. In the presence of congenital cardiovascular disorders, the development of pulmonary heart diseases was the main cause of death among children. Morphological signs of the presence of congestive heart failure and pulmonary hypertension are intraalveolar and interstitial edema, perivascular fibrosis, peribronchial vessel pericalibration. Signs of remodeling of the wall of the bronchial tree are dystrophic changes in the cells of the mucous membrane, edema of the walls of the bronchi, dilation and plethora of blood vessels, hemorrhages, hypertrophy and hyperplasia of the smooth muscle component. In children with congenital heart defects, the

thickness of the interalveolar septa is 2 times greater, the alveoli are reduced in size, their length is 2.6 times and their width is 1.8 times less than in children of the comparison group ($p < 0.05$).

Conclusion. *The data obtained indicate the presence of pathomorphological changes in the wall of the bronchi and the architectonics of the alveoli in children with congenital heart disease with hypervolemia of the pulmonary circulation.*

Key words: *congenital heart disease, children, morphology, lungs.*

Детская кардиология и кардиохирургия достигли определенных успехов на современном этапе развития медицины. Однако в структуре причин смертности детей врожденные пороки сердца (ВПС) продолжают занимать одну из ведущих позиций [1-4]. Летальность и прогноз для жизни во многом зависят от анатомической сложности порока, развития осложнений и присоединения интеркуррентных заболеваний. Известно, что врожденные пороки сердца сопровождаются различными гемодинамическими и морфологическими изменениями в малом кругу кровообращения [5, 6], что приводит к функциональным нарушениям вентиляции легких и поражению дыхательной системы, клинически проявляющимися повторными заболеваниями респираторного тракта с наличием синдрома бронхиальной обструкции [7, 8]. Наиболее частой причиной смерти детей с ВПС является декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, которая сопровождается развитием дыхательной недостаточности и присоединением пневмонии [9]. Морфологическая картина легочной ткани мало описана у детей с врожденными пороками сердца, что определяет необходимость дальнейшего изучения состояния бронхо-легочной системы у этой когорты пациентов.

Цель исследования. Изучить патоморфологические особенности поражения респираторной системы при врожденных пороках сердца у детей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базах: ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро (заведующая отделением Е.З. Дейкова), ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии (заведующая кафедрой к.м.н., доцент В.И. Обыденко).

В исследование включены данные 36 умерших детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет ($2,3 \pm 4,9$ месяцев) с диагностированным врожденным пороком сердца, из них 11 (31%) девочек и 25 (69%) мальчиков.

Критерии исключения: дети, имеющие ВПС в сочетании с наследственными синдромами и множественными пороками развития; пациенты с хроническими, аллергическими и инфекционными заболеваниями бронхолегочной системы, множественными врожденными аномалиями внутренних органов.

На основании клинко-анамнестических показателей дана антенатальная и постнатальная клиническая характеристика группы наблюдения. Беременность у 100% женщин протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза. У 32 (89%) пациенток наблюдалась хроническая фетоплацентарная недостаточность. Острые респираторные вирусные инфекции в первой триместре отмечались у 15 (42%) человек. У 16 (44%) беременных в анамнезе инфицирование TORCH (Т – toxoplasmosis (токсоплазмоз); О – other infection (другие инфекции): ветрянка, гепатиты В и С, сифилис и т.д.; R – rubella (краснуха); С – cytomegalovirus (цитомегаловирус); Н – herpes simplex virus (простой герпес)) комплексом. Средний срок гестации новорожденных составил $37,2 \pm 2,8$ недель. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте – $7,1 \pm 1,9$, на 5 минуте – $8,0 \pm 1,7$ баллов. Масса тела детей при рождении $2740,8 \pm 647,2$ г. Пренатально пороки сердечно-сосудистой системы были диагностированы у 17 (47%) детей, женщинами были приняты решения сохранять беременность. В 16 (44%) случаях сложные врожденные пороки сердца не были диагностированы при проведении скрининговых обследований, 3 (8%) беременных не состояли на учёте в женских консультациях.

Исследованы гистологические срезы ткани легких 36 детей с врожденным пороком сердца. Для гистологического исследования производился забор ткани легкого (подвергался стандартной проводке и заливке в парафин, в виде тонких срезов, которые окрашивались

гематоксилином-эозином). Представлена описательная макроскопическая и микроскопическая характеристика легочной ткани. Проводилась цитоморфометрия альвеолярной ткани (длина и ширина альвеол, толщина межальвеолярных промежутков), при световой микроскопии (окуляр 20, объектив $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$ (увеличение в 200, 800 и 2000 раз), где изучались от 10 до 20 полей зрения каждого среза.

В группу сравнения вошли 10 детей без врожденных пороков сердца, причиной смерти которых явились: в 40% (4 человека) – внутриутробные инфекции, неуточненной этиологии с преимущественным поражением ЦНС, у 40% (4 детей) – гидроцефалия и в 20% случаев (2 ребенка) – некротизирующий энтероколит.

Сравниваемые группы не имели статистических различий по гестационному возрасту, среднему возрасту смерти, массе тела при рождении ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей по возрасту смерти, сроку гестации, массе при рождении, ($M \pm SD$)

Признаки	Основная группа $n = 36$	Группа сравнения $n = 10$	P^*
Возраст смерти, мес.	$2,3 \pm 4,9$	$2,5 \pm 1,2$	$> 0,05$
Масса тела при рождении, г	$2740,8 \pm 647,2$	$2771 \pm 370,6$	$> 0,05$
Срок гестации, нед.	$37,2 \pm 2,8$	$37,5 \pm 2,2$	$> 0,05$

*р – различия между группами оценены при помощи критерия Стьюдента

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007, Statistica v.10.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические методы с вычислением средних значений: среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении рядов данных различия между группами выявлялись при помощи критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Причиной смерти детей основной группы явилось развитие сердечно-легочной недостаточности в результате наличия врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы. 22 (61%) ребенка умерли в неонатальном периоде, 12 (33%) детей – в первом полугодии жизни. Два ребенка (6%) были старше года, в анамнезе им была проведена хирургическая паллиативная коррекция порока в НИИ ПК им Е.Н. Мешалкина г. Новосибирск.

В структуре врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы у 9 (25%) детей выявлена транспозиция магистральных сосудов, 6 (17%) – гипоплазия левых отделов сердца, 5 (13,5%) – сочетание коарктации аорты с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), 3 (8%) – единственный желудочек сердца в сочетании с транспозицией магистральных сосудов, 3 (8%) – коарктация аорты, 2 (5,5%) – атрезия легочной артерии, 2 (5,5%) – открытый атриовентрикулярный канал полная форма, 2 (5,5%) – тотальный аномальный дренаж легочных вен, 2 (5,5%) сочетание дефекта межпредсердной и межжелудочковой перегородок, 1 (3%) сочетание септальных дефектов со стенозом легочной артерии, 1 (3%) сочетание ДМЖП со стенозом атриовентрикулярного отверстия. Все пороки осложнялись тяжелой хронической сердечной недостаточностью с гиперволемией малого круга кровообращения. У 26 (72%) детей осложнением основного заболевания явилась застойная пневмония, что в совокупности с пороком развития сердечно-сосудистой системы обуславливало прогрессирующую дыхательную и сердечную недостаточность, приводящую к летальному исходу. У 10 (28%) детей состояние с первых часов жизни было тяжелым и заслуживало внимания за счет гемодинамических нарушений. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние детей прогрессивно ухудшалось, нарастала сердечно-сосудистая недостаточность с развитием застойно-дистрофических

изменений жизненно важных органов с отеком головного мозга и легких, что и явилось непосредственной причиной их смерти.

Морфологические изменения легочной ткани у детей с нарушением гемодинамики на фоне врожденных пороков сердца представлены в виде макроскопической и микроскопической картины. Из макроскопических описаний патологоанатомических вскрытий следовало, что у всех детей легкие были развиты анатомически правильно, деление крупных бронхов не нарушено, лобуляция правого и левого легкого полная. Выраженные нарушения гемодинамики способствовали развитию тяжелых застойных дистрофических изменений во внутренних органах детей.

Гистологическая картина срезов легких характеризовалась наличием ателектазов, диффузным утолщением межальвеолярных перегородок за счет отека, расширенных сосудов. Вне пневмонических фокусов просвет альвеол выполнен отечной жидкостью с примесью эритроцитов, лимфоцитов, макрофагов. Альвеолы у умерших детей были неправильной формы, просвет значительно уменьшен за счет сдавления полнокровными сосудами, отмечалось чередование воздушных альвеол, со сдавленными и спавшимися альвеолами. Бронхи различных калибров и бронхиолы с диффузной десквамацией эпителия слизистой, дистрофическими изменениями клеток, отеком стенок, полнокровными сосудами, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечного компонента, скудной воспалительной инфильтрацией или неравномерной лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией. На отдельных участках перибронхиальные сосуды склерозированы, просвет сужен, отмечалась пролиферация интимы и гипертрофия мышечного слоя. Сосуды микроциркуляторного русла полнокровны, расширены с эритроцитарными стазами и сладжами. У 40% детей с ВПС имелись признаки пневмофиброза в виде разрастания соединительной ткани вокруг сосудов и бронхов. Межальвеолярные перегородки были утолщены за счёт отека и выраженного фиброза.

Основной группе исследуемых проведена цитоморфометрия легочной ткани, результаты измерений размеров альвеол (длина и ширина) и межальвеолярных промежутков представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественная характеристика морфологической картины легочной ткани (M±SD)

Параметры	Основная группа n = 36	Группа сравнения n = 10	p*
Длина альвеол, мкм	45,1±13,4	116,0±27,7	0,03
Ширина альвеол, мкм	43,2±8,1	75,9±12,5	0,03
Толщина межальвеолярной перегородки, мкм	72,1±12,5	30,1±13,4	0,03

*p – различия между группами оценены при помощи критерия Стьюдента

У детей основной группы альвеолы уменьшены в размерах, как в длину в 2,6 раза, так и в ширину в 1,8 раза, чем у детей без патологии сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). Толщина межальвеолярных перегородок у детей с ВПС в 2 раза больше, чем у детей группы сравнения ($p = 0,03$). Увеличение толщины межальвеолярных перегородок обусловлено внутриальвеолярным и интерстициальным отёком, а также формированием периваскулярного фиброза, что свидетельствуют о наличии застойной сердечной недостаточности, легочной гипертензии и согласуется с данными литературы [6, 7, 11].

Выявленные изменения у обследуемых, по данным гистологической картины и цитоморфометрии легочной ткани, свидетельствуют в том числе и о необратимых компонентах бронхиальной обструкции, ремоделировании (фиброзе) слизистой и подслизистой слоев бронхов: дистрофические изменения клеток слизистой, отек стенок бронхов, расширение и полнокровие сосудов, геморрагии, гипертрофия и гиперплазия гладкомышечного компонента стенки бронхов. В свою очередь, морфологические изменения со стороны бронхолегочной системы у пациентов с ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения приводят к нарушению вентиляционной функции бронхов и альвеол с развитием дыхательной недостаточности, которая усугубляет течение ВПС.

Выводы.

1. У детей с врождёнными пороками сердца с гиперволемией малого круга кровообращения имеются макроскопические и гистологические изменения легочной ткани, характерные для застойной сердечной недостаточности и легочной гипертензии.
2. Нарушение архитектоники альвеол сопровождается утолщением межальвеолярных промежутков, уменьшением длины и ширины альвеол, что свидетельствует о компонентах бронхиальной обструкции, ремоделировании (фиброзе) слизистого и подслизистого слоев бронхов и требует дальнейшего изучения.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в работу:

Сибира О. Ф. – 50% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ данных, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление и направление для публикации).

Игнатьева А.В. – 30% (научно-исследовательская работа, статистический анализ данных, написание текста статьи).

Долина А.Б. – 10% (редактирование статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Шульгина А.Л. – 5% (техническое редактирование).

Дейкова Е.З. – 5% (предоставление гистологического материала и информационных данных групп исследований).

Список литературы:

1. Богачевская С.А., Капитоненко Н.А., Богачевский А.Н. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков сердца в России и Дальневосточном Федеральном округе за последние 10 лет. Дальневосточный медицинский журнал. 2016. 1. 96-101.
2. Кемельбеков К.С., Кожахметова У.А., Косымбетова Ш. К., Кузенбаева А.Е. Структура распространенность врожденного порока сердца у новорожденных детей в современном мире и Казахстане (литературный обзор). Молодой ученый. 2020. 2(292). 59-62.
3. Bano S., Akhtar S, Khan U. Pediatric congenital heart diseases: Patterns of presentation to the emergency department of a tertiary care hospital. Pak J Med Sci. 2020. 36(3). 333-337. DOI: 10.12669/pjms.36.3.1592.
4. Gundogdu Z., Babaoglu K., Deveci M. et al. A study of mortality in cardiac patients in a pediatric intensive care unit. Cureus. 2019. 11(11). 6052. DOI: 10.7759/cureus.6052
5. Самсыгина Г.А. Кашель у детей. Клиническое руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. ISBN 978-5-9704-4160-2.
6. Струков А.И., Серов В. В. Патологическая анатомия : учебник. 5-е изд., стер. М.: Литтерра, 2010. 880 с.
7. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей : практическое. Изд. 2-е, испр. и доп. Москва, 2015. 396 с.
8. Verhoeff K., Mitchell J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. Adv Physiol Educ. 2017. 41. 348–353. DOI: 10.1152/advan.00190.2016.
9. Кардиология детского возраста / под ред. А. Д. Царегородцева, Ю. М. Белозерова, Л. В. Брегель. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 784 с. ISBN 978-5-9704-2816-0.
10. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. 17(2). 101-124.
11. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2015: 342 с. ISBN 978-5-7982-0342-0.

References

1. Bogachevskaya S.A., Kapitonenko N.A., Bogachevskiy A.N. Epidemiological characteristics of congenital heart defects in Russia and the Far Eastern Federal District over the past 10 years. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016. 1. 96-101. in Russian.
2. Kemel'bekov K.S., Kozhakhmetova U.A., Kosymbetova Sh. K., Kuzenbaeva A.E. The structure of the prevalence of congenital heart disease in newborns in the modern world and Kazakhstan (literature review). *Molodoy uchenyy*. 2020. 2(292). 59-62. in Russian.
3. Bano S., Akhtar S., Khan U. Pediatric congenital heart diseases: Patterns of presentation to the emergency department of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2020. 36(3). 333-337. DOI: 10.12669/pjms.36.3.1592.
4. Gundogdu Z., Babaoglu K., Deveci M. et al. A study of mortality in cardiac patients in a pediatric intensive care unit. *Cureus*. 2019. 11(11). 6052. DOI: 10.7759/cureus.6052
5. Samsygina G.A. Cough in children. Clinical guidelines. Moscow : GEOTAR-Media, 2017. 176 p. ISBN 978-5-9704-4160-2. in Russian.
6. Strukov A.I., Serov V. V. Pathological anatomy: textbook. 5th edition. Moscow : Litterra, 2010. 880 p. in Russian.
7. Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children: a practical guide. 2nd edition. Moscow, 2015. 396 p. in Russian.
8. Verhoeff K., Mitchell J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv Physiol Educ*. 2017. 41. 348–353. DOI: 10.1152/advan.00190.2016.
9. Pediatric cardiology. Ed. A. D. Tsaregorodtseva, Yu. M. Belozerova, L. V. Bregel'. Moscow : GEOTAR-Media, 2014. 784 p. ISBN 978-5-9704-2816-0. in Russian.
10. Miklashevich I.M., Shkol'nikova M.A., Gorbachevskiy S.V. et al. Modern strategy for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018. 17(2). 101-124. in Russian.
11. Clinical practice guidelines for the management of children with congenital heart defects. Ed. L.A. Bokeriya. Moscow : NTsSSKh named fater A.N. Bakulev. 2015: 342 p. ISBN 978-5-7982-0342-0. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_33
УДК 616.831-005.1+616-008.64

^{1,2}Силкин В. В., ^{1,2}Ершов В. И., ¹Чалый В. А.,
¹Бредихин А. Ю., ¹Лозинская Т. Ю., ¹Сафронов Е. Ю.

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИСХОДА ТЯЖЁЛОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000,
Оренбург, ул. Советская, 6

² Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрореаниматологии
и нейрохирургии, 460048, Оренбург, пр. Победы, 140В

Цель исследования – уточнение прогностического значения синдрома полиорганной недостаточности в течении и исходах тяжёлого ишемического инсульта

Материалы и методы: в исследование включено 110 пациентов (49 мужчин, 61 женщина) с тяжёлым ИИ (NIHSS при поступлении ≥ 14 баллов), госпитализированных в течение 24 ч от начала заболевания. Проведен анализ динамических характеристик и зависимости вероятной летальности от тяжести полиорганной недостаточности. Использованы шкалы Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на 1, 3, 5 сутки госпитализации. Прогностическая значимость показателей определялась методом моновариантного логистического регрессионного анализа и сравнительной нелинейной регрессии (уровень статистической достоверности $p < 0,05$).

Результаты. С неблагоприятным исходом были ассоциированы кардиоэмболический подтип ИИ ($p = 0,023$), более низкая оценка по ШКГ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки ($p = 0,007$ на 5 сутки), более высокая оценка по шкалам SOFA ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки) и SAPS-II (ОШ 1,15; ДИ 95% 1,07; 1,24; $p < 0,001$). Показано, что кардиоэмболический подтип ИИ в сравнении с атеротромботическим подтипом ассоциируется с менее благоприятным жизненным прогнозом при значениях SAPS-II 30 – 45 баллов ($p < 0,05$).

Заключение. Полиорганная недостаточность является одним из ведущих факторов неблагоприятного исхода тяжёлого ишемического инсульта. При этом, ИИ кардиоэмболического подтипа ассоциируются с худшим прогнозом в сравнении с ИИ атеротромботического подтипа.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность, ишемический инсульт, прогнозирование исхода.

^{1,2}Silkin V.V., ^{1,2}Ershov V.I., ¹Chaly V.A., ¹Bredikhin A.Yu., ¹Lozinskaya T.Yu., ¹Safronov E.Yu.

MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION IN SEVERE ACUTE ISCHEMIC STROKE OUTCOME PROGNOSIS

¹ Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., Orenburg, Russia, 460000

² University Scientific and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, 140V
Prospect Pobedy, Orenburg, Russia, 460048

The aim of the research is evaluation of multiple organ dysfunction (MOD) prognostic value in outcome of patients with severe acute ischemic stroke (IS).

Materials and methods. 110 patients (49 men, 61 women) with severe acute IS (admission NIHSS ≥ 14) were included, onset to admission time was before 24 h. We evaluated MOD dynamic features and relation on probable mortality. We used monovariant logistic regression analysis, comparative nonlinear regression analysis for prognostic value evaluation (statistical significance level $p < 0,05$).

Results. With insufficient outcome were associated cardioembolic subtype ($p = 0,023$), lower GCS ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days), respiration dysfunction and mechanical ventilation ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days), vasopressors support ($p = 0,007$ on 5th day), higher SOFA ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days) and SAPS-II (OR 1,15, CI 95% 1,07; 1,24; $p < 0,001$). It revealed, that significantly higher mortality of cardioembolic subtype is seen in 30 – 45 SAPS-II ($p < 0,05$) compare with atherotrombotic subtype.

Conclusion. MOD is one of the most important factors of severe IS outcome prognosis. Therefore, cardioembolic IS associated with worse outcome prognosis compare with atherotrombotic IS.

Key words: multiple organ dysfunction, ischemic stroke, outcome prognosis.

На сегодняшний день церебральный инсульт вообще и ишемический инсульт (ИИ) в частности сохраняет статус значительной медико-социальной проблемы. Инсульт остается основной причиной смертности и стойкой утраты трудоспособности среди взрослого населения [1, 2]. За последние десятилетия благодаря реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения наблюдается снижение летальности при отдельных формах заболевания [3]. Однако, при тяжёлых формах инсульта летальность остается высокой [4].

Тяжёлый ИИ характеризуется развитием выраженного неврологического дефицита, церебральных и экстрацеребральных осложнений [6, 7]. Церебральные осложнения включают отёк и дислокацию головного мозга, окклюзионную гидроцефалию, геморрагическую трансформацию; к наиболее частым экстрацеребральным осложнениям относятся инфекционные респираторные осложнения (трахеобронхит, пневмония, в том числе ИВЛ-ассоциированная) [8], кардиальные осложнения (ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда, аритмии) [9], венозные тромбоэмболические осложнения (тромбофлебит нижних конечностей, тромбоэмболия лёгочной артерии) [10], инфекции мочевыделительной системы и острое повреждение почек [11], синдром системной воспалительной реакции и сепсис [12, 13]. Развитие осложнений обуславливает формирование синдрома полиорганной недостаточности при тяжёлом ИИ. Недостаточность двух и более органных систем определяется как полиорганная недостаточность (ПОН) и служит неблагоприятным фактором клинического течения и исхода при тяжёлом ИИ [14, 15].

Важным компонентом интенсивной терапии являются объективная оценка степени тяжести и прогнозирование клинического течения и исхода у отдельно взятого пациента [16, 17]. С данной целью применяются разработанные шкалы оценки тяжести при критических состояниях APACHE-II, SAPS-II, шкала динамической оценки органной недостаточности SOFA [18, 19]. При этом, прогностические факторы клинического течения и исхода при тяжёлом ИИ и, в частности, прогностическое значение ПОН остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: уточнение прогностического значения синдрома полиорганной недостаточности в течении и исходах тяжёлого ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов (49 мужчин, 61 женщина) с тяжёлым ИИ, поступивших в блок реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГАУЗ «ГКБ им. Н. И. Пирогова» г. Оренбурга в период 2017–2020 гг. Всем пациентам при поступлении определена тяжесть ИИ по шкале National Institute of Health Stroke Score (NIHSS), выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, определён патогенетический подтип ИИ согласно критериям Trial of 10172 in Acute Stroke treatment (TOAST). Критерии включения: установленный диагноз ИИ, возраст 18–85 лет, госпитализация в течение 24 ч от начала заболевания, оценка по шкале NIHSS при поступлении ≥ 14 баллов, атеротромботический или кардиоэмболический подтипы ИИ. Критерии не включения: тяжёлая хроническая сердечная недостаточность 4-ый класс по NYHA, хроническая болезнь почек 5-ой стадии, терминальный цирроз печени, гистологически подтверждённые злокачественные новообразования, беременность. Всем пациентам производились диагностические и лечебные мероприятия согласно порядку и стандартам оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения.

Диагностика и оценка клинического течения ИИ включала общепринятые методы клинического и инструментально-лабораторного обследования. Оценка органной недостаточности производилась в соответствии с критериями Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) в течение 48 часов от начала интенсивной терапии и в соответствии с критериями Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на 1, 4, 7 сутки госпитализации. Оценивались степень тяжести церебральной недостаточности (ШКГ), дыхательной недостаточности (SpO₂, индекс оксигенации (ИО), необходимость респираторной поддержки, расширенные показатели газового гомеостаза), сердечно-сосудистой (СрАД, необходимость вазопрессорной поддержки), почечной (концентрация креатинина или

суточный диурез), коагуляторной (тромбоцитопения), печёночной недостаточности (общий билирубин). Конечной точкой исследования принят исход на 28 сутки в категориях выживания и летального исхода.

Обработка данных производилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные непараметрические показатели представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me [Q1; Q3]), категориальные в виде процентов. Для оценки достоверности различий количественных непараметрических показателей между группами применялся U-критерий Манна-Уитни, для категориальных показателей применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Препредикторная значимость показателей определялась с применением моновариантной логистической регрессии, метода сравнительной нелинейной регрессии. Принятый уровень статистической достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов исследуемой группы составил 73 [67; 79] года. 38 пациентов (34,54%) поступили в период до 4,5 ч от начала заболевания. Большинство пациентов были с первичным ИИ (64,55%), по патогенетическим подтипам распределение оказалось равномерным (АП и КП по 50%), по локализации очага преобладали пациенты с локализацией в каротидном бассейне – 50 пациентов (45,45%) в ЛСМА, 41 пациент (37,27%) в ПСМА. По результатам госпитализации выжили 50 пациентов (45,45%), летальный исход наблюдался у 60 (54,55%) пациентов. Кардиоэмболический подтип ИИ был ассоциирован с неблагоприятным исходом (ОШ 2,45 (ДИ 95% 1,12; 5,33), $p = 0,023$). Не наблюдалось различий между выжившими и умершими пациентами по возрасту, полу и времени госпитализации от начала заболевания. Возраст, пол, локализация и оценка по шкале NIHSS не были ассоциированы с исходом.

Экстрацеребральные осложнения у пациентов исследуемой группы были представлены пневмонией, ишемией миокарда и ОИМ, ТЭЛА, острым повреждением почек, синдромом системной воспалительной реакции. Пневмония диагностирована у 43 пациентов (39,09%), в том числе внебольничная пневмония – у 15 (12,73%), ИВЛ-ассоциированная (ИВЛАП) – у 22 (20%). Частота внебольничной и ИВЛАП была выше в группе пациентов с летальным исходом, однако, достоверная ассоциация с неблагоприятным исходом отсутствовала. ТЭЛА была диагностирована у 11 пациентов (10%), во всех случаях наблюдался летальный исход. Аналогично, только неблагоприятные исходы наблюдались у пациентов с остановкой кровообращения, проведением успешной СЛР и последующим развитием постреанимационной болезни (5 случаев, 4,54%), острым инфарктом миокарда (2 пациента, 1,82%) и у пациентов с тяжёлым острым повреждением почек (5 случаев, 4,54%). Развитие синдрома системной воспалительной реакции диагностировано в 49 случаях (44,54%), чаще у пациентов с летальным исходом, однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,101$).

При оценке динамики показателей полиорганной недостаточности на 1, 3 и 5 сутки, с неблагоприятным исходом оказались ассоциированы более низкая оценка по ШКГ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки ($p = 0,007$ на 5 сутки), развитие острой почечной недостаточности на 5 сутки. При этом, у пациентов с неблагоприятным исходом был более низкий индекс оксигенации на всех сроках исследования, наибольшее различие между группами наблюдалось на 3 сутки, однако не наблюдалось статистически достоверных различий. Сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в применении вазопрессоров в большинстве случаев имела место у пациентов с летальным исходом, острая почечная недостаточность развивалась только в этой группе у 2 пациентов. Острая печёночная недостаточность в исследуемых группах не наблюдалась; острая коагуляторная недостаточность и тяжёлая острая тромбоцитопения была зафиксирована у 1 пациента с летальным исходом. Достоверно ассоциированы с неблагоприятным исходом более высокая оценка по шкале SOFA на 3 сутки (в группе выживших 1 [1; 2] балла, в группе с неблагоприятным исходом 3 [2; 4] балла, ОШ 2,06 (ДИ 95% 1,47; 2,90), $p < 0,001$) и шкале

SAPS-II (в группе выживших 25,5 [21; 29] баллов, в группе с неблагоприятным исходом 34 [29; 53] баллов, ОШ 1,15 (ДИ 95% 1,07; 1,24), $p < 0,001$).

Прогностическая значимость оценки по шкале SAPS-II при различных патогенетических подтипах проанализирована методом сравнительного регрессионного анализа. Методом наименьших квадратов были получены коэффициенты регрессионных уравнений зависимости вероятной летальности от оценки по шкале SAPS-II для атеротромботического и кардиоэмболического подтипов (Рис. 1):

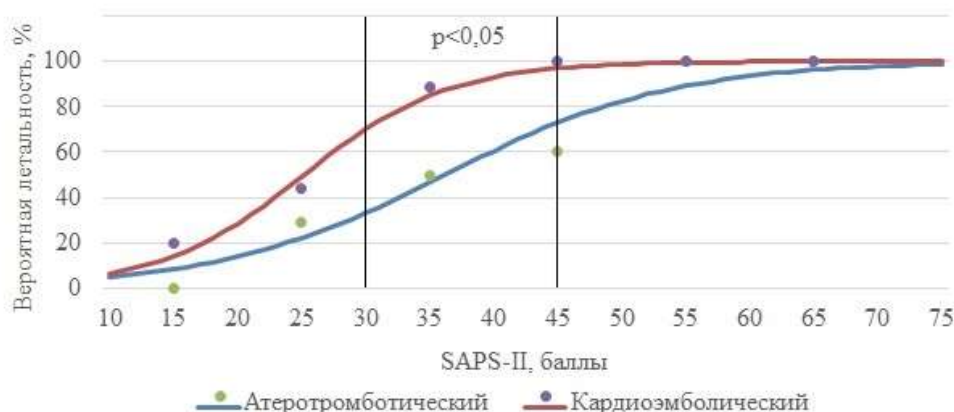


Рис. 1. Модель зависимости вероятной летальности от тяжести полиорганной недостаточности при ишемическом инсульте атеротромботического и кардиоэмболического подтипов.

В соответствии с математическими особенностями модель зависимости вероятной летальности кардиоэмболического ИИ от тяжести ПОН, определенной по шкале SAPS-II в баллах в первые 48 часов интенсивной терапии заболевания, имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{-4,4237+0,175674x}}{1 + e^{-4,4237+0,175674x}}$$

где y – вероятная летальность в %, x – тяжесть ПОН, выраженная в баллах по шкале SAPS-II.

График данной закономерности может быть разделен на пять фрагментов (Рис. 1).

Фрагмент № 1 – «нижнее плато», простирается до 15 баллов и соответствует летальности среднетяжелых инсультов с невыраженными явлениями полиорганной недостаточности. Вероятная летальность в этой группе больных не будет превышать 14,32%. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 0,95%/балл.

Второй фрагмент графика – «нижний изгиб», характеризуется нарастанием летальности. У пациентов данной группы наблюдается церебральная недостаточность в степени поверхностного и глубокого оглушения, а также начальные проявления дыхательной недостаточности (16–21 балл). Вероятная летальность в этом интервале не превышает 32,42%. Средняя скорость прироста летальности составляет 3,02%/балл.

Третий фрагмент графика – «быстрый подъем», характеризуется резким нарастанием летальности от 32,42 до 82,48 %. У пациентов данной группы наблюдается церебральная недостаточность в степени глубокого оглушения, а также начальные проявления паренхиматозной дыхательной недостаточности, обычно не требующие респираторной поддержки (22–34 балла). Однако, в данной группе наблюдается тенденция к нарастанию полиорганной недостаточности в последующие сутки с утяжелением церебральной и дыхательной недостаточности, присоединением сердечно-сосудистой недостаточности. Тяжесть ИИ в 34 балла является, на наш взгляд, критической точкой, т.к. именно при достижении этого значения начинаются принципиальные изменения прогноза летальности. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 3,85%/балл.

Четвертый фрагмент – «верхний изгиб», характеризует инсульты с высокой летальностью (82,48-95,05%). Тяжесть инсульта для этой группы больных колеблется от 35 и

до 42 баллов SAPS-II. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 1,57%/балл. Пациенты данной группы находятся преимущественно в сопоре, наблюдается паренхиматозная и вентиляционная дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, синдром системной воспалительной реакции, иногда наблюдаются признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Тем не менее, у этих пациентов высока вероятность дальнейшего прогрессирования полиорганной недостаточности с развитием неблагоприятного исхода.

Последний пятый фрагмент – «верхнее плато», характеризует группу больных с тяжестью инсульта выше 43 баллов и вероятной летальностью близкой к 100%. В данной группе пациентов развивается развёрнутая полиорганная недостаточность, представленная церебральной недостаточностью в степень комы, дыхательной недостаточностью с необходимостью респираторной поддержки, в ряде случаев требуется вазопрессорная поддержка. Клиническое течение в данной группе неблагоприятное с дальнейшим нарастанием полиорганной недостаточности, развитием центральной гипертермии, электролитных нарушений.

Модель зависимости вероятной летальности атеротромботического ИИ от тяжести ПОН, определенной по шкале SAPS-II в баллах в первые 48 часов интенсивной терапии заболевания, имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{-4,0725 + ,112549x}}{1 + e^{-4,0725 + ,112549x}}$$

где у – вероятная летальность в %, х – тяжесть ПОН, выраженная в баллах по шкале SAPS-II.

График данной закономерности также может быть разделен на пять фрагментов (Рис. 1).

Первый фрагмент «нижнего плато» соответствует оценке по шкале SAPS-II до 17 баллов, вероятная летальность у этих пациентов достигает 10,35%. Средняя скорость прироста вероятной летальности составляет 0,61%/балл. В данной группе явления органной недостаточности могут быть представлены церебральной недостаточностью в степени поверхностного оглушения.

Второй фрагмент – «нижний изгиб», для атеротромботического подтипа соответствует диапазону 18–27 баллов, вероятная летальность при данной тяжести составляет 10,35%–26,24%, средняя скорость прироста вероятной летальности – 1,59%/балл. У пациентов данной группы развивается более выраженная церебральная недостаточность до степени глубокого оглушения, имеются начальные проявления дыхательной недостаточности в виде одышки, возможны признаки системной воспалительной реакции в виде гипертермии, лейкоцитоза.

Фрагмент №3 – «быстрый подъём» - при атеротромботическом подтипе соответствует оценке 28–44 балла, при этом вероятная летальность нарастает от 26,24% до 70,67%. Средняя скорость прироста вероятной летальности – 2,61%/балл. В данной группе пациентов развивается клиника синдрома полиорганной недостаточности, церебральная недостаточность достигает степени глубокого оглушения и сопора, иногда комы I степени, развивается дыхательная недостаточность, главным образом паренхиматозная на фоне аспирационного синдрома, тяжёлого трахеобронхита и пневмонии, в ряде случаев требующая проведения инвазивной ИВЛ. Имеет место нестабильность гемодинамики в виде тахикардии, артериальной гипертензии, но сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью вазопрессорной поддержки в данной группе не наблюдается.

Фрагмент «верхнего изгиба» характеризуется диапазоном по шкале SAPS-II 45–55 баллов, вероятная летальность в данной группе – 70,67–89,26%, средняя скорость прироста вероятной летальности – 1,69%/балл. У пациентов данной группы церебральная недостаточность достигает уровня сопора – комы II степени, наиболее часто комы I степени, имеет место дыхательная недостаточность с необходимостью проведения ИВЛ; дыхательная недостаточность чаще вентиляционного типа с нарушением частоты и ритма дыхания, в ряде

случаев дыхательная недостаточность смешанная. Развивается сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью проведения вазопрессорной поддержки низкими и средними дозами вазопрессоров (для допамина – менее 10 мкг/кг/мин). Выражен синдром системной воспалительной реакции с фебрильной гипертермией, лейкоцитозом. В ряде случаев наблюдаются электролитные нарушения: гипер- и гипокалиемия. Острого повреждения почек тяжёлой степени у данных пациентов не зафиксировано.

Фрагмент №5 – «верхнее плато» – соответствует оценке выше 55 баллов по шкале SAPS-II с уровнем вероятной летальности 90,29–100%. У пациентов данной группы в наибольшей степени выражен синдром полиорганной недостаточности, большинство пациентов в коме II-III степени, всем проводится инвазивная ИВЛ, наблюдается дыхательная недостаточность вентиляционно-паренхиматозного типа. У большинства пациентов развивается сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью поддержки средними и высокими дозами вазопрессоров, наблюдается развитие острого повреждения почек с гиперкреатининемией более 300 мкмоль/л, олиго- и анурией. Развивается гипернатриемия, центральная гипертермия. В данной группе развиваются выраженные церебральные осложнения в виде отёка и дислокации головного мозга, окклюзионной гидроцефалии, обуславливающие нарастание тяжести полиорганной дисфункции.

При сравнительном анализе полученных регрессионных моделей для кардиоэмболического и атеротромботического подтипа необходимо отметить, что при сопоставимой вероятной летальности при оценке до 17 баллов по шкале SAPS-II, при большей степени тяжести происходит увеличение скорости нарастания вероятной летальности для обоих подтипов. Скорость нарастания вероятной летальности при кардиоэмболическом подтипе достигает максимума («быстрый подъём») уже при значениях тяжести 22–34 балла SAPS-II, в то время как при атеротромботическом подтипе только при значениях 27–44 балла, что обуславливает достоверно более высокую вероятную летальность при кардиоэмболическом подтипе на уровне 30–45 баллов SAPS-II ($p < 0,05$). При большей тяжести полиорганной недостаточности различия между подтипами статистически недостоверны.

Полученные закономерности могут быть рассмотрены с точки зрения теории самоорганизующихся систем [16]. В данном случае тяжёлый ИИ представляет из себя подобную систему, ключевым свойством которой является наличие управляющих параметров. Воздействие управляющих параметров приводит систему в состояние стабилизации, или аттрактора; в зоне аттрактора система в наименьшей степени подвержена воздействию флуктуаций, то есть внешних факторов. Управляющими параметрами в данном случае выступают патогенетические механизмы прогрессирования ИИ и развития ПОН, которые обуславливают летальный исход. Аттракторами являются области наименьшей и наибольшей летальности, в которых прогрессирование ИИ и развитие ПОН отсутствует или достигает максимума, соответственно. Характеристикой всей системы является уровень вероятной летальности. Внешними факторами являются мероприятия интенсивной терапии, направленные на купирование патогенетических механизмов, приводящих к прогрессированию ИИ (отёка головного мозга, гипоксии, сердечно-сосудистой недостаточности и ПОН в целом).

Как видно, при нарастании влияния управляющих параметров (прогрессировании ИИ и ПОН) система становится всё менее чувствительной к воздействию внешних факторов (интенсивной терапии). Описание зон неустойчивости системы, в которых вероятная летальность нарастает наиболее быстро, позволяет определить критерии необходимости увеличения интенсивности лечебных мероприятий, что может быть реализовано в виде усиления осмотической терапии или антибиотикотерапии, более раннего начала респираторной поддержки.

В данном случае, характеристикой тяжёлого ИИ как самоорганизующейся системы принята вероятная летальность, критерием управляющих параметров – степень тяжести полиорганной недостаточности по шкале SAPS-II в первые 48 часов интенсивной терапии.

Полученные данные указывают на необходимость интенсификации лечебных мероприятий при кардиоэмболической подтипе ИИ при более низкой степени тяжести ПОН в сравнении с атеротромботическим подтипом, а именно при оценке до 35 баллов по шкале SAPS-II.

Выводы.

1. С неблагоприятным исходом тяжёлого ИИ ассоциированы кардиоэмболический подтип, более низкая оценка по ШКТГ, дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ, сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки, более высокая оценка по шкалам SOFA и SAPS-II.
2. Полиорганная недостаточность является одним из ведущих факторов неблагоприятного исхода тяжёлого ишемического инсульта. При этом ИИ кардиоэмболического подтипа ассоциируются с худшим прогнозом в сравнении ИИ атеротромботического подтипа при тяжести ПОН от 30 до 45 баллов по шкале SAPS-II.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Силкин В. В. – оценка состояния проблемы, сбор и обработка фактического материала, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста статьи;

Ершов В. И. – идея исследования, дизайн исследования, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Чалый В. А. – оценка состояния проблемы, консультативная помощь в сборе и обработке данных, коррекция текста статьи;

Бредихин А. Ю. – дизайн исследования, коррекция текста статьи;

Лозинская Т. Ю. – оценка состояния проблемы, написание текста статьи;

Сафронов Е. Ю. – консультативная помощь в интерпретации результатов, коррекция текста статьи.

Список литературы:

1. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. 2. 112-132. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
2. Thomas H., Diamond J., Vieco A., Chaudhuri S., Shinnar E., Cromer S., Perel P., Mensah G.A., Narula J., Johnson C.O., Roth G.A., Moran A.E. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. Glob Heart. 2018. Sep. 13(3). 143-163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 3. 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Ершов В.И., Белкин А.А., Заболотских И.Б., Горбачев В.И., Грицан А.И., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Лейдерман И.Н., Щеголев А.В., Петриков С.С., Солодов А.А., Газенкамф А.А., Чирков А.Н., Силкин В.В., Сухотин С.К., Шамаев С.Ю., Горбачев С.В., Фишер В.В., Балаев И.В., Садриев Р.Р., Мирошниченко И.В., Карпец А.В., Редюков А.В., Султанова И.В., Зыбин К.Д., Тихомирова А.А., Конарева Т.И., Ходченко В.В., Зарипов Р.Ш., Борцов Н.А., Голубкина А.А., Горбунов Д.А., Туханов В.В., Ершова С.В., Мещеряков А.О., Кузьмичев Д.А., Болодурин К.С., Брагина Н.В., Стадлер В.В., Катасонов А.Г. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ

- исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. 4. 28–41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993. Jan. 24(1). 35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
 6. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. Intensive Care Med. 2019. Sep. 45(9). 1177-1189. doi: 10.1007/s00134-019-05705-y
 7. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschak B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019. Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
 8. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P., Suarez J.I., Bershad E.M. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. Cerebrovasc Dis. 2013. 35(5). 430-443. doi:10.1159/000350199
 9. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., Chopp M., Yan T., Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. Circ Res. 2017. 121(4). 451-468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170
 10. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Танащян М.М., Шабалина А.А., Костырева М.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. 1. 6-13.
 11. Гердт А.М., Шутов А.М., Белова Л.А., Губарева Е.А. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных инсультом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021. 1. С. 26-38. doi: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38
 12. Xu X., Yuan L., Wang W., Xu J., Yang Q., Zhu Y., Xu Y., Yang K., Ge L., Huang X., Zhou Z. Systemic Inflammatory Response Syndrome and Outcomes in Ischemic Patients Treated with Endovascular Treatment. Clin Interv Aging. 2020. Dec. 8. 2331-2340. doi: 10.2147/CIA.S281865
 13. Berger B., Gumbinger C., Steiner T., Sykora M. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit. J Crit Care. 2014. 29(2). 241-248. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.001
 14. Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Гулевская Т.С., Рябинкина Ю.В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2013. 1. 26-30.
 15. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., Li S., Hu W. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. PLoS One. 2016. Nov. 11(11). e0167189. doi: 10.1371/journal.pone.0167189
 16. Чирков А.Н., Ершов В.И. Прогностическое значение водно-электролитных нарушений в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта. Анестезиология и реаниматология. 2016. 6. 404-407. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-404-407
 17. Gattlinger T., Posekany A., Niederkorn K., Knoflach M., Poltrum B., Mutzenbach S., Haring H.P., Ferrari J., Lang W., Willeit J., Kiechl S., Enzinger C., Fazekas F.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2019 Feb. 50(2). 349-356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
 18. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the

European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996. Jul. 22(7). 707-710. doi: 10.1007/BF01709751

19. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in *JAMA*. 1994. May. 271(17). 1321]. *JAMA*. 1993. 270(24). 2957-2963. doi:10.1001/jama.270.24.2957

References:

1. Machinskiy P.A., Plotnikova N.A., Ul'yankin V.E., Rybakov A.G., Makeev D.A. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2019. 2. 112-132. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11. in Russian.
2. Thomas H., Diamond J., Vieco A., Chaudhuri S., Shinnar E., Cromer S., Perel P., Mensah G.A., Narula J., Johnson C.O., Roth G.A., Moran A.E. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018. Sep. 13(3). 143-163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511
3. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2018. 3. 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Ershov V.I., Belkin A.A., Zabolotskikh I.B., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Lebedinskii K.M., Protsenko D.N., Leiderman I.N., Shchegolev A.V., Petrikov S.S., Solodov A.A., Gazenkampf A.A., Chirkov A.N., Silkin V.V., Sukhotin S.K., Shamaev S.Yu., Gorbachev S.V., Fisher V.V., Balaev I.V., Sadriev R.R., Miroshnichenko I.V., Karpets A.V., Redyukov A.V., Sultanova I.V., Zybin K.D., Tikhomirova A.A., Konareva T.I., Khodchenko V.V., Zaripov R.Sh., Bortsov N.A., Golubkina A.A., Gorbunov D.A., Tukhanov V.V., Ershova S.V., Meshcheryakov A.O., Kuzmichev D.A., Bolodurin K.S., Bragina N.V., Stadler V.V., Katasonov A.G. Russian multicenter observational clinical study "Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)": a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020. 4. 28-41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993. Jan. 24(1). 35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
6. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive Care Med*. 2019. Sep. 45(9). 1177-1189. doi: 10.1007/s00134-019-05705-y
7. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
8. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P., Suarez J.I., Bershad E.M. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013. 35(5). 430-443. doi:10.1159/000350199
9. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., Chopp M., Yan T., Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res*. 2017. 121(4). 451-468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170

10. Ryabinkina Yu.V., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Kostyreva M.V. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016. 1. 6-13.
11. Gerdt A.M., Shutov A.M., Belova L.A., Gubareva E.A. Prognostic value of acute kidney injury in stroke patients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021. 1. C. 26-38. doi: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38
12. Xu X., Yuan L., Wang W., Xu J., Yang Q., Zhu Y., Xu Y., Yang K., Ge L., Huang X., Zhou Z. Systemic Inflammatory Response Syndrome and Outcomes in Ischemic Patients Treated with Endovascular Treatment. *Clin Interv Aging*. 2020. Dec. 8. 2331-2340. doi: 10.2147/CIA.S281865
13. Berger B., Gumbinger C., Steiner T., Sykora M. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit. *J Crit Care*. 2014. 29(2). 241-248. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.001
14. Piradov M.A., Gnedovskaya E.V., Gulevskaya T.S., Ryabinkina Yu.V. Severe stroke and multiple organic dysfunction syndrome. *Zhurnal Nevrologii im. B.M. Man'kovs'kogo*. 2013. 1. 26-30.
15. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., Li S., Hu W. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. *PLoS One*. 2016. Nov. 11(11). e0167189. doi: 10.1371/journal.pone.0167189
16. Chirkov A.N., Ershov V.I. Prognostic significance of water and electrolyte disorders in the acute period of severe ischemic stroke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016. 6. 404-407. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-404-407
17. Gatttringer T., Posekany A., Niederkorn K., Knoflach M., Poltrum B., Mutzenbach S., Haring H.P., Ferrari J., Lang W., Willeit J., Kiechl S., Enzinger C., Fazekas F.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb. 50(2). 349-356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
18. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996. Jul. 22(7). 707-710. doi: 10.1007/BF01709751
19. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in JAMA. 1994. May. 271(17). 1321]. *JAMA*. 1993. 270(24). 2957-2963. doi:10.1001/jama.270.24.2957

doi : 10.52485/19986173_2021_3_43
УДК 616.9-036.15

^{1,2}Шаповалов К.Г., ¹Степанов А.В., ²Бурдинская Ж.С.,
³Шакирьянова М.В., ³Янченко О.М.

ДИНАМИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕПАРАТОМ «ГАМ-КОВИД-ВАК»

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

² ГУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Чита, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Клинический медицинский центр», г. Чита, Российская Федерация

Цель исследования. Установить динамику уровня антител к SARS-CoV-2 после вакцинации препаратом «Гам-Ковид-Вак».

Материалы и методы. 30 медицинским работникам моногоспиталя (средний возраст 41,8 лет) осуществлялась 2-этапная вакцинация против COVID-19 вакциной Гам-Ковид-Вак по стандартной схеме. Начало вакцинации – 12.10.2020 г. Титры IgM и IgG к SARS-CoV-2 определялись методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-бест (Новосибирск). Уровень антител оценивали на 17-й день после введения первого и второго компонента вакцины, на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации. Содержание иммуноглобулинов представлено в BAU/мл. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 10,0.

Результаты. Наши исследования показали, что на 17-й день после вакцинации у всех обследованных выявляются IgM к SARS-CoV-2. В дальнейшем их уровень практически не изменялся к 38 дню после начала вакцинации. Однако к 51-му дню наблюдалось снижение содержания IgM к SARS-CoV-2. При изучении ранговых корреляций было показано, что концентрация антител класса IgM к SARS-CoV-2 на 38 день зависела от их содержания на 17 день после вакцинации ($r=0,77$), а на 51 сутки - от их содержания на 17 ($r=0,68$) и 38 сутки ($r=0,80$).

Уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 существенно возрастал после иммунизации 2-м компонентом и до 51-х суток от начала вакцинации не изменялся. К 81 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 резко падал (в 5,6 раз). Причем у 8 (27%) человек титр антител применяемой тест-системой не определялся. К 201 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 у 9 (31%) обследованных резко возрастал, а у 50% обследуемых антитела выявлялись вновь. Общее повышение титра IgG к SARS-CoV-2 составило от 81 к 201 дню в 3,2 раза.

Содержание IgG к SARS-CoV-2 на 17, 38 и 51 сутки коррелировало с концентрацией IgM, а также с IgG в более ранние сроки. При этом содержание IgG к SARS-CoV-2 на 81 сутки после вакцинации в меньшей степени зависели от концентрации IgM, а наблюдалась сильная корреляция с IgG на 51 сутки ($r=0,82$). На 201 сутки наблюдалась прямая положительная корреляционная связь IgG к SARS-CoV-2 с возрастом людей, участвующих в исследовании ($r=0,44$).

Ключевые слова: вакцинация, вакцина, SARS-CoV-2, IgM, IgG, Гам-Ковид-Вак.

^{1,2}Shapovalov K.G., ¹Stepanov A.V., ²Burdinskaya J.S., ³Shakiryayanova M.V., ³Yanchenko O.M.

DYNAMICS OF THE IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION WITH THE DRUG "GAM-COVID-VAC"

¹ Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000

² City Clinical Hospital No. 1, Chita, Russia

³ Clinical Medical Center, Chita, Russia

The aim of the research. To establish the dynamics of the level of antibodies to SARS-CoV-2 after the start of vaccination with the drug "Gam-Covid-Vac".

Materials and methods. 30 medical workers of the hospital (average age 41.8 years), were vaccinated against COVID-19 with the Gam-Covid-Vac vaccine according to the standard scheme. The beginning of vaccination was 12.10.2020. IgM and IgG titers for SARS-CoV-2 were determined by the ELISA method using the Vector-best test systems (Novosibirsk). The level of antibodies was assessed on the 17th day after the introduction of the first and second components of the vaccine, on the 51st, 81st and 201 days after the

start of vaccination. The content of immunoglobulins is presented in BAU/ml. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0.

Results. Our studies show that on the 17th day after vaccination, IgMs to SARS-CoV-2 are detected in all subjects. Their level practically did not change by the 38th day after the start of vaccination. By day 51, there was a decrease in the content of IgM to SARS-CoV-2. The concentration of IgM antibodies to SARS-CoV-2 on day 38 depended on their content on day 17 after vaccination ($r=0.77$), and on day 51 on their content on day 17 ($r=0.68$), and day 38 ($r=0.80$).

The level of IgG class antibodies to SARS-CoV-2 increased significantly after immunization with the 2nd component and changed from 51 days from the start of vaccination to 81 days after vaccination, the IgG titer to SARS-CoV-2 fell sharply (by 5.6 times). Moreover, in 8 (27%) people, the antibody titer was not determined by the test system used. By 201 days after vaccination, the IgG titer to SARS-CoV-2 in 9 (31%) of the examined patients increased sharply, and in 50% of the examined subjects, antibodies were detected again. The overall increase in the IgG titer to SARS-CoV-2 was from 81 to 201 days by 3.2 times.

The content of IgG to SARS-CoV-2 on days 17, 38 and 51 correlated with the concentration of IgM, as well as with IgG at an earlier time. At the same time, the content of IgG to SARS-CoV-2 on 81 days after vaccination was less dependent on the concentration of IgM, and there was a strong correlation with IgG on 51 days ($r=0.82$). On day 201, a direct positive correlation of IgG to SARS-CoV-2 was observed with the age of the people participating in the study ($r=0.44$).

Key words: vaccination, vaccine, SARS-CoV-2, IgM, IgG, Gam-Covid-Vak.

Вирус SARS-CoV-2 вызвал глобальную пандемию, причем число случаев заболевания в мире продолжает расти. Надежды на то, что будет быстро достигнут коллективный иммунитет, не оправдались. В настоящее время считается, что только эффективная вакцинация позволит справиться с пандемией COVID-19. Необходимо, чтобы у большинства населения имелаась иммунная защита к вирусу SARS-CoV-2. Совместные усилия врачей, академических лабораторий и фармакологических компаний по всему миру в темпах, ранее не имевших себе равных, привели к разработке вакцин от SARS-CoV-2 [1,2,3]. Однако до настоящего времени неизвестно, какой период времени сохраняется эффективная иммунная защита от COVID-19 при вакцинации.

Имеются сведения о сохранении иммунитета у выздоровевших людей. Так установлено, что COVID-19 в легкой форме вызывает образование лимфоцитов памяти, которые сохраняются и демонстрируют функциональные признаки противовирусного иммунитета не менее 3 месяцев. SARS-CoV-2-специфические лимфоциты памяти проявляли характеристики, связанные с мощной противовирусной функцией: Т-клетки памяти секретируют цитокины, и их число увеличивались при повторной встрече с антигеном, а В-клетки памяти запускали выработку антител [4].

В другой работе показан анализ иммунитета сроком до 6 месяцев после заражения. Было установлено, что уровень IgG к спайковому белку был относительно стабильным в течение этого периода. Спайк-специфические В-клетки памяти были более многочисленными через 6 месяцев, чем через 1 месяц после появления симптомов. Количество SARS-CoV-2-специфических CD4 Т-клеток и CD8 Т-клеток снизились наполовину к 3 месяцам [5].

Уровень IgG к SARS-CoV-2 достигал своего пика примерно на 22-28 день после заболевания и удерживался на высоком уровне в течение 4 месяцев, но очень резко снижался через 7 месяцев [6].

Во время фазы выздоровления после перенесенной инфекции падение уровня IgG наблюдалось у пациентов более 100 дней. Несмотря на это снижение, 92,3% пациентов оставались положительными по IgG через 3 месяца после появления симптомов [7].

В работе Zhou W. et al. показано, что концентрация сывороточных IgM и IgG, особенно у пациентов со средней степенью тяжести значительно снижалась в период с 4 по 10 неделю после начала заболевания. Примечательно, что уровни IgG у большого процента пациентов (77,5%) быстро уменьшались вдвое на втором месяце. Пациенты могут иметь устойчивый иммунитет против повторного заражения в течение как минимум 3 месяцев после начала заболевания [8].

Гуморальные иммунные ответы обычно характеризуются реакциями первичных антител IgM, за которыми следуют вторичные ответы антител, связанные с иммунной памятью и состоящие из IgG и IgA. Изучались концентрации антител с 49 по 73 дни после появления клинических симптомов. Показано, что нейтрализующий IgA оставался обнаруживаемым в слюне в течение более длительного времени, чем IgG [9].

Значительно меньше работ посвящено изучению продолжительности гуморального иммунитета при вакцинации к вирусу SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител против вируса COVID-19 были обнаружены у 90% на 29 день после первой дозы вакцины, независимо от дозы вакцины или возрастной группы, и достигли 96% к 57 дню. Титры оставались стабильными до 71 дня [10]. Содержание IgG к SARS-CoV-2 возрастало до 37 дня после начала вакцинации и сохранялось на этом уровне до 51 дня [11]. Иммунный статус против вируса COVID-19 сохраняется в течение 8 недель после вакцинации у взрослых пациентов в возрасте 18-55 лет [12]. Сывороточные нейтрализующие антитела продолжали обнаруживаться у всех пациентов, получивших вакцину до 119 дня после начала вакцинации [13].

Все эти исследования рассматривают лишь содержание IgG к SARS-CoV-2 в ранние сроки, в основном до 3-4 месяцев. И остается открытым вопрос о времени эффективности вакцины, на которое мы можем рассчитывать. От этого в значительной степени зависит кратность ревакцинаций от SARS-CoV-2, направленных на предотвращение заражения.

Цель исследования. Установить изменения уровня антител к COVID-19 при вакцинации.

При этом решались следующие задачи:

- выявить изменения титра IgM к SARS-CoV-2 на 17-й, 38-й, 51-й день после начала вакцинации.
- установить какие изменения происходят с IgG к SARS-CoV-2 на 17-й, 38-й, 51-й, 81-й и на 201 день после начала вакцинации.

Материалы и методы. Наши наблюдения проведены на 30 сотрудниках городской клинической больницы № 1 г. Читы, переоборудованной в моностационар для помощи больным с SARS-CoV-2. Демографические и антропометрические характеристики медицинских работников приведены в таблице 1.

Таблица 1

Возраст и масса тела людей, включенных в исследование

Показатель	Параметр	Результат исследования
возраст	М	41,8
	25%; 75 % ДИ	35,0; 47,0
	Min	27,0
	Max	58,0
Индекс массы тела	М	24,4
	25%; 75 % ДИ	22,4; 25,7
	Min	20,8
	Max	29,8

Все сотрудники были соматически здоровы, прошли ежегодную иммунизацию против гриппа, обследованы накануне вакцинации методами ПЦР и ИФА на наличие антител или выделения вируса SARS-CoV-2. Критерии не включения в исследование: положительные результаты обследования на наличие в крови иммуноглобулинов к вирусу SARS-CoV-2, выделение РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей.

Включенным в исследование медработникам осуществлялась 2-этапная вакцинация против COVID-19 вакциной Гам-Ковид-Вак по стандартной схеме. Начало вакцинации – 12.10.2020 г. В связи подтвержденным заболеванием COVID-19 в течение первой недели после введения препарата один человек исключен из программы.

Титры IgM и IgG к SARS-CoV-2 определялись методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-бест (Новосибирск) на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе «Текан ГмбХ» Австрия. Уровень антител оценивали на 17-й день после введения первого и второго компонента вакцины, на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации. Содержание иммуноглобулинов представлено в ВАУ/мл.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все медицинские работники подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №107 от 27.01.2021). За весь период наблюдения у включенных в исследование лиц не зарегистрировано случаев заболевания COVID-19.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft InC., США). Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (М), межквартильные интервалы (25-го; 75-го перцентилей). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью обнаружения зависимости титра IgG от IgM, а также выявления влияния антропометрических показателей на титр антител к SARS-CoV-2 использовались ранговые корреляции Спирмена.

Полученные результаты и обсуждение. Учитывая двухкомпонентный вариант вакцинации, мы посчитали наиболее приемлемым вариантом изучить уровень IgM и IgG к SARS-CoV-2 на 17-е дни после каждой инъекции. Для оценки сохранения уровня иммунитета также исследовали содержание антител, а именно IgG к SARS-CoV-2 в крови на 51-й, 81-й и 201 день после начала вакцинации.

Наши исследования показывают, что на 17-й день после вакцинации выявляются IgM к SARS-CoV-2 у всех обследуемых. В дальнейшем этот уровень практически не изменялся к 38 дню после начала вакцинации. Однако к 51-му дню наблюдалось снижение содержания IgM к SARS-CoV-2 (табл. 2). Следует отметить, что на 17-й день после иммунизации выявлен значительный разброс в его показателях, что нивелировалось к 38-му дню. Обращает внимание на себя также тот факт, что у 7% обследуемых практически уровень IgM в 10 раз превышал средние величины. При изучении ранговых корреляций было показано, что концентрация антител класса IgM к SARS-CoV-2 на 38 день зависела от их содержания на 17 день после вакцинации ($r=0,77$), а на 51 сутки – от их содержания на 17 ($r=0,68$) и 38 сутки ($r=0,80$). Эти данные вписываются в классические механизмы развития иммунного ответа на антиген.

Таблица 2

Изменение уровня иммуноглобулинов IgM к SARS-CoV-2 при вакцинации.

Параметр	Результат исследования антител на 17 день после вакцинации	Результат исследования антител на 38 день после вакцинации	Результат исследования антител на 51 день после вакцинации
М	1,61	1,76	0,78
25%; 75 % ДИ	0,30; 1,32	0,30; 1,98	0,20; 0,94
p1		0,44	
p2			<0,001

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 17-й и 38 день после начала вакцинации; p2 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 38-й и 51-й день после начала вакцинации.

Совсем другая картина наблюдается с уровнем антител класса IgG к SARS-CoV-2 (табл. 3). Он существенно возростал после иммунизации 2-м компонентом и до 51-х суток от начала вакцинации не изменялся. Необходимо обратить внимание на то, что после иммунизации 1-м компонентом на 17-й день низкий уровень IgG к SARS-CoV-2 регистрировался у 48%, а после иммунизации 2-м компонентом – только у 10% вакцинированных.

Таблица 3

Изменение уровня иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 при вакцинации

Параметр	17 сутки после вакцинации	38 сутки после вакцинации	51 сутки после вакцинации	81 сутки после вакцинации	201 сутки после вакцинации
М	6,41	12,36	12,47	2,23	7,06
25%; 75 % ДИ	1,19; 9,84	6,12; 16,82	9,68; 15,99	0,97; 3,60	1,32; 15,48
p1		0,0008			
p2			0,72		
p3				0,00013	
p4					0,035

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 17-й и 38 день после начала вакцинации; p2 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 38-й и 51-й день после начала вакцинации; p3 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 51-й и 81 день после начала вакцинации; p4 – статистическая значимость различий между результатом исследования антител на 81-й и 201-й день после начала вакцинации.

Следует обратить внимание, что к 81 суткам после вакцинации титр IgG к SARS-CoV-2 резко падал (в 5,6 раз). Причем у 8 (27%) человек титр антител не определялся. К 201 суткам после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 у 9 (31%) обследованных резко возростал, а у 50% обследуемых медиков антитела появлялись вновь. Общее повышение титра IgG к SARS-CoV-2 было от 81 к 201 дню в 3,2 раза. В литературе подобного феномена по SARS-CoV-2 мы не встречали. Возможное увеличение IgG к SARS-CoV-2 у включенных в исследование на 8 месяц после начала вакцинации связано с тем, что все они, работая постоянно с больными с COVID-19, получали дополнительные дозы антигена. Это приводило к стимуляции уже запрограммированного иммунитета. Другим возможным объяснением может быть тот факт, что SARS-CoV-2 сохраняется длительное время в так называемых «забарьерных» органах [14, 15, 16]. В нашем случае вирус мог появиться в организме вследствие регулярного миниконтакта с больными COVID-19. При сохранении вируса в забарьерных органах, возможна его локальная репликация, причем периодически вирус может появляться в кровотоке или же распространяться от мозга к периферии через везикулярный аксональный транспорт и пассивную диффузию через аксональный эндоплазматический ретикулум [17].

Интересные данные получены при сравнении изучаемых показателей. Так, содержание IgG к SARS-CoV-2 на 17, 38 и 51 сутки коррелировало с концентрацией IgM, а также с концентрацией IgG в более ранние изучаемые сроки. А вот содержание IgG к SARS-CoV-2 на 81 сутки после вакцинации в меньшей степени зависело от концентрации IgM, а наблюдалась достаточно высокая корреляция с IgG на 51 сутки ($r=0,82$).

Такая гетерогенность иммунного ответа к SARS-CoV-2, возможно, связана с большим разнообразием вирус-специфического формирования иммунного ответа [18], в том числе к определенным структурам вируса: к белку S, к нуклеопротеиду N, к матриксу и другим структурам [19]. Другим объяснением такой изменчивости может быть то, что организм каждого человека индивидуален [20].

Достаточно необычные результаты получены нами при изучении IgG к SARS-CoV-2 на 201 сутки. Не было никакой зависимости от показателей Ig в предыдущие периоды, тем не

менее наблюдалась прямая положительная корреляционная связь с возрастом людей, участвующих в исследовании ($r=0,44$). Получается, что у пациентов более старшего возраста более длительно сохраняется антителы к SARS-CoV-2. Но здесь необходимо помнить, что группа обследуемых была достаточно однородная в возрасте от 27 до 58 лет. Косвенно об этом свидетельствует исследование Ramasamy M.N. et al., где показано, что пожилые люди легче переносят вакцинацию и титр антител к SARS-CoV-2 у них несколько выше, чем у пациентов более молодого возраста [21]. Имеется исследование по влиянию возраста на силу иммунного ответа, в котором показано более медленная выработка антител от возраста. Однако уровень иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 был прослежен только за 1 месяц после вакцинации [22]. По-видимому, у молодых людей антителы иммунная защита формируется быстрее, но и исчезает в более ранние сроки. Этим, возможно, объясняется тот факт, что в третью волну заболевания COVID-19 появляется большее количество молодых людей, чем ранее.

Таким образом, наши сведения подтверждают, что использование вакцины «Гам-Ковид-Вак» эффективно и приводит к формированию достаточно высокого уровня антител против SARS-CoV-2, сопоставимого с переболевшими COVID-19 пациентами. Динамика уровня антител у вакцинированных зависит от возраста и, возможно, от повторного бессимптомного контакта с вирусом.

Ограничения этого исследования включают небольшой размер выборки и возможность определения не всего спектра иммуноглобулинов, вырабатываемых при вакцинации. Изменение титра антител против SARS-CoV-2 требует дальнейшего уточнения. Клиническая и профилактическая ценность антител все еще нуждается в уточнении и подлежит дальнейшему исследованию.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Дизайн исследования, написание текста – Шаповалов К.Г.; написание текста, статистическая обработка – Степанов А.В.; концепция исследования – Бурдинская Ж.С.; сбор и обработка материала – Шакирьянова М.В., Янченко О.М.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки

Список литературы (References):

1. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18. 384(7). 643-649. doi: 10.1056/NEJMra2035343.
2. Awadasseid A., Wu Y., Tanaka Y., Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci.* 2021 Jan 1. 17(1). 8-19. doi: 10.7150/ijbs.52569.
3. Russell R.L., Pelka P., Mark B.L. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Can J Microbiol.* 2021 Mar. 67(3). 189-212. doi: 10.1139/cjm-2020-0465.
4. Rodda L.B., Netland J., Shehata L., Pruner K.B., Morawski P.A., Thouvenel C.D., Takehara K.K., Eggenberger J., Hemann E.A., Waterman H.R., Fahning M.L., Chen Y., Hale M., Rathe J., Stokes C., Wrenn S., Fiala B., Carter L., Hamerman J.A., King N.P., Gale M. Jr., Campbell D.J., Rawlings D.J., Pepper M. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell.* 2021 Jan 7. 184(1). 169-183.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
5. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprolu V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021 Feb 5. 371(6529). eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.

6. Zhou C., Bu Ge., Sun Y., Ren C., Qu M., Gao Y., Zhu Y., Wang L., Sun L., Liu Y. Evaluation of serum IgM and IgG antibodies in COVID-19 patients by enzyme linked immunosorbent assay *Med Virol.* 2021 Май. 93 (5). 2857-2866. doi.org/10.1002/jmv.26741
7. Maine G.N., Lao K.M., Krishnan S. M., Afolayan-Oloye O., Fatemi S., Kumar S., VanHorn L., Hurand A., Sykes E., Sun Q. Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. *J Clin Virol.* 2020 Декабрь. 133. 104663. doi: 10.1016 / j.jcv.2020.104663.
8. Zhou W., Xu X., Chang Z., Wang H., Zhong X., Tong X., Liu T., Li Y. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 *J Med Virol.* 2021 Февраль. 93 (2). 924-933. doi: 10.1002 / jmv.26353.
9. Sterlin D., Mathian A., Miyara M., Mohr A., Anna F., Claër L., Quentric P., Fadlallah J., Devilliers H., Ghillani P., Gunn C., Hockett R., Mudumba S., Guihot A., Luyt C.E., Mayaux J., Beurton A., Fourati S., Bruel T., Schwartz O., Lacorte J.M., Yssel H., Parizot C., Dorgham K., Charneau P., Amoura Z., Gorochoff G. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 20. 13(577). eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
10. Sadoff J., Le Gars M., Shukarev G., Heerwegh D., Truysers C., de Groot A.M., Stoop J., Tete S., Van Damme W., Leroux-Roels I., Berghmans P.J., Kimmel M., Van Damme P., de Hoon J., Smith W., Stephenson K.E., De Rosa S.C., Cohen K.W., McElrath M.J., Cormier E., Scheper G., Barouch D.H., Hendriks J., Struyf F., Douoguih M., Van Hoof J., Schuitemaker H.N. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 May 13. 384(19). 1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
11. Shapovalov K.G., Stepanov A.V., Burdinskaya J.S., Shakiryanova M.V., Yanchenko O.M. Three-month results of vaccination of monostationary health workers with the drug «Gam-Covid-Vac». *Immunologiya.* 2021. 42 (2). 125–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-125-130> (in Russian)
12. Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Sharpe H., Makinson R., Morter R., Flaxman A., Wright D., Bellamy D., Bittaye M., Dold C., Provine N.M., Aboagye J., Fowler J., Silk S.E., Alderson J., Aley P.K., Angus B., Berrie E., Bibi S., Cicconi P., Clutterbuck E.A., Chelysheva I., Folegatti P.M., Fuskova M., Green C.M., Jenkin D., Kerridge S., Lawrie A., Minassian A.M., Moore M., Mujadidi Y., Plested E., Poulton I., Ramasamy M.N., Robinson H., Song R., Snape M.D., Tarrant R., Voysey M., Watson M., Douglas A.D. Hill A.V.S., Gilbert S.C., Pollard A.J., Lambe T. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med.* 2021 Feb. 27(2). 270-278. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5.
13. Widge A.T., Rouphael N.G., Jackson L.A. et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):80-82. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
14. Vahedian-Azimi A., Karimi L., Makvandi S., Jamialahmadi T., Sahebkar A. A. Systematic Review of the Assessment of the Presence of SARS-CoV-2 in Human Semen. *Adv Exp Med Biol.* 2021. 1321. 335-342. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_30.
15. Jafari Khaljiri H., Jamalkhah M., Amini Harandi A., Pakdaman H., Moradi M., Mowla A. Comprehensive Review on Neuro-COVID-19 Pathophysiology and Clinical Consequences. *Neurotox Res.* 2021 Jun 25. 1-17. doi: 10.1007/s12640-021-00389-z.
16. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar. 69(3). 488-509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21.
17. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M., Tomic S., Zjalic M., Roncevic A., Mandic D., Debeljak Z., Heffer M. SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 5. 14. 229. doi: 10.3389/fncel.2020.00229. eCollection 2020.

18. Paces J., Strizova Z., Smrz D. COVID-19 and the immune system. *Cer ny J.Physiol Res.* 2020. 69(3). 379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492.
19. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A., Agudelo M., Barnes C.O., Gazumyan A., Finkin S., Hägglöf T., Oliveira T.Y., Viant C., Hurley A., Hoffmann H.H., Millard K.G., Kost R.G., Cipolla M., Gordon K., Bianchini F., Chen S.T., Ramos V., Patel R., Dizon J., Shimeliovich I., Mendoza P., Hartweger H., Nogueira L., Pack M., Horowitz J., Schmidt F., Weisblum Y., Michailidis E., Ashbrook A.W., Waltari E., Pak J.E., Huey-Tubman K.E., Koranda N., Hoffman P.R., West A.P. Jr., Rice C.M., Hatzioannou T., Bjorkman P.J., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020. 584(7821). 437-442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9.
20. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, Santos MR, Schuitemaker H, Watson M, Arvin A Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med.* 2020. 12(568). eabe0948. doi: 10.1126/scitranslmed.abe0948.
21. Ramasamy M.N., Minassian A.M., Ewer K.J., Flaxman A.L., Folegatti P.M., Owens D.R., Voysey M., Aley P.K., Angus B., Babbage G., Belij-Rammerstorfer S., Berry L., Bibi S., Bittaye M., Cathie K., Chappell H., Charlton S., Cicconi P., Clutterbuck E.A., Colin-Jones R., Dold C., Emary K.R.W., Fedosyuk S., Fuskova M., Gbesemete D., Green C., Hallis B., Hou M.M., Jenkin D., Joe C.C.D., Kelly E.J., Kerridge S., Lawrie A.M., Lelliott A., Lwin M.N., Makinson R., Marchevsky N.G., Mujadidi Y., Munro A.P.S., Pacurar M., Plested E., Rand J., Rawlinson T., Rhead S., Robinson H., Ritchie A.J., Ross-Russell A.L., Saich S., Singh N., Smith C.C., Snape M.D., Song R., Tarrant R., Themistocleous Y., Thomas K.M., Villafana T.L., Warren S.C., Watson M.E.E., Douglas A.D., Hill A.V.S., Lambe T., Gilbert S.C., Faust S.N., Pollard A.J. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
22. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., Odintsova A.S., Siniavin A.E., Nikiforova M.A., Pochtovy A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Burgasova O.A. Variant by Vaccine Immune Serum Samples. *JAMA.* Published online July 21, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11656.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_51
УДК 616-092.11

¹ Шаповалов Ю.К., ¹ Шилин Д.Н., ^{1,2} Смоляков Ю.Н.,
¹ Шаповалов К.Г., ^{1,2} Кузник Б.И.

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО КРОВОТОКА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ COVID-19

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² Иновационная клиника Академия здоровья, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 13

В патогенезе неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенное значения имеют отклонения состояния кровотока.

Цель исследования: сопоставить ранние изменения состояния кровотока при COVID-19 с исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. У 55 больных тяжелой формой COVID-19 в ранней респираторной фазе проведено одновременное исследование состояния макрогемодинамики неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии и микроциркуляции с помощью датчика mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel). В последующем выделены группа пациентов (36 человек), которые выписаны из стационара в связи с выздоровлением, и группа больных (19 человек), у которых заболевание закончилось летальным исходом.

Результаты. В группе с благоприятным исходом COVID-19 оказалось выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны. Одновременно у умерших пациентов резко снижался гемодинамический индекс осевого высокочастотного потока системы микроциркуляции. Выявленные отклонения параметров гемодинамики и микрокровоотока свидетельствуют об изменениях состояния гемоциркуляции в сосудах разного диаметра, что является существенным звеном патогенеза тяжелого течения COVID-19. При прогрессировании несостоятельности кровообращения индуцируется органная дисфункция и полиорганная недостаточность.

Заключение. Неблагоприятное течение COVID-19 сопровождается многочисленными сбоями механизмов сопряжения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, гемодинамика, полиорганная недостаточность, свертывающая система крови.

¹ Shapovalov Ju.K., ¹ Shilin D.N., ^{1,2} Smoljakov Ju.N.,

¹ Shapovalov K.G., ^{1,2} Kuznik B.I.

CHANGES IN SYSTEMIC BLOOD FLOW AND MICROCIRCULATION AT DIFFERENT OUTCOMES OF COVID-19

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

² Innovative Clinic Academy of Health, Chita, Russia

In the pathogenesis of the unfavorable course of the new coronavirus infection COVID-19, deviations in the state of blood flow are of significant importance.

Objective: to compare early changes in the state of blood flow in COVID-19 with the outcome of the disease.

Materials and research methods. In 55 patients with severe COVID-19 in the early respiratory phase, a simultaneous study of the state of macrohemodynamics was carried out using a non-invasive method of volumetric compression oscillometry and microcirculation using an mDLS sensor (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel). Subsequently, a group of patients (36 people), who were discharged from the hospital in connection with recovery, and a group of patients (19 people), whose disease ended in death, were identified.

Results. In the COVID-19 group with a favorable outcome, the mean blood pressure, pulse blood pressure velocity, heart rate and pulse wave velocity were higher. At the same time, in deceased patients, the hemodynamic index of the axial high-frequency flow of the microcirculation system sharply decreased. The revealed deviations in the parameters of hemodynamics and microcirculation indicate changes in the state of

blood circulation in vessels of different diameters, which is an essential link in the pathogenesis of the severe course of COVID-19. With the progression of circulatory failure, organ dysfunction and multiple organ failure are induced.

Conclusion. *The unfavorable course of COVID-19 is accompanied by numerous failures of the mechanisms of conjugation of cardiac output and the state of hemodynamics in vessels of different caliber and capacity.*

Key words: *COVID-19, microcirculation, hemodynamics, multiple organ failure, blood coagulation system.*

Изменения гемодинамики являются ключевыми звеньями патогенеза различных заболеваний и состояний [1-3]. Своевременная коррекция патологических отклонений деятельности сердечно-сосудистой системы способствует выживаемости пациентов. Важнейшим компонентом медицины критических состояний считается адекватный мониторинг жизненно важных функций [4, 5].

В настоящее время установлены многочисленные механизмы сопряжения состояния микроциркуляции, макрогемодинамики и работы сердца, а также компенсаторные сдвиги микрокровотока в ответ на гиповолемию и нарушения сердечного выброса [6].

Неблагоприятное течение новой коронавирусной инфекции сопровождается существенными изменениями гемоциркуляции, развитием шока и полиорганной недостаточности [7, 8]. Сопутствующие заболевания и фоновая патология органов при этом могут иметь решающее значение для оптимизации подходов к лечению и скорость выздоровления [9]. При тяжелом течении COVID-19 наблюдается значительное увеличение гемодинамических индексов, характеризующих низкочастотные, высокочастотные и промежуточные сдвиги в движущемся слое крови [10, 11]. Степень нарушения гемодинамики неизбежно усугубляет течение множества патофизиологических процессов, в том числе выраженность интоксикации, течение обменных процессов, а также доступность применяемых лекарственных препаратов к пораженным органам-мишеням. Своевременная диагностика и коррекция расстройств гемоциркуляции способны оказать значительное влияние на течение и исход патологии. Вместе с тем, до сих пор в литературе мы не встретили работ, в которых бы одновременно отражалось состояние гемодинамики и микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Цель исследования: сопоставить ранние изменения состояния кровотока у пациентов с COVID-19 с исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное комплексное исследование состояния гемодинамики и микрокровотока у 55 пациентов с тяжелым течением COVID-19, средний возраст которых составил $62,5 \pm 9,1$ года, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 1-й городской клинической больницы г. Читы, перепрофилированной для терапии больных с новой коронавирусной инфекцией. Тяжесть течения COVID-19 устанавливалась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Оценка состояния гемодинамики и микроциркуляции выполнялась одновременно в ранней респираторной фазе течения COVID-19, с 8 по 12 сутки с момента появления симптомов заболевания однократно. В последующем 36 человек ($62,1 \pm 9,6$ года) выписаны из стационара в связи с выздоровлением, у 19 больных ($64,4 \pm 7,3$ года) заболевание закончилось летальным исходом, на основании чего ретроспективно сформированы группы. Среди выживших 66% имели диагностированную сопутствующую, в том числе множественную, патологию, среди умерших – 84% (табл. 1). На момент проведения исследования группы были сопоставимы по полу, степени дыхательной недостаточности и частоте применения методов респираторной поддержки.

Таблица 1

Сопутствующая патология у обследованных пациентов

Сопутствующая патология	Выжившие, n=36	Умершие, n=19
Сахарный диабет	31%	26%
Гипертоническая болезнь	39%	32%
Ишемическая болезнь сердца	36%	37%
Алиментарное конституциональное ожирение	19%	24%

Все проводимые пациентам диагностические мероприятия в рамках исследования осуществлялись после получения информированного согласия и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Критериями исключения из исследования являлись нестабильная гемодинамика, среднее АД менее 70 мм рт. ст., аритмии, онкопатология, использование до момента регистрации параметров вазопрессорной и инотропной поддержки, иных вазоактивных препаратов.

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Назначалась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода, неинвазивную ИВЛ, инвазивную ИВЛ. Исследование состояния макрогомодинамики осуществлялось неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии. Применялся аппаратно-программный комплекс для оценки состояния центральной гемодинамики КАП ЦГосм-«Глобус» (г. Белгород, Россия). В ходе исследования регистрировались следующие группы параметров: показатели динамики артериального давления (АД), параметры сердечной деятельности и маркеры состояния сосудистого тонуса. Первую группу составляли скорость пульсового артериального давления (СКАДп), среднего АД (СрАД), систолического (САД), диастолического (ДАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) АД. Группа параметров сердечной деятельности составляла показатели сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), пульса, ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) и расход энергии (РЭ) на 1л СВ в 1 минуту. Третья группа включала показатели скорости линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (СПВ), общее периферическое (ОПСС) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), податливость сосудистой системы (ПСС), показатель функционального состояния сосудистой стенки (ФС).

Состояние микрокровотока изучалось с помощью датчика mDLS (Dynamic Light Scattering, Elfi-Tech, Israel) и использования оригинального алгоритмического подхода. С этой целью разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови [12, 13, 14]. Для облегчения интерпретации многочастотного анализа введен гемодинамический индекс – HI (Hemodynamic Index). Низкочастотный индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаимодействием, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток). Относительные индексы RH1, RH2, RH3 обозначают нормированный (относительный) вклад каждой компоненты в общие динамические процессы: для каждого HI (HI1, HI2, HI3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока – осцилляторный гемодинамический индекс (ОHI). Определены следующие ОHI: 0.005-0.05 Гц – движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), 0.05-0.15 Гц – движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER),

0.15-0.6 Гц – движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0.6-3 Гц – пульсовые толчки (PULSE). Метод реализован при помощи датчика динамического рассеяния света (DLS) от Elfi-Tech (Израиль) и измеряет сигналы, инициированные кожным кровотоком.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью специализированного языка для статистического анализа R (версия 4.0.3, с использованием интегрированных пакетов *hmisc*, *dplyr*). В качестве описательных статистик количественных признаков использованы медианы (Me), 25% (P25) и 75% (P75) перцентили. Для сравнения количественных показателей в группах применен непараметрический критерий Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test). Нулевая гипотеза об отсутствии различия отвергалась на уровне 0.05.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования макрогемодинамических показателей выявлена разница срАД (90 [77.5-97.5] мм рт. ст. у выживших, против 74 [71.5-78] мм рт. ст. у умерших, $p=0.017$) и пАД (288 [243-317] мм рт. ст. у выживших, против 212 [200-264] мм рт. ст. у умерших, $p=0.022$). Несмотря на то, что значение срАД у всех обследованных превышало пороговый уровень 70 мм рт. ст., у умерших в последующем пациентов этот показатель оказался меньше. Очевидно, что расширенный мониторинг гемодинамики способен позволить раньше выявлять больных с неблагоприятным течением COVID-19. В последующем у умерших больных развивалась полиорганная недостаточность (ПОН) с несостоятельностью системы гемодикуляции, что проявлялось снижением периферического сосудистого сопротивления и падением СрАД [11]. Зарегистрированные изменения, таким образом, могут являться ранними предикторами мультиорганной дисфункции, своевременная и адекватная коррекция которой способна предупредить прогрессирование ПОН при COVID-19.

Параметры сердечной деятельности (УО, УИ, ОСВ, МСЛЖ и РЭ) у выживших превышали таковые у пациентов группы неблагоприятного в дальнейшем исхода. Полученные данные согласуются с вышеописанными рассуждениями об изменениях общего состояния гемодинамики. Об этом же может свидетельствовать тенденция к уменьшению СИ ($p=0,087$). Следовательно, у пациентов группы неблагоприятного исхода снижалась эффективность работы миокарда, что косвенно свидетельствовало о возможности неблагоприятного влияния системного воспаления на функцию кардиомиоцитов [15,16]. С другой стороны, такие результаты демонстрируют изначально более высокий компенсаторный потенциал насосной функции сердца у больных с благоприятным исходом лечения. В связи с этим углубленное исследование макрогемодинамических параметров при COVID-19 способно выделять подгруппы пациентов для дифференцированной кардиотропной терапии.

Таблица 2

Изменение показателей сердечной деятельности у больных COVID-19
в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Выписаны	Умерли	p
СВ (%)	5,6 [4,8-6,45]	4,8 [4,48-5,38]	0,200
СИ (л/мин)	3,4 [2,8-3,7]	2,75 [2,52-2,98]	0,087
УО (л)	77 [66,5-93]	55 [50,5-69]	0,013
УИ (мл/кв.м)	43 [38-55.5]	29,5 [26,2-36,8]	0,004
ОСВ (см ³ /с)	224 [207-245]	186 [160-204]	0,043
МСЛЖ (Вт)	2,9 [2,15-3,45]	1,75 [1,6-2]	0,013
РЭ (л)	12 [10,4-12,8]	9,7 [9,55-10,3]	0,018
СПВ (см/с)	1010 [940-1130]	843 [792-866]	0,0003

Примечание: Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При оценке блока состояния параметров периферического сосудистого сопротивления значимо у выживших и в дальнейшем умерших отличается только СПВ. Следует указать, что

именно СПВ чаще других параметров методики меняется при выполнении компрессионной осциллометрии у больных с разными патологическими состояниями [17, 18]. У пациентов с благоприятным исходом (1010 [940-1130] см/с) этот показатель выше, чем у умерших (843 [792-866] см/с, $p=0.0003$). Вероятно, данная ситуация связана с более высоким тонусом периферических артериол в результате компенсации взаимоотношений сердечного выброса, объема циркулирующей крови и общего периферического сопротивления сосудов. Не исключено также, что у выживших в меньшей степени наступает тромбоз, особенно капилляров и прекапилляров, который изменяет параметры распространения пульсовой волны [19].

Наши наблюдения показали (табл. 3), что у выживших и больных, у которых заболевание закончилось летальным исходом, не выявлено разницы в гемодинамических индексах $HI1$ и $HI2$. В то же время, у умерших резко снижен гемодинамический индекс $HI3$, свидетельствующий об осевом (высокочастотном) потоке. Эти данные подтверждаются значительным увеличением соотношения $HI1/HI3$. Кроме того, у пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом, оказался несколько сниженным индекс $RHI3$, что также свидетельствует об уменьшении быстрых процессов, приводящих к снижению сдвига слоев движущегося кровотока. Очевидно, что установленные отклонения гемодинамических индексов микрокровотока согласуются со сдвигами СПВ при компрессионной осциллометрии и отражают компенсаторные механизмы оптимизации кровообращения в условиях системного воспаления и гиперкоагуляции.

Таблица 3

Состояние гемодинамических показателей у больных в зависимости от исхода заболевания

Изучаемые показатели	Выписаны	Умерли	p
$HI1$	1240 [1110-1440]	1280 [1120-1420]	0,97
$HI2$	1600 [1360-1870]	1570 [964-1770]	0,28
$HI3$	901 [620-1220]	589 [363-905]	0,021
$HI1/HI3$	1,53 [1,03-2,18]	2,27 [1,39-3]	0,024
$RHI1$	0,35 [0,31-0,41]	0,41 [0,33-0,48]	0,023
$RHI2$	0,41 [0,39-0,43]	0,41 [0,39-0,43]	0,89
$RHI3$	0,23 [0,19-0,28]	0,20 [0,16-0,23]	0,046

Примечание: Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Каких-либо значимых изменений в интенсивности осцилляторных индексов нам обнаружить не удалось. Можно лишь говорить о слабой тенденции к уменьшению осцилляций $PULSE1$ – у выживших 0,813 [0,794-0,837], у умерших 0,785 [0,752-0,823], $p=0,092$.

Все представленные нами данные свидетельствуют о том, что изменения гемодинамики, безусловно играют существенную роль в развитии тяжелого течения COVID-19, так как в зависимости от исхода параметры кровообращения и гемодинамические индексы существенно отличались [9, 10]. По всей видимости, изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 зачастую носят необратимый характер. В группе пациентов с летальным исходом отклонения параметров микрокровотока явно превосходили таковые у больных с локальной травмой [20].

Однако можно высказать и иное предположение. Известно, что порог предела как возбуждения, так и истощения иммунной системы строго индивидуален. Во многом он определяется возрастом больного и сопутствующими заболеваниями. Нет ничего удивительного в том, что преимущественно умирают люди пожилого и старческого возраста с большим набором сопутствующих заболеваний, что отмечалось и в нашей клинике. Как отмечают Tibirica E., De Lorenzo A. (2020), пожилой возраст, сердечно-сосудистые

заболевания, включая гипертонию, диабет и легочные заболевания связаны с более тяжелыми проявлениями и/или неблагоприятным прогнозом при COVID-19. Связь между сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19 обусловлена состоянием эндотелия сосудов [7].

Выявленные отклонения параметров гемодинамики и микрокровотока у пациентов, показатели артериального давления у которых не выходили за пределы референсных значений, свидетельствуют, тем не менее, о существенных изменениях состояния гемодинамики в сосудах разного диаметра, что играет важнейшую роль в формировании тяжелого течения COVID-19. Безусловно, расстройства кровотока в малом круге кровообращения индуцируют и усугубляют нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в альвеолах. При прогрессировании несостоятельности гемодинамики запускаются органная дисфункция и полиорганная недостаточность. Кроме того, в значительной степени нарушения микроциркуляции определяются состоянием свёртывающей системы, а также агрегацией форменных элементов крови. Обе эти функции у больных COVID-19 резко усилены [21, 22]. Однако, как следует из выявленных закономерностей, гемодинамические индексы, характеризующие эндотелиальный и промежуточный кровоток, у умерших, по сравнению с выжившими, практически не изменены, и только осевой кровоток оказался заниженным. По всей видимости, такие сдвиги отражают преобладание отклонений в сосудах относительно более крупного калибра, при сохранении эндотелиальных механизмов оптимизации микроциркуляции. Снижение осевого кровотока также может объясняться падением гематокрита, уменьшением сосудистого тонуса и переходом от ламинарного к турбулентному потоку крови в сосудах. Выраженные изменения микрокровотока описаны в исследовании Kanoore E. et al. (2021). У пациентов с COVID-19 выявлено нарушение тканевой перфузии. Сублингвальная микроциркуляция характеризовалась снижением доли перфузируемых сосудов и скорости потока, что авторы связывают с усиленным ангиогенезом или рекрутированием капилляров, вызванным гипоксией [23].

Очевидна тесная связь изменений гемодинамики, микроциркуляции и состояния свертывающей системы крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Эти сдвиги отражают работу механизмов компенсации по оптимизации тканевого газообмена в условиях вентиляционно-перфузионного разобщения и тромбозов сосудов малого круга кровообращения [16].

Изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 отражают критическую степень механизмов компенсации центральной гемодинамики за счет перераспределения микрокровотока [6]. Также не исключено, что у умерших функциональные резервы компенсации сердечной недостаточности были меньше, в том числе за счет фоновой ограниченности резерва коронарного кровотока при ИБС [25]. Частые у пациентов с тяжелым течением COVID-19 сопутствующие артериальная гипертензия и диабетическая ангиопатия сопровождаются ремоделированием сосудистого эндотелия и снижением эффективности механизмов поддержания адекватной емкости сосудистого русла по отношению к объему циркулирующей крови [25, 26, 27, 28, 29, 30]. Это также приводит к декомпенсации состояния макродинамики, критическому падению перфузии органов и летальному исходу.

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19, относительно выживших, даже при нормативных значениях показателей артериального давления регистрируются значимые изменения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости.

Выводы:

В группе пациентов с благоприятным исходом COVID-19, относительно умерших, в ранней респираторной фазе заболевания выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны. Одновременно у умерших уже в указанные сроки резко снижался гемодинамический индекс осевого высокочастотного потока системы микроциркуляции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Идея работы и планирование эксперимента (Ю.К. Шаповалов, Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов), сбор данных (Ю.К. Шаповалов, Д.Н. Шилин), обработка данных (Ю.К. Шаповалов, Ю.Н. Смоляков), написание и редактирование манускрипта (Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов).

Список литературы / References:

1. Donati A., Loggi S., Preiser J-C., Orsetti G., Münch C., Gabbanelli V., Pelaia P., Pietropaoli P. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*. 2007.132.1817–24.
2. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative group. *N Engl Jm. Med*. 1995.333.1025–3.
3. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J., Sprung C., Nunnally M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: *Intensive Care Med* 2017.43.304–77.doi:10.100s00134-017-4683-6.
4. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J-L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients, *Current Opinion in Critical Care*. 2018. 24.4.309-315 doi: 10.1097/MCC.0000000000000516.
5. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical states. *General resuscitation*. 2013. 9(1).18-22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>.
6. Alhazzani W., Moller M.H., Arabi Y.M. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Crit Care Med*.2020.48.440–469.
7. Tibirica E., De Lorenzo A. Importance of the evaluation of systemic microvascular flow and reactivity in critically ill patients with coronavirus disease 2019 - COVID-19. *Microvasc Res*. 2020. Sep.131.104028. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104028.
8. Gencer S., Lacy M., Atzler D., van der Vorst E.P.C., Döring Y., Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020.Dec.120(12).1629-1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735.
9. Kuznik B.I., Lukyanov S.A. Condition hemodynamics in severe COVID 19. Effects of bioregulatory therapy. Collection of materials of the Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the X (anniversary) All-Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemoreology. 2020. Moscow. 67.
10. Smolyakov Yu.N., Konnov V.A., Tereshkov P.P., Shapovalov Yu.K., Tsydenpilov G.A. Assessment of microcirculatory hemodynamics in severe COVID 19. Materials of the Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the 10th (anniversary) conference on clinical hemostasiology and hemoreology. 2020. 117
11. Evrard B., Goudelin M., Montmagnon N., et al. Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020. 24.236.
12. Fine I., Kuznik B., Kaminsky A. et al. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2020. 17. 8.2-7.
13. Fine I., Kaminsky A. V., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII*, edited by Valery V. Tuchin. – SPIE Press. 2016. 9707. 970705.
14. Kuznik B., Smolyakov Y., Davydov S., Tsybikov N., Maksimova O., Malinina A., Shenkman L., Kaminsky A., and Fine I. Impact of Fitness Status on the Optically Measured Hemodynamic

- Indexes. Journal of Healthcare Engineering Volume 2018. Article ID 1674931, 7. <https://doi.org/10.1155/2018/1674931>
15. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Goettlieb N. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 16. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. Potential effects of the coronaviruses on the cardiovascular system. A review. *JAMA.* 2020. Cardiol. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
 17. Akulova E.A., Stepanova O.V., Lovacheva O.V., Seiliev A.A., Shapovalov K.G., Rosenberg O.A. Change in the state of hemodynamics against the background of a course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent bronchial asthma. *Tuberculosis and disease.* 2019. 97. 4. 25-29.
 18. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., Tsuda H., Arai T., Hirose K., et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002. 25.359–64. 10.1291.25.359.
 19. Creel-Bulos C., Hockstein M., Amin N. Acute cor pulmonale in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382.e70.
 20. Shapovalov K.G., Sizonenko V.A., Burdinsky E.N. Changes in the components of vascular tone and microcirculation indices in case of frostbite of the lower extremities. Features of changing microcirculation parameters in local cold trauma of the upper limbs. *Bulletin of surgery I.I. Grekov.* 2008. 3. 67-68.
 21. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020.136(11).1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
 22. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. 18 (4).844-847.
 23. Kanoore E., Caminos E., Ferrara G., Estenssoro E., Siles D., Cesio C., Dubin A. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care.* 2021; Feb.61.73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
 24. Shi S., Qin M., Shen B. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.*2020.
 25. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J.L. Pressure waveform analysis. *Anesth Analg.* 2018.126.1930–1933.
 26. Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Smolyakov Yu.N., Stepanov A.V. et al. "The effect of the old age protein" CCL11 chemokine on the state of the hemostasis system and cardiohemodynamic functions in women with essential hypertension. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2018. 3. 3-10.
 27. Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Stepanov A.V., Smolyakov Yu.N., Fain I.V., Magen E. The effect of leukocytes on the activity of cardiovascular vascular system in women with high blood pressure. *Human physiology.* 2019. 45. 6. 76-85.
 28. Michard F., Chemla D., Teboul J.L. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care.* 2015.19(144).
 29. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.J. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020. Mar 27. doi: 10.1111/jth.1481.
 30. Teboul J.L., Saugel B., Cecconi M. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016. 42.1350–1359.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2021_3_59

УДК 616. 71-007.234

Богомолова И.К., Плотникова М.И.

РОЛЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Резюме. Целью статьи является обобщение современных представлений о роли основных коллагенообразующих макро- и микроэлементов, их взаимном влиянии на процесс коллагенообразования при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Во многих исследованиях доказана основополагающая роль кальция (Ca) и магния (Mg) в процессе формирования коллагена. Кальций, являясь основным структурным компонентом неорганического вещества коллагенового матрикса, влияет на постоянство других элементов, таких как магний, цинк, медь. Дефицит незаменимых элементов коллагенообразования - цинка и меди - приводит к нарушению образования структурных элементов соединительной ткани, формированию врожденных пороков развития, изменению остеогенеза. В статье представлено негативное влияние дефицита йода и селена на формирование дисплазии соединительной ткани. Авторы отмечают, что в настоящее время сохраняется проблема обеспеченности важными коллагенообразующими элементами при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, коллагенообразование, макро- и микроэлементы, кальций, магний, медь, цинк, йод, селен, дети.

*Bogomolova I. K., Plotnikova M. I.***THE ROLE OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN***Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000*

Abstract. The purpose of the article is to generalize modern ideas about the role of the main collagen-forming macro-and microelements, their mutual influence on the process of collagen formation in undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Many studies have proven the fundamental role of calcium (Ca) and magnesium (Mg) in the formation of collagen. Calcium is the main structural component of the inorganic substance of the collagen matrix and affects the constancy of other elements such as magnesium, zinc, and copper. The deficiency of the essential elements of collagen formation - zinc and copper - leads to a violation of the formation of structural elements of connective tissue, the formation of congenital malformations and changes in the process of osteogenesis. The article presents the negative impact of iodine and selenium deficiency on the formation of connective tissue dysplasia. The authors note that at this time the problem of disadvantage important collagen-forming elements in undifferentiated connective tissue dysplasia in children.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, collagen formation, macro-and microelements, calcium, magnesium, copper, zinc, iodine, selenium, children

Научный интерес к проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) обоснован высокой частотой встречаемости и разнообразием клинических проявлений [1-13]. Распространенность НДСТ в популяции составляет 13–85% [4, 9]. Характерно отсутствие или слабая выраженность фенотипических признаков НДСТ при рождении и их прогрессивное нарастание с возрастом, обусловленное полигенно-мультифакторной природой врожденной патологии соединительной ткани, усугубляющейся неблагоприятными воздействиями внешней среды, включая дефицит отдельных макро- и микроэлементов, участвующих в коллагенообразовании [5, 7].

Такие анатомо-физиологические особенности детей школьного возраста, как интенсивный рост, напряженность обменных процессов на фоне учебной нагрузки и насыщенной компьютерной занятости в условиях гиподинамии, предрасполагают к реализации клинических и фенотипических проявлений НДСТ [2, 6, 9, 13]. В связи с этим, детей школьного возраста с фенотипическими и висцеральными проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ) относят в группу риска развития патологии внутренних органов и опорно-двигательного аппарата [2, 4-9, 12].

Непреходящая важность различных макро- и микроэлементов в обеспечении структуры соединительной ткани и ее метаболизма не вызывает сомнения [3, 14]. Для подавляющего большинства пациентов с НДСТ характерно снижение уровня жизненно важных макро- и микроэлементов, нарушение минерального обмена [2-6], при этом ограничено число работ по определению элементного статуса детей школьного возраста [1]. По данным Т.И. Кадуриной, Л.Н. Аббакумовой, у детей с ДСТ часто встречается дефицит кремния (100%), селена (95,6%), калия (83,5%), кальция (64,1%), меди (58,7%), марганца (53,8%), магния (47,8%), железа (46,7%) [3]. Предлагаем рассмотреть более подробно значение некоторых важных коллагенообразующих макро- и микроэлементов при НДСТ.

Доминирующим положением во всех видах обменных процессов обусловлена многогранная роль магния [15]. Магний непосредственно участвует в коллагенообразовании и формировании костной ткани. Дефицит ионов магния сопровождается накоплением дисфункциональных молекул тРНК, что вызывает замедление синтеза белков, в том числе структурных молекул соединительной ткани: протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагена и эластина [15-22]. Равновесие содержания кальция и магния определяет прочность и качество соединительной ткани [4]. Вследствие дисбаланса соотношения Са-Mg повышается активность металлопротеиназ, обеспечивающих деградацию и снижение синтеза коллагена, эластиновых волокон и полисахаридных нитей гиалуроновой кислоты, что, в конечном итоге, приводит к деградации геля экстрацеллюлярного матрикса. Несомненно, магниedefицитные состояния ухудшают течение ДСТ, а некоторые исследователи и вовсе предлагают рассматривать ДСТ как клиническую форму первичного магниевых дефицита, уделяя гипомagneмии важное патогенетическое значение в развитии ДСТ [22].

Метаболизм Mg при НДСТ широко изучен во взрослой популяции [10,11, 20, 22, 23], включая беременных [24, 25], и у детей [1, 15, 16, 17, 18, 21, 26, 27]. Однако большинство публикаций отражают содержание магния как основного коллагенообразующего макроэлемента, при этом данные о взаимоотношениях ионов магния с другими биоэлементами немногочисленны. Согласно результатам исследования Климовецкого В.Г. с соавторами, у детей 7-15 лет с диспластическим сколиозом нарушено соотношение кальция/фосфор и кальция/магний за счет дефицита и кальция, и магния [15]. При изучении микроэлементного статуса у детей с аритмией выявлен дефицит Mg в сочетании с селеном и цинком [18].

Кальций (Са) стимулирует синтез коллагена клетками внеклеточного матрикса соединительной ткани, участвует в минерализации костной ткани, являясь структурным компонентом неорганического вещества кости, т.н. гидрооксипатита [6, 7, 27]. Ионы кальция играют большую роль в продукции структурных элементов соединительной ткани, участвуют в процессах межклеточной адгезии, регуляции сердечного ритма и мышечных сокращений, активируют ряд ферментов эндокринных желез [4, 10, 12, 14, 16, 17, 24].

Кальций влияет на постоянство некоторых микроэлементов в организме. По данным Т.М. Твороговой и А.С. Воробьева, в исследовательской группе детей с НДСТ на фоне гипокальцемии выявлено повышенное содержание меди и цинка в волосах. Авторы предположили, что участие этих элементов в синтезе коллагена и формировании костной ткани возможно лишь при адекватном поступлении кальция в организм [27].

Значение кальция в процессах коллагенообразования при НДСТ достаточно изучено у взрослых пациентов, беременных, спортсменов и детей [10, 11, 12, 24, 25]. При НДСТ в детской популяции выявлены как гипокальцемия, так и нормальное содержание кальция [29]. Большинство публикаций рассматривают взаимоотношения кальция с магнием, при

этом немногочисленны работы о взаимосвязи с другими элементами коллагенообразования, в частности Zn, Se, J, Cu у детей с НДСТ [4, 7, 27, 29].

Важный и незаменимый микроэлемент внеклеточного созревания коллагена – медь (Cu), придает соединительному матриксу упругость и эластичность. Медь входит в состав кофермента лизилоксидазы, обеспечивающего межмолекулярные связи коллагена и эластина, является основным компонентом миелиновой оболочки, участвует в минерализации скелета, синтезе эритроцитов, способствует всасыванию железа [16, 19]. Находится в пропорциональной зависимости от содержания кальция в организме: при дефиците меди происходит отложение солей Ca [19]. Известно, что ионы меди, цинка и марганца содействуют транспорту кальция в кардиомиоциты [16]. Многокомпонентность функций меди обуславливает разнообразие отрицательных эффектов при ее недостатке в организме ребенка. Вследствие дефицита меди происходит нарушение созревания коллагена и эластина, способствующее формированию врожденных пороков сердца, дистрофическим изменениям в миокарде, нарушению формирования скелета, гематологическим сдвигам и многочисленным эндокринным расстройствам [1, 26, 30, 31, 32].

Работы, посвященные проблеме обеспеченности организма медью, немногочисленны. В основном, Cu изучается в комплексе с другими элементами на фоне соматической патологии, например, железодефицитной анемии беременных, угрозе прерывания беременности [30]. В педиатрической практике проблема остается малоизученной, упоминаются дефицит Cu в комплексе с другими химическими элементами при исследовании остеопенического синдрома, нарушения ритма сердца у детей [1, 4, 17].

Цинк (Zn) – важный микроэлемент, входит в состав более 300 металлоферментов, в том числе матричных металлопротеиназ, способных расщеплять трехспиральные стержнеобразные макромолекулы коллагена, необходим для нормального структурирования соединительной ткани [23, 33]. При недостаточном поступлении в организм концентрация Zn в костной ткани быстро снижается [14, 34]. Цинк, как и медь, являясь кофактором ферментов, ответственных за синтез коллагена и гликозаминогликанов, непосредственно участвует в синтезе костного матрикса, играет ведущую роль в остеогенезе и формировании пиковой костной массы [14]. Исследование когорты детей 12-13 лет с дефицитом Zn показало, что у них достоверно чаще, чем у их сверстников с достаточным уровнем цинка в сыворотке крови выявлялись признаки НДСТ в виде патологии осанки и стоп, малых аномалий развития сердца, пролапса митрального клапана (ПМК), перегибов желчного пузыря, изменений со стороны органа зрения в виде миопии [35].

Цинкдефицитные состояния у детей сопровождаются нарушением минерализации костной ткани, ухудшением состояния кожи, снижением зрения, тесно ассоциируются с иммунными сдвигами [30-34]. Дефицит цинка способствует задержке внутриутробного развития плода, а в комбинации с недостатком селена и меди рассматривается как фактор риска преждевременного прерывания беременности [30].

Эссенциальный микроэлемент йод (J) составляет основу деятельности гормонов щитовидной железы, влияющих на все виды обмена, обеспечивающих рост и дифференцировку тканей, транспорт кальция и магния [6]. Тиреоидные гормоны угнетают пролиферацию фибробластов и хондроцитов, способствуя тем самым коллагенообразованию [36]. Йод предотвращает формирование тромбов, что крайне актуально для пациентов, имеющих ПМК с митральной регургитацией [16, 17]. Имеются работы по изучению йоддефицитных состояний у детей с пролапсами клапанного аппарата сердца. Например, коллективом авторов [37] при обследовании детей 13-17 лет с эндокринными заболеваниями показано, что при эутиреоидном зобе чаще встречается ПМК I степени, а в отдельных случаях еще и сочетается с пролапсом трикуспидального клапана. У школьников с эндемическим зобом достоверно чаще определялись признаки дисплазии соединительной ткани сердца в виде дополнительных хорд и ПМК [37]. Известна связь между метаболизмом йода и другими важными коллагенообразующими микроэлементами – селеном, цинком, медью [8, 16, 17, 28, 38, 39]. Это обстоятельство представляет особый интерес для

Забайкальского края, относящегося к эндемичной территории, с низким содержанием йода и селена в почве и воде [40, 41].

Изучение проблемы эндемического зоба [8, 23, 42, 43] обоснованно доказало негативное влияние дефицита йода на течение беременности, повышение частоты мертворождений и врожденных аномалий развития [28, 44].

Селен (Se) является эссенциальным ультрамикроэлементом организма человека. Считается, что у 80% населения России низкая (менее 70 мкг/л) обеспеченность Se. Как мощный антиоксидант, селен участвует в цикле Кребса, обеспечивая антиоксидантную защиту, входит в состав фермента глутатионпероксидазы, в синергизме с витамином Е разрушает эндоперекиси, предотвращает образование свободных радикалов, стимулирует выработку эндогенного коэнзима Q10 [6, 23, 31, 32, 38, 39, 45, 46]. Изучен мембраностабилизирующий эффект Se на модели эритроцитов детей, влияние на пероксидазную активность гемоглобина в эритроцитах беременных [47], цитопротективное действие при хронических гастродуоденитах у детей [38].

Селен активно участвует в процессах дейодирования и превращения неактивных гормонов щитовидной железы в активные. Кроме того, рассматривается ингибирующее воздействие Se на аутоимунные процессы – элемент играет существенную роль в патогенезе аутоимунного тиреоидита, снижает титр антител к щитовидной железе [9, 39]. Наряду с магнием и цинком, Se стабилизирует аппарат клеточного «скелета» нейронов [23, 31, 32]. Обсуждается защитная роль Se от воздействия кадмия в период пренатального развития ребенка [48]. Так, установлена положительная корреляция между Se и массой тела ребенка при рождении, в противовес кадмию, негативно влияющему на развитие плода [48, 49].

Селен, наряду с Ca, Cu, Mg, Mn, является важным коллагеноспецифическим биоэлементом, активно участвует в обменных процессах соединительной ткани [14, 24]. Селен, как и Mg, Mn, Zn, неотъемлемый компонент внеклеточной и периостальной жидкости, необходим для активации остеобластов и нормальной минерализации кости [4, 14]. При его дефиците происходит недостаточность коллагенообразования в органах и тканях. Селендефицитные состояния сопровождаются снижением иммунитета, развитием кардиопатии, замедлением физического развития, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и скелетной мускулатуры, недостаточной сурфактантной активностью легких, снижением работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, т.е. достаточно часто встречающихся состояний при НДСТ [26, 31, 32]. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем Se и индексом массы тела [50]. Ряд исследований демонстрируют наличие сочетанного дефицита Se, Zn, Mg при аритмиях, а также врожденных деформациях грудного и поясничного отделов позвоночника у детей [6, 16, 17]. Все эти данные представляют особый интерес на территории Забайкальского края - биогеохимической провинции, дефицитной по селену и другим важным микроэлементам [40, 41].

В настоящее время сохраняется проблема обеспеченности Se и коморбидных состояний, сопряженных с дефицитом элемента [17, 28, 48, 31, 32]. Достаточное число публикаций посвящено влиянию недостатка Se на течение беременности [46, 48]. Авторы связывают дефицит Se с гестозами, невынашиванием, бесплодием, синдромом внутриутробной задержки развития плода [46, 48]. При этом немногочисленны данные о содержании селена в школьный период детства, сопряженном с высокой распространенностью и пиковым началом клинических проявлений НДСТ, что обосновывает продолжение исследований.

Комплексный подход к изучению содержания макро- и микроэлементов при НДСТ демонстрирует глубокие расстройства обменных процессов в соединительной ткани вследствие комбинированного снижения ионов Ca, Mg, Zn, Cu, Se, J [2, 4, 6, 7, 10, 14, 31, 32]. В целях укрепления здоровья детей, на наш взгляд, необходимо усилить настороженность врачей первичного звена в отношении ранней диагностики клинических проявлений НДСТ, разработке мультидисциплинарного подхода к проблеме, проведению превентивных мероприятий, направленных, в том числе, на коррекцию дефицита микро- и макроэлементов.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Богомолова И.К. – 50% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Плотникова М.И. – 50% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии).

Список литературы:

1. Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л., Лобанов Ю.Ф. Комплексная коррекция механизмов патогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей. Медицина (Алматы). 2018. 3 (188). 146-151.
2. Донченко Л.И., Арар Таер Джамал, Кравченко А.И., Степура А.В. Изменения метаболических процессов в зависимости от степени диспластического сколиоза у детей. Травма. 2014. 15. 3. 56-60.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., Аббакумова Л.Н., Бржевский В.В., Вершинина М.В., Воронцова Т.Н., Друк И.В., Ивашкина Т.М., Конев В.П., Куликов А.М., Куницкая Н.А., Лапкин Ю.А., Лялюкова Е.А., Лупова Н.Е., Маркова Т.Г., Морозов С.Л., Мутафьян О.О., Муратов И.В., Нестеренко З.В., Нечаева Г.И., Приворотский В.Ф., Пшеничная К.И., Статовская Е.Е., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чухловина М.Л., Эрман Л.В., Яковлев В.М. Дисплазия соединительной ткани у детей. Руководство для врачей. Москва. «Медкнига «Элби». 2009.
4. Кравченко А.И., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Джерелей О.Б., Кузьменко Д.В. Особенности изменения минеральной плотности и метаболизма костной ткани при синдроме недифференцированной дисплазии шейного отдела позвоночника у детей. Травма. 2018. Мультидисциплинарный подход. Сборник тезисов Международной конференции Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. 151-152.
5. Латышев Д.Ю., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф., Зверев Я.Ф., Михеева Н.М. Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы). Нефрология. 2016. 20. 2. 39-45.
6. Лобачевская Т.В., Талова Д.М., Согоян М.В., Овечкина А.В. Оценка микроэлементного состава крови у детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019. 7. 1. 51-55.
7. Махмудова А.Д., Махмудова М.А., Сахарова М.А., Махмудова Д.С., Набиева М.И., Бергер И.В. Изучение состояния микроэлементов у больных гемофилией, ассоциированной с гематомезенхимальной дисплазией. Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. 4. 87-89.
8. Тарасов А.В. Диспластические проявления и их возрастные изменения. Естественные и гуманитарные науки в современном мире. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Орел. 2019. 150-155.
9. Плотникова О.В., Демченко В.Г., Глотов А.В. Подходы к управлению риском ухудшения здоровья подростков с дисплазией соединительной ткани. Медицинский альманах. 2017. 1 (46). 110- 113.
10. Сапожников С.П., Козлов В.А., Галеева А.Р., Рафикова Д.И., Иванов С.В. Анализ плантограмм. Роль пищевого фактора в развитии плоскостопия. Медико-биологические науки. 2018. 4. 53-58.

11. Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Гормональный профиль и показатели минерального обмена у женщин с дисплазией соединительной ткани. Практическая медицина. 2018. 1 (112). 140-143.
12. Чайка А.В., Золото Е.В. Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, нарушением менструального цикла и дерматопатиями. Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. 2018. 4 (22). 27-31.
13. Zachariou Z. Pectus carinatum, overview and result of orthotic bracing therapy. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. 11. 2. 150-152.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В., Демидов В.И. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. РМЖ. 2016. 15. 1009-1017.
15. Климовицкий В.Г., Донченко Л.И., Апар Таер Джамал, Кравченко А.И., Вдовиченко М.Д., Шамардина И.А. Обоснования медикаментозного лечения детей в зависимости от степени диспластического сколиоза. Травма. 2014. 15. 4. 105-107.
16. Дубовая А.В. Эссенциальные биоэлементы у детей с нарушениями ритма сердца. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2017. 1. 35-43.
17. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Содержание химических элементов и витаминов у детей с аритмией, имеющих различные особенности вегетативного и психоэмоционального статуса. Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. 1. 70-73.
18. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Влияние химических элементов на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и возникновение аритмий. Практическая медицина. 2017. 2 (103). 34-39.
19. Тармаева И.Ю., Баглушкина С.Ю., Ефимова Н.В. Оценка дисбаланса химических элементов у пациентов с артериальной гипертензией. Казанский медицинский журнал. 2016. 97. 4. 501-507.
20. Щаднева С.И., Горбунов В.В. Содержание магния в различных биологических жидкостях у больных с ишемической болезнью сердца, сочетающейся с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 1. 52-57.
21. Аксенов А.В. Содержание магния в сыворотке крови у детей с малыми аномалиями развития сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65 (4). 254- 254.
22. Лукина Т.С. Магний – основа жизни и здоровья у женщин с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Образование и наука в современных условиях. 2015. 3. 42-44.
23. Лапенко И.В. Особенности элементного статуса взрослого населения Ханты-Мансийского автономного округа в зависимости от этнической принадлежности. Север России: стратегии и перспективы развития. Сборник. Материалы II Всероссийской научно- практической конференции. 2016. 125-129.
24. Кудинова Е.Г. Профилактика акушерских осложнений. РМЖ. 2017. 26. 1952-1956.
25. Кудинова Е.Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гомеостаза. РМЖ. Мать и дитя. 2016. 24. 15. 1026-1032. 53.
26. Jozefczuk J., Kasprzycka V., Czarnecki R., Graczyk A., Jozefczuk P., Krysztow M., Lampart U., Mrozowska- Zabek E., Surdy V., Kviatkovska- Graczyk R. Bioelements in hair of children with selected neurological disorders. Acta biochimica polonica. Vol. 64, N 2/2017. 279-285. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1380
27. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементозов у детей и подростков. РМЖ Педиатрия. 2012. 24. 1215-1221.
28. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Физиологическое значение железа, йода, селена, хрома, никеля, кадмия и кальция в биологических процессах у женщин в различные возрастные периоды жизни. Здравоохранение Чувашии. 2018. 4. 41-54.

29. Хохлова О.И., Калаева Г.Ю., Устьянцева И.М. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Физиология человека. 2014. 40. 3. 101-108.
30. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О., Селютина С.Н. Дисбаланс металлосодержащих белков и свободных ионов металлов в околоплодных водах при задержке роста плода. Биомедицинская химия. 2016. 62. 1. 69-72.
31. Hasanato R. Alterations in serum levels of copper, zinc, and selenium among children with sickle cells anemia. Turkish Journal of Medical Sciences. 2019. 49. 1287- 1291. Doi:10.3906/sag-1812.http://Journals.tubitak.gov.tr/medical/
32. Fedor M., Urban B., Socha K., Soroczynska J., Kretowska M., Borawska M., Bakunowicz-Lazarczyk A. Concentration of Zinc, Copper, Selenium, Manganese, and Cu/Zn Ratio in Hair of Children and Adolescents with Myopia. Hindawi Journal of Ophthalmology. Vol. 2019. ID 56438-48,7 pages, <https://doi.org/10.1155/2019/5643848>
33. Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А. Цинкдефицитные состояния жителей Санкт-Петербурга. Профилактическая и клиническая медицина. 2015. 4 (57). 12-16.
34. Devakurmar D., Stocks J., Ayres J., Kirkby J., Yadav S., Saville N., Devereux G., Wells J., Manandhar D., Costello A., Osrin D. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on lung function in mid- childhood: follow- up of a double- blind randomized controlled trial in Nepal. Eur Respir. 2015. 45. 1566- 1575. DOI: 10.1183/09031936.00188914
35. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Столярова Л.А., Сарманова Л.В., Матвеева Е.В. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков с дефицитом цинка. Смоленский альманах. 2019. 4. 20- 23.
36. Санеева Г.А. Структура и клиническое значение тиреоидной патологии в аспекте дисплазии соединительной ткани при гипермобильном синдроме. Международный научно-исследовательский журнал. 2017. 1 (55).160-163.
37. Цаболова З.Т., Сингх Р.Б., Корнаева И.Г., Задиева И.Н., Басиева О.О., Зангиева О.Д., Казани З. Функциональная активность щитовидной железы и гемодинамические параметры у школьников старших классов с эндемическим зобом. Клиническая медицина. 2014. 8. 32-36.
38. Шебалина А.О., Анфиногенова О.Б. Содержание йода и селена в организме школьников с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта и щитовидной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. 5. 83-87.
39. Эюбова А.А., Кабулов Г.Г., Джабраилова Г.И. Роль селена в патогенезе аутоиммунного тиреоидита у детей. Аллергология и иммунология. 2018. 19. 4. 202- 205.
40. Белая А.А., Ликина Е.К., Макаревич Н.А., Михайлова Л.А. Анализ содержания йода в рационе питания детей и подростков, проживающих на эндемичной территории. Актуальные вопросы современной медицины. Материалы I Дальневосточного медицинского молодежного форума. 2017. 87-89.
41. Солодухина М.А., Михайлова Л.А., Лапа С.Э., Бурлака Н.М. Геохимические особенности среды и эндемические заболевания забайкальского края. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2015. 4.167- 172.
42. Кондратьева К.В., Кику П.Ф., Андрюков Б.Г., Морева В.Г. Сабирова К.М. Распространенность эндемического зоба у населения Приморского края. Экология человека. 2018. 5. 52-56.
43. Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л., Волкова А.Р., Гринева Е.Н. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017. 13. 4. 23-29.
44. Решетник Л.А., Спасич Т.А., Бойко Т.В., Григорьева М.В., Козловская И.Ю. Коррекция микронутриентного статуса у населения Иркутской области как резерв снижения младенческой смертности. Acta Biomedica Scientifica. 2017. 2. 5 (117). 37-42.
45. Солдатова О.В., Бекетова Г.В. Пропалс митрального клапана у детей – заболевание или эхокардиографическая находка? Лечение, диспансерное наблюдение, профилактика.

Коррекция дисмикроэлементозов у детей с пролапсом митрального клапана (часть II, клиническая лекция). *Pediatrics. Eastern Europ.* 2016. 4. 2. 302- 310.

46. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Герасимова А.Н. Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений. *Медицинский алфавит.* 2018. 2. 13. 26-30.
47. Баранова Т.И. Дисбаланс микроэлементов крови как причина изменения фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей с железодефицитной анемией. *Забайкальский медицинский вестник.* 2014. 2. 86-90.
48. Островская С.С. Пренатальное воздействие кадмия. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2016. 27. 196-199.
49. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н., Гребенщикова Л.Ю. Полиненасыщенные жирные кислоты и селен как необходимые компоненты микронутриентной поддержки в период беременности. *РМЖ.* 2017. 2. 126-132.
50. Святова Н.В., Абдулин И.Ф., Иванцова Е.Ю., Сидорова М.Н. Физическое развитие и состояние сердечно-сосудистой системы девочек младшего школьного возраста на фоне содержания селена в организме. *Фундаментальные исследования.* 2015. 2. 4914- 4918.

References:

1. Akhmetzhanova D.O., Ivanova R.L., Lobanov Yu.F. Complex correction of pathogenesis mechanisms of undifferentiated connective tissue dysplasia and osteopenic syndrome in children. *Medicine (Almaty).* 2018. 3 (188). 146-151. in Russian.
2. Donchenko L.I., Arar Taer Jamal, Kravchenko A. I., Stepura A.V. Changes in metabolic processes depending on the degree of dysplastic scoliosis in children. *Injury.* 2014. 15. 3. 56-60. in Russian.
3. Kadurina T.I., Gorbunova V.N., Abbakumova L.N., Brzhesky V.V., Vershinina M.V., Vorontsova T.N., Druk I.V., Ivashikina T.M., Konev V.P., Kulikov A.M., Kunitskaya N.A., Lapkin Y.A., Lyalyukova E.A., Lupova N.E., Markova T.G., Morozov S.L., Mutaftyan O.O., Muratov I.V., Nesterenko Z.V., Nechaeva G.I., Privorotsky V.F., Pshenichnaya K.I., Statovskaya E.E., Stroev Y.I., Churilov L.P., Chukhlovina M.L., Erman L.V., Yakovlev V.M. Connective tissue dysplasia in children. A guide for doctors. Moscow. «Medbook»Albi». 2009. in Russian.
4. Kravchenko A.I., Zolotukhin S. E., Shpachenko N. N., Jerelei O. B., Kuzmenko D. V. Features of changes in bone mineral density and metabolism in the syndrome of undifferentiated cervical spine dysplasia in children. *Injury.* 2018. Multidisciplinary approach. Collection of abstracts of the International Conference of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. 151-152. in Russian.
5. Latyshev D.Y., Tekutyeva N.A., Lobanov Y.F., Zverev Y.F., Miheeva N.M. Connective Tissue Dysplasia and Neuromuscular Dysfunction of the Urinary Bladder in children (literature review). *Nephrology.* 2016. 20. 2. 39-45. in Russian.
6. Lobachevskaya T.V., Talova D.M., Sogoyan M.V., Ovechkina A.V. Evaluation of the trace element composition of blood in children with congenital deformities of the thoracic and lumbar spine. *Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of children.* 2019. 7. 1. 51-55. in Russian.
7. Makhmudova A.D., Makhmudova M.A., Sakharova M.A., Mazmudova D.S., Nabieva M.I., Bereger I.V. Study of the state of trace elements in patients with hemophilia associated with hematomeseenchymal dysplasia. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2017. 4. 87-89. in Russian.
8. Tarasov A.V. Dysplastic symptoms and their age-related changes. *Natural sciences and humanities in the modern world. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference.* Eagle. 2019. 150-155. in Russian.

9. Plotnikova O.V., Demchenko V.G., Glotov A.V. Approaches to managing the risk of health deterioration in adolescents with connective tissue dysplasia. Medical almanac. 2017. 1 (46). 110- 113. in Russian.
10. Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., Galeeva A.R., Rafikova D.I., Ivanov S.V. Analysis of plantograms. The role of dietary factors in flatfoot development. Medical and biological sciences. 2018. 4. 53-58. in Russian.
11. Smetanin M.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T. E. Hormonal profile and indicators of mineral metabolism in women with connective tissue dysplasia. Practical medicine. 2018. 1 (112). 140-143. in Russian.
12. Chaika A.V., Zoloto E.V. Features of bone mineral density in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia, menstrual cycle disorders and dermatopathies. Torsuev readings: a scientific and practical journal of dermatology, venereology and cosmetology. 2018. 4 (22). 27-31. in Russian.
13. Zachariou Z. Pectus carinatum, overview and result of orthotic bracing therapy. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016. 11. 2. 150-152.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K., Gilels A.V., Demidov V.I. Calcium and collagen biosynthesis: systematic analysis of molecular mechanisms of action. RMZH. 2016. 15. 1009-1017. in Russian.
15. Klimovitsky V.G., Donchenko L.I., Arar Taer Jamal, Kravchenko A.I., Vdovichenko M. D., Shamardina I.A. Substantiation of medical treatment of children depending on the degree of dysplastic scoliosis. Injury. 2014. 15. 4. 105-107. in Russian.
16. Dubovaya A.V. Essential bioelements in children with heart rhythm disorders. ENI Trans-Baikal Medical Bulletin. 2017. 1. 35-43. in Russian.
17. Dubovaya A.V., Sukhareva G.E. The content of chemical elements and vitamins in children with arrhythmia, having various features of the vegetative and psychoemotional status. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2017. 1. 70-73. in Russian.
18. Dubovaya A.V., Sukhareva G.E. Effects of chemical elements on bioelectric processes in the cardiac muscle and occurrence of arrhythmias. Practical medicine. 2017. 2 (103). 34-39. in Russian.
19. Tarmaeva I.Yu., Baglushkina S.Yu., Efimova N.V. Assessment of chemical element imbalance in patients with arterial hypertension. Kazan Medical Journal. 2016. 97. 4. 501-507. in Russian.
20. Schadneva S.I., Gorbunov V.V. Magnesium content in various biological fluids in patients with ischemic heart disease combined with undifferentiated connective tissue dysplasia. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2018. 1. 52-57. in Russian.
21. Aksenova A.V. The content of magnesium in the blood serum in children with small anomalies of heart development. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. 65 (4). 254- 254. in Russian.
22. Lukina T.S. Magnesium – the basis of life and health in women with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Education and science in modern conditions. 2015. 3. 42- 44. in Russian.
23. Lapenko I.V. Features of the elemental status of the adult population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug depending on ethnicity. North of Russia: strategies and prospects for development. Collection. Materials of the II All-Russian Scientific and Practical Conference. 2016. 125-129. in Russian.
24. Kudinova E.G. Prevention of obstetric complications. RMZH. 2017. 26. 1952-1956. in Russian.
25. Kudinova E.G. Features of pregnancy in patients with abnormal collagen formation and disorders of the homeostasis system. Mother and child. 2016. 24. 15. 1026-1032. in Russian.
26. Jozefczuk J., Kasprzycka V., Czarnecki R., Graczyk A., Jozefczuk P., Krysztow M., Lampart U., Mrozowska- Zabek E., Surdy V., Kviatkovska-Graczyk R. Bioelements in hair of children with selected neurological disorders. Acta biochimica polonica. Vol. 64, N 2/2017. 279-285. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1380

27. Tvorogova T.M., Vorob'eva A.S. Undifferentiated connective tissue dysplasia from the perspective of diselementosis in children and adolescents. *Breast cancer Pediatrics*. 2012. 24. 1215-1221. in Russian.
28. Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Physiological significance of iron, iodine, selenium, chromium, nickel, cadmium and calcium in biological processes in women at different age periods of life. *Health care in Chuvashia*. 2018. 4. 41-54. in Russian.
29. Khokhlova O.I., Kalaeva G.Y., Ustiantseva I.M. Characteristics of the Bone Tissue Metabolism in Adolescents with the Connective Tissue's Undifferentiated Displasia. *Human physiology*. 2014. 40. 3. 101-108. in Russian.
30. Pogorelova T.N., Linde V. A., Gunko V. O., Selyutina S. N. Disbalance of metal-containing proteins and free metal ions in amniotic fluid during fetal growth retardation. *Biomedical chemistry*. 2016. 62. 1. 69-72. in Russian.
31. Hasanato R. Alterations in serum levels of copper, zinc, and selenium among children with sickle cells anemia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019. 49. 1287-1291. Doi:10.3906/sag-1812.http://Journals.tubitak.gov.tr/medical/
32. Fedor M., Urban B., Socha K., Soroczynska J., Kretowska M., Borawska M., Bakunowicz-Lazarczyk A. Concentration of Zinc, Copper, Selenium, Manganese, and Cu/Zn Ratio in Hair of Children and Adolescents with Myopia. *Hindawi Journal of Ophthalmology*. Vol. 2019. ID 56438-48,7 pages, <https://doi.org/10.1155/2019/5643848>
33. Shantyr I.I., Yakovleva M.V., Vlasenko M.A. Zinc deficiency conditions of residents of St. Petersburg. *Preventive and clinical medicine*. 2015. 4 (57). 12-16. in Russian.
34. Devakurmar D., Stocks J., Ayres J., Kirkby J., Yadav S., Saville N., Devereux G., Wells J., Manandhar D., Costello A., Osrin D. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on lung function in mid- childhood: follow- up of a double- blind randomized controlled trial in Nepal. *Eur Respir*. 2015. 45. 1566- 1575. DOI: 10.1183/09031936.00188914.
35. Legonkova T.I. Shtykova O.N., Stepina T.G., Voitenkova O.V., Stolyarova L.A., Sarmanova L.V., Matveeva E.V. Clinical manifestations of connective tissue dysplasia in adolescents with Zinc deficiency. *Smolensk medical almanac*. 2019. 4. 20- 23. in Russian.
36. Saneeva G. A. Structure and clinical significance of thyroid pathology in the aspect of connective tissue dysplasia in hypermobility syndrome. *International Research Journal*. 2017. 1 (55). 160-163. in Russian.
37. Tsabolova Z.T., Singh R.B., Kornayeva I.G., Zadiyeva I.N., Basiyeva O.O., Zangiyeva O.D., Kazani Z. Thyroid functional activity and hemodynamic parameters in upper- class schoolchildren presenting with endemic goiter. *Clinical medicine*. 2014. 8. 32- 36. in Russian.
38. Shebalina A.O., Anfinogenova O.B. The content of iodine and selenium in the body of schoolchildren with diseases of the upper digestive tract and thyroid gland. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019. 5. 83-87. in Russian.
39. Eyubova A.A., Kabulov G.G., Dzhabrailova G.I. The role of selenium in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis in children. *Allergology and immunology*. 2018. 19. 4. 202- 205. in Russian.
40. Belaya A.A., Likina E.K., Makarevich N.A., Mikhailova L.A. Analysis of the content of iodine in the diet of children and adolescents living in the endemic territory. *Topical issues of modern medicine. Materials of the I Far Eastern Medical Youth Forum*. 2017. 87-89. in Russian.
41. Solodukhina M.A., Mikhailova L.A., Lapa S.E., Burlaka N.M. Geochemical features of the environment and endemic diseases Trans-Baikal territory. *ENI Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2015. 4. 167- 172. in Russian.
42. Kondratieva K.V., Kiku P.F., Andriukov B.G., Moreva V.G. Sabirova K.M. The prevalence of endemic goiter in the population of Primorsky Krai. *Human ecology*. 2018. 5. 52-56. in Russian.
43. Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L., Volkova A.R., Grineva E. N. The provision of iodine to the adult population of St. Petersburg. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017. 13. 4. 23-29. in Russian.

44. Reshetnik L.A., Spasich T.A., Boyko T.V., Grigorieva M.V., Kozlovskaya I.Yu. Correction of the micronutrient status in the population of the Irkutsk region as a reserve for reducing infant mortality. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. 2. 5 (117). 37-42. in Russian.
45. Soldatova O.V., Beketova G.V. Mitral valve prolapse in children – a disease or echocardiographic finding? Treatment, clinical examination, prevention. Correction of dysmicroelementosis in children with mitral valve prolapse (part II, clinical lecture). *Pediatrics. Eastern Europ.* 2016. 4. 2. 302- 310. in Russian.
46. Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V., Goncharenko N.V., Gerasimova A.N. The role of antioxidant defense disorders in the course of intrahepatic cholestasis of pregnant women and the development of gestational complications. *Medical alphabet*. 2018. 2. 13. 26-30. in Russian.
47. Baranova T.I. The imbalance of the microelements in the blood is one of the reasons for composition changes in the erythrocyte membranes in children with iron deficiency anemia. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2014. 2. 86-90. in Russian.
48. Ostrovskaya S.S. Prenatal exposure to cadmium. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016. 27. 196-199. in Russian.
49. Shikh E.V., Makhova A.A., Eremenko N.N., Grebenshchikova L.Yu. Polyunsaturated fatty acids and selenium as necessary components of micronutrient support during pregnancy. *RMZH*. 2017. 2. 126-132. in Russian.
50. Svyatova N.V., Abdulin I.F., Ivantsova E.Yu., Sidorova M.N. Physical development and condition of cardiovascular system of girls of primary school age on the background content of selenium in the body. *Basic research*. 2015. 2. 4914- 4918. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_70
УДК 616.441-008.63

Гринь Н.О., Серебрякова О.В., Серкин Д.М.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Федеральное 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 об эндотелиальной дисфункции при гипотиреозе. Представлены материалы о действии оксида азота на эндотелий сосудов и о способах определения дисфункции эндотелия инвазивным и неинвазивным методами. Обобщены данные о влиянии функции щитовидной железы на эндотелий, в частности рассмотрены вопросы эндотелийзависимой вазодилатации при субклиническом гипотиреозе.

Ключевые слова: эндотелий сосудов, дисфункция эндотелия, оксид азота, гипотиреоз, щитовидная железа.

Grin' N.O., Serebryakova O.V., Serkin D.M.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPOTHYROIDISM: REVIEW OF LITERATURE

Chita State Medical Academy; 39A Gorky St, Chita, Russia, 672000

Abstract: The review summarizes literature data on endothelial dysfunction in hypothyroidism. There are presented materials on action of nitric oxide on vascular endothelium and on methods for determination of endothelial dysfunction by invasive and non-invasive methods. Data on the effect of thyroid function on the endothelium are summarized, in particular, issues of endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism are considered.

Keywords: vessel endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, hypothyroidism, thyroid gland.

Эндотелий играет фундаментальную роль в контроле тонуса сосудистой стенки, проницаемости, гемостаза и фибринолиза. Этот процесс включает активацию определенного количества мембранных рецепторов в эндотелиальной клетке различными стимулами и активацию сложных внутриклеточных сигнальных путей и завершается синтезом и высвобождением вазоактивных веществ [1, 2]. Таким образом, эндотелий считается чувствительным органом, поскольку кровотока и вещества, которые в нем транспортируются (гормоны, жирные кислоты, белки, катехоламины и т. д.), стимулируют специфические рецепторы на клеточной мембране эндотелиальных клеток, нарушая их функцию [3, 4].

Здоровый эндотелий не только модулирует тонус гладкомышечных клеток сосудов, но также подавляет ряд проатерогенных процессов, включая адгезию и агрегацию тромбоцитов, миграцию моноцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, синтез цитокинов, воспалительных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [5]. Здоровый эндотелий обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами, которые важны для предотвращения атеросклероза и коронарных синдромов [6].

Оксид азота (NO) является одним из основных вазодилаторов, продуцируемых эндотелием, отвечает за 70% вазодилатации и вырабатывается под действием фермента синтазы оксида азота эндотелия (eNOS) на субстрат L-аргинин. NO диффундирует в гладкомышечные клетки, где взаимодействует с атомом железа гемовой группы молекулы гуанилатциклазы, что приводит к активации этого фермента, который действует на гуанозинтрифосфат (ГТФ), трансформируя его в активированное циклическое гуанозинмонофосфатное соединение (цГМФ). Повышение концентрации цГМФ в мышечных клетках приводит к снижению внутриклеточного кальция и, как следствие, расслаблению сосудов [7, 8]. В исходных условиях NO постоянно выделяется здоровыми эндотелиальными клетками.

Помимо вазодилатирующего свойства, NO также снижает проницаемость сосудов, адгезию тромбоцитов и моноцитов, окисление и воспаление тканей, активацию тромбогенных факторов, пролиферацию и миграцию, а также экспрессию проатерогенных цитокинов [9].

Наиболее важный фактор высвобождения NO возникает в результате повреждения от напряжения сдвига, вызванного увеличением скорости кровотока, что приводит к расширению сосудов, пропорциональному количеству NO, высвобождаемого эндотелием [10]. Эндотелиальные клетки содержат Ca^{2+} - K^{+} каналы в мембране, открывающиеся в ответ на напряжение сдвига [11]. Процесс расширения сосудов называется эндотелий-зависимой вазодилатацией. Исследования выявили напряжение сдвига как важный фактор, определяющий функцию эндотелия [12]. При наличии классических факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет, а также так называемых возникающих (неклассических) факторов риска, таких как гомоцистеин, липопротеин-а и С-реактивный белок (СРБ) в эндотелии вызывают окислительный стресс, стимулирующий высвобождение NO [13].

Поврежденный эндотелий обнажает тканевой фактор, который запускает каскад коагуляции и высвобождает мультимеры фон Виллебранда, которые участвуют в первичном гемостазе. Эндотелиальные клетки в состоянии повреждения высвобождают эндотелин-1, провоспалительный пептид и мощный сосудосуживающий агент из крупных и мелких артерий и вен. В дополнение к сосудосуживающему действию, данный пептид увеличивает концентрацию растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), а также стимулирует моноциты секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и вещества, которые увеличивают продукцию супероксидов нейтрофилами. Провоспалительные цитокины стимулируют выработку и активацию белков, ответственных за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, Е-селектинов.

Повреждение эндотелия приводит к изменениям гомеостаза сосудов с последующей эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся меньшей эндотелий-зависимой вазодилатацией, повышенной локальной адгезией клеток, гиперреактивностью сосудов (спазм сосудов), образованием париетальных тромбов в областях атероматоза и окклюзии артерий. Таким образом, эндотелиальная дисфункция возникает на ранней стадии атеросклеротического процесса, что может быть ключом к его началу [14].

Было описано несколько биохимических маркеров и функциональных методов для оценки функции эндотелия.

Лабораторные маркеры представлены молекулами, концентрации которых изменяются при активации эндотелия: воспалительные цитокины, молекулы адгезии, регуляторы тромбоза, а также маркеры повреждения и восстановления эндотелия [15]. Можно непосредственно количественно определять NO и/или его метаболиты в плазме и моче. Также применяется исследование уровня циркулирующих эндотелиальных «факторов» (эндотелин, Е-селектин, фактор фон Виллебранда, ангиотензин II, маркеры окислительного стресса и т. д.).

Уровни Е-селектина, молекул адгезии 1 типа повышаются в связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичным образом, лиганд CD40, ИЛ-1, ФНО-альфа, интерферон, хемоаттрактивный белок моноцитов типа 1, фактор фон Виллебранда, тканевый антиген, активирующий плазминоген, и ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) может отражать дисбаланс между повреждением эндотелия и восстановлением. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) стали новым методом оценки функции эндотелия. Редко обнаруживаемые в периферической крови нормальных людей, ЦЭК увеличиваются в различных ситуациях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, инфекции и воспалительные состояния [16]. Следовательно, клиническое применение этих маркеров ограничено из-за их неспецифичности.

Оценка функции эндотелия в клинической практике проводится косвенно, путем анализа реакции расширения сосудов артерии (например, плечевой или бедренной) или

области (например, предплечья), которая следует за стимулом, который, как известно, вызывает эндотелиальные клетки для производства вазодилатирующих веществ.

Эндотелиальную дисфункцию можно оценить с помощью инвазивных методов, например, реактивности коронарных сосудов к ацетилхолину и плетизмографии, или неинвазивными методами [17]. В первых клинических испытаниях использовались инвазивные методы посредством катетеризации коронарных артерий, оценки изменения диаметра сосудов и кровотока после локальной инфузии эндотелийзависимых стимуляторов вазодилатации, таких как ацетилхолин [18,19]. Несмотря на прямую оценку коронарного кровообращения, клиническое применение ограничено его инвазивным характером.

Другой инвазивный метод – плетизмография венозной окклюзии для измерения кровотока от предплечья в ответ на инфузию ацетилхолина в плечевую артерию. Сосудорасширяющий ответ на фармакологическую инфузию можно наблюдать с помощью этого метода, однако он включает катетеризацию плечевой артерии с риском осложнений [20].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является системным процессом, и хорошо продемонстрированная корреляционная связь между сосудистой реакцией коронарных артерий и периферической васкуляризацией позволила разработать менее инвазивные методы [21]. Один из них, неинвазивный тест для оценки функции эндотелия (FMD тест), введенный Selermajer с соавторами [22] в 1992 г., который сейчас используется многочисленными исследователями по всему миру. Эту оценку можно выполнить, с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией, которая является стимулом для возникновения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Реактивная гиперемия возникает после периода ишемии, вызванной окклюзией плечевой артерии накачанной манжетой, вызывая прогрессирующее высвобождение вазодилататорных медиаторов через ишемизированную ткань. Когда происходит восстановление артериального кровотока, появляется реактивная гиперемия, при этом кровоток увеличивается со 100% до 300% по отношению к исходному уровню, что способствует напряжению сдвига на эндотелии и позволяет проникать внутриклеточному кальцию, который активирует фермент eNOS, высвобождая NO. Этот механизм зависит от целостности эндотелия [23]. Техническая процедура определения ЭЗВД состоит из измерения продольного диаметра плечевой артерии в исходных условиях и через 60 секунд после снятия окклюзии [24]. Полученные данные представляют собой процент расширения после реактивной гиперемии по отношению к исходному уровню. Дисфункцией эндотелия считается, когда увеличение дилатации было менее 10%.

Патогенез связи между эндотелиальной дисфункцией и гипотиреозом сложен и еще не установлен. Сердечно-сосудистая система является специфической мишенью для действия гормонов щитовидной железы. Таким образом, нарушение функции щитовидной железы сопровождается глубокими изменениями сердечно-сосудистой гемодинамики. И гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), и эндотелий играют важную роль в модуляции сосудистого тонуса, являясь потенциальными мишенями для действия гормонов щитовидной железы [25].

Некоторые исследования демонстрируют роль ГМК в обеспечении сосудорасширяющего действия гормона трийодтиронина (Т3). В исследовании, проведенном на изолированных ГМК, Т3 способствовал вазодилатации [26]. Аналогичным образом Yoneda и соавторы [27] продемонстрировали усиление вазодилатации коронарной артерии крысы после инъекции Т3 и тироксина (Т4). Однако сосудорасширяющий эффект Т3 в изолированных резистентных сосудах был ослаблен за счет дисфункции эндотелия артерий, что указывает на особую роль, которую играет эндотелий в опосредовании сосудорасширяющего эффекта [28]. В этой среде инкубация эндотелиальных клеток с Т3 способна вызвать быстрый вазодилататорный эффект, модулируя экспрессию и функцию NO [29]. Napoli и др. [30] продемонстрировали острый эффект инфузии Т3 на эндотелий-зависимую вазодилатацию у эутиреоидных пациентов.

Мало что известно о взаимодействии тиреотропного гормона (ТТГ) с эндотелиальными клетками. Известно, что рецептор ТТГ присутствует не только в щитовидной железе, но и в других местах, например, в ГМК [31]. Прямое действие ТТГ на эндотелиальные клетки человека наблюдалось при демонстрации значительного увеличения циклического АМФ после стимуляции ТТГ [32]. Dardano и др. [33] продемонстрировали, что резкое увеличение циркулирующего ТТГ после инфузии рекомбинантного ТТГ вызывает значительное изменение эндотелий-зависимой вазодилатации в проводящих артериях с сопутствующим снижением антиоксидантной активности плазмы. Была увеличена выработка воспалительных цитокинов даже при нормальном уровне гормонов щитовидной железы.

Популяционное Роттердамское исследование доказало, что субклинический гипотиреоз – важный фактор риска атеросклероза и инфаркта миокарда у пожилых женщин [34]. В исследовании было рандомизировано 11149 женщин старше 60 лет, средний возраст которых составил $69,0 \pm 7,5$ лет. Исходно учитывались показатели тиреоидного статуса, подробно анамнестические данные. Субклинический гипотиреоз диагностировался при повышении уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при наличии нормального уровня свободного Т4. Антитела к тиреоидной пероксидазе считали повышенными при их уровне более 10 МЕ/мл. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 10,8% обследованных женщин и был ассоциирован с атеросклерозом аорты (OR: 1,7) и инфарктом миокарда в анамнезе (OR: 2,3). Хотя многие из этих сердечно-сосудистых изменений могут гипотетически ухудшить прогноз, результаты когортных и ретроспективных исследований не всегда указывают на повышение смертности [35]. Согласно результатам этого исследования, субклинический гипотиреоз был независимым фактором риска кардиоваскулярных событий. Добавление к расчетам других изучаемых показателей, таких как индекс массы тела, уровень липопротеинов высокой плотности, цифры артериального давления, факта курения, прием β -адреноблокаторов, не изменило выявленных закономерностей.

Гипотиреоз, а также другие эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет, акромегалия, синдром Кушинга) связаны с более высокой смертностью или более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Эндотелиальная дисфункция была идентифицирована как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний, будучи предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, даже до проявления атеросклеротических изменений в артериях [22,36]. Таким образом, измерение функции эндотелия может на раннем этапе выявить лиц с высоким риском и использоваться в качестве параметра ответа на лечение, направленное на долгосрочное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и/или смертности.

Используя FMD тест плечевой артерии, Lekakis и др. [37] стали первыми, кто описал отрицательную связь между субклиническим гипотиреозом и эндотелий-зависимой вазодилатацией.

Недавно были продемонстрированы изменения ЭЗВД у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) и положительный эффект заместительной терапии левотироксином у этих пациентов [38]. Пациенты с субклиническим гипотиреозом (с ассоциированной дислипидемией и без нее) изучались по сравнению с двумя группами людей с нормальной функцией щитовидной железы (с дислипидемией и без нее). Было замечено, что сосудорасширяющий эффект ацетилхолина был значительно снижен в группе пациентов с СГ по сравнению с людьми с нормохолестеринемией, а также с гиперхолестеринемическими средствами и, следовательно, не объяснялся дислипидемией. Реакция на нитропруссид натрия и сосудистые параметры (артериальное давление, кровоток в контралатеральном предплечье и минимальное сосудистое сопротивление предплечья (MFVR) были одинаковыми между группами. СГ сам по себе, по-видимому, связан с изменениями эндотелий-зависимой вазодилатации, а замещение левотироксина может способствовать значительному улучшению эндотелиальной дисфункции.

Некоторые авторы также продемонстрировали изменения опосредованной потоком дилатации у пациентов с явным гипотиреозом [37] и то, что лечение гипотиреоза улучшает

функцию эндотелия [38-41], но исследований в этой области все еще мало. В другом исследовании оценивался 21 пациент с гипотиреозом по сравнению с таким же числом здоровых людей с аналогичными ИМТ, возрастом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом не было выявлено статистически значимых различий в изменении диаметра плечевой артерии [42].

Независимо от механизма, явное изменение эндотелий-зависимой вазодилатации было описано большинством авторов в артериях пациентов как с явным и субклиническим гипотиреозом, так и у лиц с ТТГ на верхнем уровне референса, а также была продемонстрирована отрицательная корреляция между эндотелиальной дисфункцией и уровнями ТТГ [37,43].

Патогенез эндотелиальной дисфункции при гипотиреозе сложен и еще полностью не установлен. Гипотиреоз может быть связан с гиперхолестеринемией и другой дислипидемией [44, 45], изменением артериального давления [46], повышенным уровнем СРБ [47, 48], повышенным уровнем гомоцистеина [49] и нарушением гемостаза крови [50]. Таким образом, наличие традиционных и нетрадиционных факторов риска может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, вызывая хроническое состояние агрессии, которое может вызвать аномальный ответ эндотелия: сужение сосудов, накопление воспалительных клеток, миграцию гладкомышечных клеток и увеличение выработки провоспалительных цитокинов.

Необходимы рандомизированные исследования с соответствующей методологией, чтобы лучше прояснить связь между эндотелиальной дисфункцией и гипотиреозом, а также влияние заместительной терапии левотироксином на эндотелий-зависимую дилатацию. Установление существования такой связи и преимущества терапии левотироксином для функции эндотелия может помочь в профилактике и лечении атеросклероза у пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Гринь Н.О. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Серкин Д.М. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование).

Серебрякова О.В. – 30% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. 16. 1. 4-15.
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016. 2. 1. 21-40. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111.
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015. 96. 4. 659- 665. DOI: 10.17750/kmj2015-659.
4. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2017. 4. 107-111.
5. Hosseini S.M., Bakhtyari E.K., Heshmat-Ghahdarjani K., Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. Adv Biomed Res. 2016 Nov 28. 5. 173. doi: 10.4103/2277-9175.194800.

6. Daiber A., Steven S., Webe A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British J Pharm.* 2017. 174. 1591– 1619.
7. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc Sci.* 2017. 30 (3). 262-273.
8. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Давыдов С.И., Бочкарева О.И., Бабаева А.Р. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях. *Медицинский алфавит.* 2016. 3. 30 (293). 5-11.
9. Юсупов Д.М. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Научный обозреватель.* 2016. 11 (71). 52-54.
10. Vanhoutte P.M, Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Jan. 219(1). 22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
11. Areas G.P.T., Mazzucco A., Caruso F.R., Jaenisch R.B., Cabiddu R., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev.* 2019 Jan. 24(1). 69-80. doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
12. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. 18. 11. 101-104.
13. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. 17(3). 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22
14. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры. *Евразийское Научное Объединение.* 2018. 11-2 (45). 120-123.
15. Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглыева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А., Красовская М.А., Сытдыков И.Х., Попова Я.О. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. *Наука и инновации в медицине.* 2018. 3 (11). 39-46.
16. Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Эндотелиальная дисфункция как маркер осложнений в сосудистой хирургии. *Высокотехнологическая медицина.* 2017. 4 (4). 12-20.
17. Raitakari O., Clermayer D. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000. 32(5). 293-304.
18. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский алфавит.* 2019. 4. 35 (410). 28-33.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsa E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., Simanidis I., Spinou M., Papastavrou A., Kokosias G., Zaromitidou M., Stampoulouglou P., Spartalis M., Vavuranakis M., Stefanadis C., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem.* 2020. 27(7). 1052-1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Anderson T.J, Phillips S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr. 57(5). 497-509. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005.
21. Tremblay J.C, Pyke K.E. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Mar 1. 314(3). 508-520. doi: 10.1152/ajpheart.00534.2017.
22. Hudgins L.C., Annavajjhala V., Kovanlikaya A., Frank M.D., Solomon A., Parker T.S., Cooper R.S. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. *Cardiol Young.* 2016 Mar. 26(3). 532-8. doi: 10.1017/S1047951115000657.
23. Зайцев Д.Н. Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите [диссертация ... док. мед. наук]. Чита. ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава. 2013.
24. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G.L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019 Dec. 110(6). 530-545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.

25. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
26. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
27. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014 Apr. 94(2). 355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
28. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Jun. 43(2). 517-28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
29. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019 Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
30. Khan R., Sikanderkhel S., Gui J., Adeniyi A.R., O'Dell K., Erickson M., Malpartida J., Mufti Z., Khan T., Mufti H., Al-Adwan S.A., Alvarez D., Davis J., Pendley J., Patel D. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2020 Apr. 11(2). 68-75. doi: 10.14740/cr1034.
31. Sellitti D.F., Dennison D., Akamizu T., Doi S.Q., Kohn L.D., Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid.* 2000. 10. 219-25. doi: 10.1089/thy.2000.10.219. PMID: 10779136.
32. Rajagopalan V., Gerdes A.M. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Apr. 12(2). 141-9. doi: 10.1007/s11897-014-0246-0. PMID: 25492377.
33. Lozano-Cuenca J., López-Canales O.A., Aguilar-Carrasco J.C., Villagrana-Zesati J.R., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., López-Canales J.S. Pharmacological study of the mechanisms involved in the vasodilator effect produced by the acute application of triiodothyronine to rat aortic rings. *Braz J Med Biol Res.* 2016 Jul 25 49(8) 5304. doi: 10.1590/1414-431X20165304.
34. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15. 132(4). 270-78. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
35. Волкова И.Р. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца [диссертация ... док. мед. наук]. СПб.: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Росздрава. 2015.
36. Kang J., Kim H.L., Seo J.B., Lee J.Y., Moon M.K., Chung W.Y. Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with atherosclerotic risk factors or coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2018 Jul. 33(7). 706-712. doi: 10.1007/s00380-018-1118-4.
37. Omid N., Khorgami M., Tajrishi F.Z., Seyedhoseinpour A., Pasbakhsh P. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2020. 16(2). 103-116. doi: 10.2174/1573403X15666191008111238.
38. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 21. 11. 591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
39. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
40. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
41. Chrysant S.G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020 Jul. 74(7). e13499. doi: 10.1111/ijcp.13499.

42. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A.. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
43. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. doi: 10.4103/2277-9175.178783.
44. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2017 Mar. 38. 17-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
45. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Algathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov 16. 11(11). 6173. doi: 10.7759/cureus.6173.
46. Palmeiro C., Davila M.I., Bhat M., Frishman W.H., Weiss I.A. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013 Nov-Dec. 21(6). 300-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e318294f6f1.
47. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A., Rovaris D.L., Meinerz D.F., Duarte M.M., Rocha J.B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015 Jun 23. 15. 32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
48. Dong X., Yao Z., Hu Y., Yang N., Gao X., Xu Y., Wang G. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul. 95(29). e4291. doi: 10.1097/MD.00000000000004291.
49. Akbaba G., Berker D., Isik S., Tuna M.M., Koparal S., Vural M., Yilmaz F.M., Topcuoglu C., Guler S. Changes in the before and after thyroxine treatment levels of adipose tissue, leptin, and resistin in subclinical hypothyroid patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Aug. 128(15-16). 579-85. doi: 10.1007/s00508-015-0865-9.
50. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 92. 3006-12.

References:

1. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. Regional blood circulation and microcirculation. 2017. 16. 1. 4–15. in Russian.
2. Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyzaeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica.* 2016. 2. 1. 21-40. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111. in Russian.
3. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal.* 2015. 96. 4. 659- 665. DOI: 10.17750/kmj2015-659. in Russian.
4. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017. 4. 107-111. in Russian.
5. Hosseini S.M., Bakhtyari E.K., Heshmat-Ghahdarjani K., Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. *Adv Biomed Res.* 2016 Nov 28. 5. 173. doi: 10.4103/2277-9175.194800.
6. Daiber A., Steven S., Webe A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British J Pharm.* 2017. 174. 1591– 1619.
7. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc Sci.* 2017. 30 (3). 262-273.
8. Tarasov A.A., Reznikova E.A., Davydov S.I., Bochkareva O.I., Babaeva A.R. Clinical and prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in atherosclerosis-associated vascular lesions. *Medical alphabet.* 2016. 3. 30 (293). 5-11. in Russian.
9. Yusupov D.M. The role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases. *Scientific observer.* 2016. 11 (71). 52-54. in Russian.

10. Vanhoutte P.M, Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan. 219(1). 22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
11. Areas G.P.T., Mazzuco A., Caruso F.R., Jaenisch R.B., Cabiddu R., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev*. 2019 Jan. 24(1). 69-80. doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
12. Afonas'eva T.M. Endothelial dysfunction. Early diagnosis opportunities. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2016. 18. 11. 101-104. in Russian.
13. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018. 17(3). 5-22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22 in Russian.
14. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Endothelial dysfunction and its markers. *Eurasian Scientific Association*. 2018. 11-2 (45). 120-123. in Russian.
15. Fatenkov O.V., Simerzin V.V., Gagloeva I.V., Galkina M.A., Panisheva Ya.A., Krasovskaya M.A., Sytdykov I.Kh., Popova Ya.O. Endothelial dysfunction as a predictor of subclinical and overt atherosclerosis. *Science and innovation in medicine*. 2018. 3 (11). 39-46. in Russian.
16. Pokrovskiy A.V., Kul'bak V.A., Fedorov E.E. Endothelial dysfunction as a marker of complications in vascular surgery. *High-tech medicine*. 2017. 4 (4). 12-20. in Russian.
17. Raitakari O., Clermager D. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2000. 32(5). 293-304.
18. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as an early predictor of atherosclerosis. *Medical alphabet*. 2019. 4. 35 (410). 28-33. in Russian.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsas E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., Simanidis I., Spinou M., Papastavrou A., Kokosias G., Zaromitidou M., Stampouloglou P., Spartalis M., Vavuranakis M., Stefanadis C., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020. 27(7). 1052-1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Anderson T.J., Phillips S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Mar-Apr. 57(5). 497-509. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005.
21. Tremblay J.C., Pyke K.E. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Mar 1. 314(3). 508-520. doi: 10.1152/ajpheart.00534.2017.
22. Hudgins L.C., Annavajjhala V., Kovanlikaya A., Frank M.D., Solomon A., Parker T.S., Cooper R.S. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. *Cardiol Young*. 2016 Mar. 26(3). 532-8. doi: 10.1017/S1047951115000657.
23. Zaytsev D.N. Pathogenesis of cardiovascular disorders in chronic prostatitis [dissertation]. Chita. Chita State Medical Academy. 2013. in Russian.
24. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G.L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019 Dec. 110(6). 530-545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
25. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol*. 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
26. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
27. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr. 94(2). 355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
28. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun. 43(2). 517-28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
29. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.

30. Khan R., Sikanderkhel S., Gui J., Adeniyi A.R., O'Dell K., Erickson M., Malpartida J., Mufti Z., Khan T., Mufti H., Al-Adwan S.A., Alvarez D., Davis J., Pendley J., Patel D. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2020 Apr. 11(2). 68-75. doi: 10.14740/cr1034.
31. Sellitti D.F., Dennison D., Akamizu T., Doi S.Q., Kohn L.D., Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid.* 2000. 10. 219-25. doi: 10.1089/thy.2000.10.219. PMID: 10779136.
32. Rajagopalan V., Gerdes A.M. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Apr. 12(2). 141-9. doi: 10.1007/s11897-014-0246-0. PMID: 25492377.
33. Lozano-Cuenca J., López-Canales O.A., Aguilar-Carrasco J.C., Villagrana-Zesati J.R., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., López-Canales J.S. Pharmacological study of the mechanisms involved in the vasodilator effect produced by the acute application of triiodothyronine to rat aortic rings. *Braz J Med Biol Res.* 2016 Jul 25 49(8) 5304. doi: 10.1590/1414-431X20165304.
34. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15. 132(4). 270-278. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
35. Volkova I.R. Subclinical hypothyroidism as a factor of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease [dissertation]. Saint Petersburg. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 2015. In Russian.
36. Kang J., Kim H.L., Seo J.B., Lee J.Y., Moon M.K., Chung W.Y. Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with atherosclerotic risk factors or coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2018 Jul. 33(7). 706-712. doi: 10.1007/s00380-018-1118-4.
37. Omid N., Khorgami M., Tajrishi F.Z., Seyedhoseinpour A., Pasbakhsh P.. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2020. 16(2). 103-116. doi: 10.2174/1573403X15666191008111238.
38. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 21. 11. 591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
39. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
40. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
41. Chrysant S.G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020 Jul. 74(7). e13499. doi: 10.1111/ijcp.13499.
42. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A.. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
43. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. doi: 10.4103/2277-9175.178783.
44. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2017 Mar. 38. 17-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
45. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Algathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov 16. 11(11). 6173. doi: 10.7759/cureus.6173.
46. Palmeiro C., Davila M.I., Bhat M., Frishman W.H., Weiss I.A. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013 Nov-Dec. 21(6). 300-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e318294f6f1.

47. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A., Rovaris D.L., Meinerz D.F., Duarte M.M., Rocha J.B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015 Jun 23. 15. 32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
48. Dong X., Yao Z., Hu Y., Yang N., Gao X., Xu Y., Wang G. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul. 95(29). e4291. doi: 10.1097/MD.00000000000004291.
49. Akbaba G., Berker D., Isik S., Tuna M.M., Koparal S., Vural M., Yilmaz F.M., Topcuoglu C., Guler S. Changes in the before and after thyroxine treatment levels of adipose tissue, leptin, and resistin in subclinical hypothyroid patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Aug. 128(15-16). 579-85. doi: 10.1007/s00508-015-0865-9.
50. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 92. 3006-12.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_81
УДК 616.33-002-072.1

¹Скажутина Т.В., ²Цепелев В.Л.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕДКИХ ФОРМ ГАСТРИТОВ И ГАСТРОПАТИЙ

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

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

Резюме. В обзоре обобщены данные литературы о редких формах гастритов и гастропатий. К числу описанных нами гастритов относятся: лимфоцитарный, плазмоцитарный, эозинофильный, гранулематозный; отдельную группу составляют гастриты, развивающиеся под влиянием внешних факторов: лекарственный, НПВС-индуцированный и постлучевой гастриты. В рамках вопроса о гастропатиях мы уделили внимание описанию болезни Менетрие, портальной гипертензивной гастропатии и GAVE-синдрому. Представлены материалы о частоте встречаемости каждой патологии, этиологии, клинических проявлениях, морфологических и эндоскопических критериях диагностики. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и лечебной тактики при данных заболеваниях.

Ключевые слова: желудок, гастрит, гастропатия, диагностика, эндоскопия.

¹Skazhutina T.V., ²Tsepelev V.L.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF RARE FORMS OF GASTRITIS AND GASTROPATHIES

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 rare forms of gastritis and gastropathies. The described gastritis include: lymphocytic, plasmacytic, eosinophilic, granulomatous; a separate group includes gastritis that develop under the influence of external factors: drug-induced, NSAID-induced and post-radiation gastritis. As part of the question of gastropathies, we paid attention to the description of Menetrie's disease, portal hypertensive gastropathy, and GAVE syndrome. We presented materials on the frequency of occurrence of each pathology, etiology, clinical manifestations, morphological and endoscopic diagnostic criteria and considered the issues of differential diagnosis and treatment tactics for these diseases.

Keywords: stomach, gastritis, gastropathy, diagnostics, endoscopy.

Многообразие воспалительных и воспалительно-дистрофических патологических изменений, нередко обнаруживаемых в желудке, во многом объясняется анатомическими и физиологическими особенностями строения стенки, обеспечивающими поддержание многофункциональности органа в инициации процессов пищеварения, локального иммунного ответа, эндокринной (гистамин, мотилин, гастрин, серотонин, вещество Р) и секреторной (противоанемический фактор Касла) активности.

Разнообразие потенциальных структурных мишеней для патологического процесса способствует возникновению множества вариаций гастритов, лишь часть из которых представляет собой самостоятельный процесс. К числу состояний, отражающих не отдельную клинко-патологическую единицу, а скорее неспецифический гистологический паттерн повреждения, вызванного рядом этиологических факторов, относится лимфоцитарный гастрит (ЛГ) [1]. Лимфоцитарный гастрит представляет собой редкое заболевание, встречающееся менее чем у 5% взрослых и детей с явлениями диспепсии и развивающееся в результате ненормальной иммуннопосредованной реакции на внешние

стимулы у генетически предрасположенных к тому людей. Гистологически процесс характеризуется обнаружением в биопсийном материале более 25 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов на фоне общего увеличения числа клеток воспаления (плазматиты) в собственной пластинке слизистой. Причем важно отметить, что интраэпителиальные лимфоциты поставляются из Т-клеточного пула, что имеет принципиальную значимость при дифференциальной диагностике лимфоцитарного гастрита с MALT-лимфомой, при которой обнаруживаются преимущественно неопластические В-клетки. Известно, что лимфоцитарный гастрит ассоциирован с целиакией, в связи с чем определяется важность его обнаружения в прогнозировании развития глютеновой энтеропатии у детей [2, 3]. Нередко у больных встречается высокий титр антител к *Helicobacter pylori* при отсутствии бактерии в биоптатах, что позволяет рассматривать ЛГ в качестве отсроченных механизмов местного иммунитета, кроме того, проведение эрадикационной терапии демонстрирует стихание воспалительных изменений. Также описывается связь патологии с ВИЧ-инфекцией, болезнью Крона, болезнью Менетрие, однако, в 20% случаев этиология остается неизвестной. Макроскопически лимфоцитарный гастрит визуализируется в виде локального или диффузного отека слизистой преимущественно в теле органа с множественными нерегулярными участками гиперплазии в виде бляшек с центральными эрозиями или атрофией, в связи с чем, патология также именуется как вариолиформный гастрит [4]. Забор гистологического материала является обязательным и составляет минимум 2 фрагмента, при обнаружении *Helicobacter pylori* взятие биопсии осуществляется по стандартным 5 точкам. Окончательный диагноз выставляется по результатам гистологического заключения, лечебная тактика предполагает коррекцию основного состояния и проведение эрадикационной терапии. Применение глюкокортикостероидов остается неэффективным [5].

Неспецифичным в макроскопическом проявлении, но сопровождающимся весьма характерной гистологической находкой, является плазматитарный гастрит с наиболее корректным международным названием – Russell body gastritis. Патология относится к категории редких реактивных состояний и характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки желудка так называемыми клетками Мотта – плазмоцитами с эозинофильными включениями гликопротеидов – тельцами Русселля. Плазматитарный гастрит относят к категории доброкачественных, однако, известно, что клетка Мотта является структурной единицей MALT-лимфом и В-клеточных лимфом. Кроме того, имеются литературные данные о сопутствующей данному гастриту карциноме, в связи чем онкологическая настороженность остается рекомендательной [6].

Этиология данного заболевания до конца неизвестна, в литературе существуют данные о связи с *Helicobacter pylori*, ВИЧ-инфекцией и вирусом Эпштейн-Барра. Чаще всего патология встречается у женщин. Клиническая картина представлена диспепсией [7]. Макроскопически гастрит, ассоциированный с тельцами Русселя, характеризуется неспецифическими признаками хронического воспаления, нередко сопровождающегося формированием эритемы или полных эрозий. В ряде случаев слизистая антрума и луковицы двенадцатиперстной кишки имеет нодулярную структуру, также возможно формирование эпителиальных образований с изъязвлением. На основании эндоскопического осмотра постановка верного диагноза остается невозможной. Диагноз плазматитарного гастрита выставляется по результатам гистологического исследования [8, 9].

Особое место в структуре иммунологически-опосредованных патологий желудочно-кишечного тракта отводится эозинофильному гастриту, характеризующемуся возникновением гиперэозинофильного воспаления в слизистой желудка и входящему в число так называемых эозинофильных гастроинтестинальных расстройств (Eosinophilic Gastrointestinal Disorders). Термин объединяет под собой группу патологических гиперэозинофильных состояний ЖКТ любой локализации, включая эзофагит, гастрит, энтерит и колит. Однако, важно отметить, что в соответствии с имеющимися данными, патогенетический перекрест, связанный со специфичностью транскриптом (набора молекул

матричной РНК), прослеживается исключительно при поражениях дистальнее пищевода (эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит), в связи с чем эозинофильный эзофагит, транскриптом при котором отличается на 90%, в этом контексте имеет обособленную от гастрита, энтерита и колита позицию [10].

Изолированное течение эозинофильного гастрита остается крайне редким, чаще всего наблюдается сочетание с энтеритом. Приблизительная распространенность идиопатического состояния составляет 6,3 на 10000, а частота выявления колеблется от 1 до 30 на 100000 населения. Встречается патология в любом возрасте, несколько чаще у мужчин. Ведущие клинические проявления – диспепсия и явления мальабсорбции, напрямую зависящие от выраженности эозинофильной инфильтрации. При эндоскопическом исследовании изменения неспецифичны и характеризуются локальным или диффузным отеком и острым эрозивным процессом с преимущественным поражением антрального отдела, а впоследствии – двенадцатиперстной кишки, прогрессирование воспалительного процесса может осложниться пилоростенозом [11]. Гистологическим критерием постановки диагноза эозинофильного гастрита с учетом присутствия эозинофилов в слизистой желудка в норме является обнаружение более 30 эозинофилов в 5 полях зрения или более 70 в трех полях зрения микроскопа высокого разрешения с увеличением 400. Для подтверждения гастроэнтерита, помимо результатов биопсии в желудке, требуется обнаружение в гистологическом материале из тонкой кишки более 20 эозинофилов в поле зрения, причем забор материала рекомендован из разных отделов, в том числе и макроскопически неизмененных. Лечение эозинофильного гастроэнтерита включает гипоаллергенную диету, топические стероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток и биологическую терапию [12, 13].

Также к числу орфанных заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся диспептическим расстройством и вероятным риском развития аденокарциномы желудка в 2-15% случаев, относится Болезнь Менетрие. Патология представляет собой гиперпролиферативную гастропатию, характеризующуюся выраженным увеличением складок желудка, массивным разрастанием фовеолярных клеток слизистой оболочки, гиперсекрецией муцинов наряду с гипо- или ахлоргидрией при умеренно повышенном уровне гастрина [14]. Характерной особенностью болезни Менетрие считается отсутствие воспалительной реакции или минимальные ее проявления, в связи с чем, к категории истинных гастритов данная патология не относится и синонимичным гигантскому гипертрофическому гастриту не является. Однако ряд исследователей не исключает схожую природу обоих патологических состояний или принадлежность к разным проявлениям одного спектра заболевания. При этом этиология болезни на сегодняшний день неизвестна, существуют предположения о роли цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, *Helicobacter pylori*, повышенной активности трансформирующего фактора роста альфа и генетической обусловленности [15, 16].

Чаще всего заболевание манифестирует у мужчин в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст 55 лет). В редких случаях развития в детском возрасте возможно спонтанное начало и внезапная регрессия, в то время как для взрослого возраста характерно прогрессирующее течение с гастроэнтеропатией и потерей белка вплоть до возникновения периферических отеков [17]. При эндоскопическом исследовании визуализируются гипертрофированные (увеличенные и расширенные) желудочные складки тела и дна, сохраняющие эластичность независимо от размеров, но полностью не расправляющиеся при инсuffляции воздуха. Слизистая чаще не изменена, в крайне редких случаях слизистая изъязвляется с развитием желудочно-кишечного кровотечения. Секреция при этом повышена – на всем протяжении складок обнаруживается обильный муцинозный налет. Окончательный диагноз выставляется по результатам гистологического исследования, лечебная тактика чаще всего предполагает гастрэктомию [18]. В ряде случаев применяются глюкокортикостероиды, НПВС, препараты соматостатина, эрадикационная терапия и биологическое лечение. Четких методических рекомендаций по данному вопросу не разработано [19].

Также существуют данные о возможности сочетанного течения болезни Менетрие с воспалительными заболеваниями толстой кишки, однако, наиболее распространенным остается специфическое поражение желудка у данной категории больных, а в частности у пациентов с болезнью Крона. Важно отметить, что клинически значимые изменения проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта со специфической симптоматикой встречаются лишь у 2-7% больных, однако, согласно ряду авторитетных авторов, патологический процесс при болезни Крона распространяется на гастродуоденальный отдел в 60-83% случаев и часто остается не выявленным. Годовая заболеваемость при этом достигает 20,2 на 100000 населения, соотношение мужчин и женщин практически не отличается – 1,2:1, особенностей распределения по возрасту также нет. Как правило, гастрит при болезни Крона является *Helicobacter pylori*-негативным [20]. В 20% случаев гастрит при болезни Крона протекает сочетано с поражением двенадцатиперстной кишки, причем в патологический процесс в данном случае вовлекаются преимущественно антрум и привратниковая зона. Изолированное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки без вовлечения дистальных отделов тонкой и толстой кишки встречается в 0,7% случаев, однако, отмечена тенденция к росту данного показателя.

При эндоскопическом исследовании нередко выявляется патогномоничная картина, характеризующаяся выраженным отеком, наличием щелевидных изъязвлений в виде трещин и множественных псевдополипозных разрастаний, состоящих из грануляционной ткани и отражающих процессы патологической регенерации [21]. Обнаруживаемые изменения в совокупности имеют вид так называемой «булыжной мостовой», однако, чаще всего патологический процесс затрагивает проксимальные отделы желудка и тело, где макроскопически визуализируется в виде утолщенных складок с перетяжками по типу «бамбукового сустава». Кроме того, характерной для болезни Крона находкой является специфическая гранулема, однако, выявляется последняя менее чем в 10% случаев, и чаще является единичной, что сводит вероятность ее обнаружения к минимуму. Окончательный диагноз выставляется по результатам гистологического заключения, но нередко выраженность отека слизистой препятствует забору гистологического материала в адекватном объеме и на необходимую глубину, в связи с чем, Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует применение эндоскопической резекции слизистой в качестве метода расширенной биопсии [22, 23]. Лечение предполагает коррекцию основного состояния, а также применение ингибиторов протонной помпы [24].

Важно отметить, что формирование множественных гранул при болезни Крона в 7% случаев приводит к возникновению так называемого гранулематозного гастрита. Однако наиболее характерным проявлением поражения желудка данный патоморфологический паттерн в большей степени является для диссеминированного саркоидоза (10%), но нередко и его изолированной в рамках данной локализации формы (2,5%). В то же время, не исключается инфекционная природа данного состояния, причем на территории развивающихся стран причинным фактором становится туберкулез [25, 26]. В условиях отсутствия верификации этиологического фактора патологическое состояние расценивается как идиопатическое.

В общей структуре гастритов обнаружение данной нозологии не превышает 0,35%. Морфологически гранулематозный гастрит характеризуется обнаружением в слизистой оболочке желудка комбинированных гистиоцитарных, лимфоцитарных и плазмоцитарных инфильтратов с преимущественной локализацией в антральном отделе, однако нередко обнаруживается сочетание поражения дистальных и проксимальных отделов. Макроскопические проявления являются переменными от минимальных, визуализирующихся в виде гиперемии в области антрума, до более специфичных, проявляющихся в виде нодулярного поражения за счет утолщения складок с формированием сосочковых разрастаний через гиперплазию слизистой. По мере прогрессирования наблюдается эрозирование и изъязвление патологических участков, что связано, по всей видимости, с гиперкальциемией, свойственной саркоидозу. Нередко изъязвление

осложняется кровотечением. Кроме того, при гранулематозном гастрите имеют место предпосылки для диспластических изменений, в связи с чем рекомендована онконастороженность [27]. Вовлечение слизистой двенадцатиперстной кишки, нарастание и пролонгирование воспалительной реакции способствует инициации фиброобразования в пределах пилородуоденальной зоны с формированием рубцовой стриктуры, предопределяющей необходимость хирургического вмешательства. Окончательный диагноз выставляется на основании данных гистологии и верификации саркоидоза, причем нередко легочное поражение при этом отсутствует. В обязательном порядке исключается болезнь Крона, лечение предполагает системную терапию глюкокортикостероидами [28].

Помимо клеточной инфильтрации в пределах слизистой оболочки, а в частности – собственной ее пластинки, на фоне нарушения процессов иммунного ответа субэпителиально могут избыточно откладываться и компоненты межклеточного матрикса, а именно коллагеновые структуры, причем патологическим признаком выступает толщина волокна более 10 микрометров. Дополнительно наблюдается увеличение собственной пластинки за счет мононуклеарной инфильтрации. Причина заболевания на сегодняшний день неясна, существуют данные о формировании коллагенозного гастрита в ответ на контаминацию *Helicobacter pylori* за счет полиморфизма гена интерлейкина 1-бета, однако, эрадикационная терапия данной патологии преимуществ не демонстрирует [29].

Заболевание, как правило, протекает сочетано с микроскопическим колитом, причем именно диарея становится ведущим симптомом. Дополнительными симптомами являются боли в эпигастрии и анемия [30]. При эндоскопическом осмотре наиболее часто обнаруживаемым при коллагенозном гастрите изменением является нодулярность структуры слизистой антрального отдела и тела, причем узелки слизистой характеризуются неправильной формой и диффузностью распространения, размер и объем поражения напрямую коррелируют с выраженностью воспаления. Ключевая особенность изменения рельефа при данной патологии заключается в формировании участков депрессии вокруг узелков, а не увеличении в размерах последних. Сокращение высоты слизистой осуществляется на фоне неравномерности воспаления за счет атрофии желез и отложения волокон коллагена, в связи с чем уменьшается объем межклеточного матрикса и участки вокруг узелков «проседают». По данной причине биоптаты, взятые исключительно из «приподнятых нодусов», демонстрируют минимальные патоморфологические изменения. Дополнительными эндоскопическими находками являются эритема, эрозивный процесс и отек. В ряде случаев макроскопически визуализируется неизменная эндокартина [31]. Окончательный диагноз устанавливается на основании данных гистологического заключения. По причине редкости обнаружения стандарты лечения на сегодняшний день не разработаны, применяемая терапия включает гипоаллергенную диету, антисекреторные препараты, глюкокортикостероиды и восполнение железодефицитного состояния. Данных о риске малигнизации нет [32].

Отдельную нозологическую группу составляют гастриты, развивающиеся под влиянием внешних факторов, к числу которых относятся лучевая терапия, прием агрессивных по отношению к слизистой желудка лекарственных препаратов и на сегодняшний день в меньшей степени – алкоголь.

Лекарственный гастрит имеет специфическую природу возникновения и, как правило, является НПВС-индуцированным с прямой зависимостью агрессивности препарата от степени его селективности в отношении циклооксигеназы. Наибольшей агрессивностью обладают неселективные НПВП и аспирин. Патогенез развития гастропатии связан с подавлением циклооксигеназы-1, участвующей в регуляции физиологической деятельности клеток, в том числе и слизи продуцирующих. Усугубляющим фактором является язвенный анамнез. Обнаруживаемые при эндоскопическом осмотре патологические изменения во многом определяются сроком воздействия препарата – по прошествии суток с момента приема препарата возникают острые эрозии и изъязвления, захватывающие и слизистую

двенадцатиперстной кишки. По мере прогрессирования возможно возникновение гастродуоденального кровотечения [33, 34].

Постлучевой гастрит представляет собой патологическое состояние, развивающееся отсрочено через 2-9 месяцев после курса лучевой терапии у 5% больных в случае применения дозы облучения желудка более 50 Гр. Величина указанного параметра играет принципиальное значение в развитии необратимых изменений в стенке желудка, характеризующихся атрофией фундальных желез и подслизистым эндартериитом, приводящим к ишемии слизистой и формированию телеангиоэктазий и вторичного изъязвления, как правило, осложняющихся желудочным кровотечением [35, 36]. При эндоскопическом исследовании визуализируются атрофические изменения, эрозивный процесс, а также телеангиоэктазии и ишемические язвы в случае проведения исследования в экстренном порядке при констатации признаков кровотечения. При вовлечении дистальных отделов желудка в патологический процесс на фоне ишемии и атрофии инициируется фиброз с развитием пилоростеноза. Достоверным диагностическим методом, позволяющим верифицировать постлучевой гастрит за счет обнаружения постлучевой васкулопатии, является компьютерная томография с контрастированием. Также важно отметить, что на фоне присутствия *Helicobacter pylori* последствия эффектов лучевого фактора усугубляются. Лечение на сегодняшний день предполагает системную терапию глюкокортикостероидами, в случае развития кровотечения применяются методы эндоскопического гемостаза. Высокой результативностью в данной ситуации обладает аргонплазменная коагуляция. Кроме того, на основании целевого патогенетического эффекта – ингибирование процессов неоваскулогенеза, а, как следствие, формирования ангиоэктазий – расширяются показания к применению Бевацизумаба при диффузных желудочных кровотечениях, вызванных постлучевыми последствиями [37].

Помимо радиационного фактора возникновение ишемических изменений и одноименного гастрита осуществляется при артериальном (чаще брыжеечном) тромбозе идиопатического или послеоперационного характера и выраженном васкулите. Патология относится к числу казуистических по причине выраженности кровоснабжения желудка, однако ассоциирована с крайне высокой смертностью в 33-41%. При эндоскопическом исследовании визуализируются ишемические язвы, участки некроза, частым спутником является желудочное кровотечение. Лечение предполагает системное введение стероидов, рентгенхирургические методы реваскуляризации и оперативное лечение [38].

Особую группу вторичных изменений слизистой желудка составляет портальная гипертензивная гастропатия или печеночная гастропатия, развивающаяся в 20-75% случаев портальной гипертензии различного генеза в целом и у 35-80% пациентов с циррозом печени. Патогенетические механизмы формирования патологии остаются дискуссионными. Ведущая роль отводится изменению особенностей кровотока в стенке – при повышении общего объема жидкости наблюдается снижение уровня оксигенации с последующей ишемизацией за счет снижения притока крови к слизистой и увеличения его в остальных слоях стенки [39]. Помимо этого, в патологический процесс вовлекаются провоспалительные и вазоактивные цитокины с активизацией оксидантного стресса и уменьшением числа и активности париетальных клеток, синтезирующих слизь. Золотым стандартом диагностики портальной гипертензивной гастропатии является эндоскопическое исследование, демонстрирующее достаточно специфические изменения: расширение желудочных полей с формированием мозаичности слизистой и множественные крупные, местами сливные геморрагии с преимущественной локализацией в теле и проксимальных отделах желудка. Полученную эндокартину можно описывать в соответствии с классификацией NIEC (New Italian Endoscopic Club) по 4-м степеням: I степень – мозаичность слизистой по типу «змеиной кожи»; II – появление множественных геморрагий размером менее 1 мм – «скарлатиноподобный рисунок»; III степень – увеличение размера геморрагий до 2-х и более мм; IV – появление сливных кровоизлияний вишневого цвета. Возможным осложнением является острое желудочное кровотечение, как правило, имеющее диффузный характер, в

связи с чем преимущество отдается системным методам гемостаза в противовес эндоскопическим [40, 41].

Патологическим состоянием, нередко ошибочно причисляемым к проявлениям портальной гастропатии и требующим дифференциальной диагностики с последней, является так называемый GAVE-синдром или «арбузный желудок». Этиология GAVE-синдрома (Gastric Antral Vascular Ectasia) остается неизвестной, однако, существует связь с системными заболеваниями, среди которых склеродермия, склеродактилия и синдром Рейно, а также циррозом печени и посттрансплантационными осложнениями. Патология относится к числу редких и в 4% случаев выступает причиной неварикозных кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Чаще всего заболевание выявляется в зрелом и пожилом возрасте, 70% составляют женщины [42]. При эндоскопической диагностике выявляется специфическая картина, характеризующаяся обнаружением радиально расходящихся эритематозных полос в пределах антрального отдела. Развитие острого кровотечения является редким осложнением синдрома, характерным и специфическим проявлением «арбузного желудка» становится хроническая кровопотеря, приводящая к хронической железодефицитной анемии, нередко позволяющей заподозрить патологию. К числу эффективных методик эндоскопического гемостаза относится аргонплазменная коагуляция, при видимой эктазии возможно применение комбинированной методики – АПК с клипированием. При диффузном поражении возможно применение склеротерапии [43, 44].

Таким образом, разнообразие вторичных изменений, развивающихся в стенке желудка при первичном поражении различной этиологии и локализации, лишний раз демонстрирует важность эндоскопической диагностики не только по прямым показаниям, но и в скрининговом порядке у ряда пациентов с хронической патологией. Диагностическая настороженность, включающая и нацеленность на забор гистологического материала, позволяет успешно выявлять орфанную патологию органов желудочно-кишечного тракта, а в частности желудка, нередко подвергающегося реактивным изменениям за счет структурного и функционального многообразия, выступающего мишенью патологического процесса и источником дополнительных звеньев патогенетического механизма.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу: Критерии авторства научной публикации:

Существенный вклад в научно-исследовательскую работу:

Скажутина Т.В. – 50%

Цепелев В.Л. – 50%

Список литературы:

1. Collins K., Rezuze W.N. Lymphocytic gastritis in a patient with dyspepsia. Clinical case report. 2019. 7. 1791-1793. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2308>.
2. Yip R.H.L., Lee L.H., Lee L.H., Schaeffer D.F., Horst B.A., Yang H.M. Topography, morphology, and etiology of lymphocytic gastritis: a single institution experience. Virchows. Arch. 2020 Apr. 476(4). 551-559. doi: 10.1007/s00428-019-02734-2. Epub 2020 Jan 2.
3. Viscido A., Latella G. Lymphocytic gastritis and celiac disease. Pol. J. Pathol. 2021. 72(1). 87-88. doi: 10.5114/pjp.2021.106447.
4. Kasper P., Loeser H., Goeser T. Varioliform gastritis: an unusual endoscopic finding. Ann. Gastroenterol. 2018 Jul-Aug. 31(4). 520. Published online 2018 May 25. doi: 10.20524/aog.2018.0279.
5. Puderecki M., Wronecki L., Ciężczyk K., Szumiło J. Lymphocytic gastritis. Pol. J. Pathol. 2019. 70(3). 155-161. doi: 10.5114/pjp.2019.90391.
6. Cengizpeker B., Kirdok F.S., Dizen H. Russell Body Gastritis: an Unusually Presentation of the Chronic Gastritis. Iran J. Pathol. 2016. 11(5): 452–455. Published online 2017 Jan 19.

7. Qiao J., Dudrey E., Gilani S. Russell body gastritis. *Pathologica*. June 2019. 111 (2). 17-19. DOI 10.32074/1591-951X-17-19. Published: Jun 3, 2019.
8. Yorita K., Iwasaki T., Uchita K., Kuroda N., Kojima K., Iwamura S., Tsutsumi Y., Ohno A., Kataoka H. Russell body gastritis with Dutcher bodies evaluated using magnification endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2017 Aug 16. 9(8). 417–424. Published online 2017 Aug 16. doi: 10.4253/wjge.v9.i8.417.
9. Peruhova M., Peshevska-Sekulovska M., Georgieva V., Panayotova G., Dikov D. Surveilling Russell body *Helicobacter pylori*-negative gastritis: A case report and review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2020. 26(33). 5050-5059. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.5050.
10. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019 Oct. 57(2). 272-285. doi: 10.1007/s12016-019-08732-1.
11. Sunkara T., Rawla P., Yarlagaadda K.S., Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019. 12. 239-253. <https://doi.org/10.2147/CEG.S173130>.
12. Abou R.A., Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: approach to diagnosis and management. *World J. Gastrointest. Pharmacol Ther.* 2016. 7(4). 513-523. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.513.
13. Chehade M., Kamboj A.P., Atkins D., Gehman L.T. Diagnostic Delay in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. May;9(5). 2050-2059. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.054.
14. Kakushima N., Aizawa D., Yoshida M. et al. A Rare Case of Hypertrophic Gastropathy with Adenocarcinoma Arising from a Gastric-type Adenoma. *Intern. Med.* 2019. 58. 1877.
15. Al Menhali A., Keeley T.M., Demitrack E.S., Samuelson L.C. Gastrin induces parathyroid hormone-like hormone expression in gastric parietal cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017. 312. 649.
16. Almazar A.E., Penfield J.D., Saito Y.A., Talley N.J. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Apr;19(4). 707-712. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.017. Epub 2020 Mar 14.
17. Fouda A., Kamath B., Chung C., Punnett A. Menetrier's disease (protein-losing gastropathy) in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2019. 6. 38.
18. Parianos C., Aggeli C., Sourla A., Zografos G.N. Total gastrectomy for the treatment of Menetrier's disease persistent to medical therapy: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2020.
19. Nunes G., Barosa R., Patita M. et al. Ménétrier's disease: a case of successful treatment using long-acting octreotide. *Acta Gastroenterol.Belg.* 2019. 82. 429.
20. Aggarwal S.N., Cavanagh Y., Wang L., Akmal A., Grossman M.A. Upper Gastrointestinal Crohn's Disease: Literature Review and Case Presentation. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. Volume 2019. Article ID 2708909. 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/2708909>.
21. Politis D.S., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D. K. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: have we learned enough? *World Journal of Gastroenterology*. 2017. 23 (9). 1541.
22. Pimentel A.M., Rocha R., Santana G.O. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2019 Mar 7. 10 (2). 35-49. Published online 2019 Mar 7. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35.
23. Pimentel A.M., Freitas L.A.R., Cruz R.d.C.R., Silva I.N.d.N., Andrade L.D., Marques P.N., Braga J.C., Fortes F.M.L., Brito K.R.M., Fontes J.A.M. et al. Endoscopic and Histopathological Findings of the Esophagus, Stomach, and Duodenum in Patients with Crohn's Disease from a Reference Center in Bahia, Brazil. *Clin. Pract.* 2021. 11 374-385. <https://doi.org/10.3390/clinpract11020052>.
24. Basturk A., Artan R., Yılmaz A., Gelen M.T. Gastritis Associated with Initially Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018 Jul. 21(3). 163-169. Published online 2018 Jun 28. doi: 10.5223/pghn.2018.21.3.163.
25. Dulai P.S., Rothstein R.I. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: a clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. 46. 367.

26. Gala K., Luckett R.T., Shah N. Gastric Sarcoidosis Presenting As Dyspepsia. Cureus. 2020. 12(2): e7139. doi:10.7759/cureus.7139.
27. Raoua B. et al. Granulomatous Gastritis: Clinical and Pathological Features. EC Gastroenterology and Digestive System. 2019. 6 (1). 03-05.
28. Gures N., Erol M. Idiopathic granulomatous gastritis with severe gastrointestinal bleeding. Al-Azhar Assiut. Med. J. (serial online). 2016. 14. 146-7. Available from: <http://www.azmj.eg.net/text.asp?2016/14/3/146/200150>.
29. El-Zimaity H., Riddell R.H.. Beyond *Helicobacter*: dealing with other variants of gastritis-an algorithmic approach. Issue1. Special Issue: Annual Review Issue. Upper G.I. Pathology. January 2021. 78. 48-69. <https://doi.org/10.1111/his.14283>.
30. Sharma P., Barbieri A., Masoud A. Collagenous gastritis: A case report and literature review. J. Nat. Sc. Biol. Med. (serial online). 2018 (cited 2020 May 14). 9. 285-7. Available from: <http://www.jnsbm.org/text.asp?2018/9/2/285/234705>.
31. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y., Aoyagi Y., Terai S. Collagenous gastritis: Review. World J. Gastrointest. Endosc. 2015 Mar 16. 7(3). 265-273. Published online 2015 Mar 16. doi:10.4253/wjge.v7.i3.265.
32. Liao C.-H., Saddik M., Ip. S. An Unusual Case of Collagenous Gastritis: Incidental Finding in a Patient Presenting with Dysphagia. Case Report | Open Access Volume 2019 |Article ID 5427085 | 3 pages | <https://doi.org/10.1155/2019/5427085>.
33. Cardile S., Martinelli M., Barabino A. et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. World J. Gastroenterol. 2016. 22. 1877.
34. Mo C., Sun G., Lu M.L. et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. World J. Gastroenterol. 2015. 21. 5382.
35. Abrunhosa-Branquinho A., Barata P., Vitorino E., Oliveira E., Bujor L., Jorge M. A Case of Post-Radiotherapy Gastritis: Radiation Does Not Explain Everything. Case Rep. Oncol. 2015 Jan-Apr. 8(1). 9-14. Published online 2015 Jan 14. doi: 10.1159/000371653.
36. Madala S., Polavarapu A., Gurala D., Gumaste V. Upper GI Bleeding Secondary to Radiation Gastritis in a Patient with Preexisting Portal Hypertensive Gastropathy. Case Rep. Gastroenterol. 2021. 15. 513-518. <https://doi.org/10.1159/000516569>.
37. Frédérique M., Nelly M., Philippe L. First Case of Radiation-Induced Diffuse Hemorrhagic Gastritis Successfully Treated with Intravenous Bevacizumab. American Journal of Gastroenterology. August 2017. 112 (8). 1349-1350. doi: 10.1038/ajg.2017.160.
38. Elwir S., Shaikat A., Mesa H., Colbach C., Dambow P., Shaw M. Ischemic Gastritis. A Multicenter Case Series of a Rare Clinical Entity and a Review of the Literature. Journal of Clinical Gastroenterology: October 2016. 50(9). 722-726. doi: 10.1097/MCG.0000000000000468.
39. Gjeorgjievski M., Cappell M. Portal hypertensive gastropathy: A systematic review of the pathophysiology, clinical presentation, natural history and therapy. World J. Hepatol. 2016 Feb 8. 8(4). 231-262. Published online 2016 Feb 8. doi: 10.4254/wjh.v8.i4.231.
40. Bang C.S., Kim H.S., Suk K.T. et al. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic index in patients with liver cirrhosis. BMC Gastroenterol. 2016. 16. 93. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0508-2>.
41. Simbrunner B., Beer A., Wöran K. et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. Wien Klin. Wochenschr. 2020. 132. 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01593-w>.
42. Unnikrishnan R., Vijayakumar P., Senan S., Paul G. Gastric Antral Vascular Ectasia: An Uncommon Cause of Anemia in the Elderly. Dubai Med. J. 2019. 2. 99-101. <https://doi.org/10.1159/000501795>.
43. Sharma Z.P., Sharma D., Sharma R. Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) Disorder. JMSCR. June 2019. 7 (6). 91-93. June DOI: <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v7i6.18>.
44. Weisenberg E. Gastric antral vascular ectasia. Pathology Outlines. com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachantralvascularect.html>. Accessed July 15th, 2021.

References

1. Collins K., Rezuze W.N. Lymphocytic gastritis in a patient with dyspepsia. Clinical case report. 2019. 7. 1791-1793. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2308>.
2. Yip R.H.L., Lee L.H., Lee L.H., Schaeffer D.F., Horst B.A., Yang H.M. Topography, morphology, and etiology of lymphocytic gastritis: a single institution experience. *Virchows. Arch.* 2020 Apr. 476(4). 551-559. doi: 10.1007/s00428-019-02734-2. Epub 2020 Jan 2.
3. Viscido A., Latella G. Lymphocytic gastritis and celiac disease. *Pol. J. Pathol.* 2021. 72(1). 87-88. doi: 10.5114/pjp.2021.106447.
4. Kasper P., Loeser H., Goeser T. Varioliform gastritis: an unusual endoscopic finding. *Ann. Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug. 31(4). 520. Published online 2018 May 25. doi: 10.20524/aog.2018.0279.
5. Puderecki M., Wronecki L., Cięszczyk K., Szumiło J. Lymphocytic gastritis. *Pol. J. Pathol.* 2019. 70(3). 155-161. doi: 10.5114/pjp.2019.90391.
6. Cengizpeker B., Kirdok F.S., Dizen H. Russell Body Gastritis: an Unusually Presentation of the Chronic Gastritis. *Iran J. Pathol.* 2016. 11(5): 452–455. Published online 2017 Jan 19.
7. Qiao J., Dudrey E., Gilani S. Russell body gastritis. *Pathologica.* June 2019. 111 (2). 17-19. DOI 10.32074/1591-951X-17-19. Published: Jun 3, 2019.
8. Yorita K., Iwasaki T., Uchita K., Kuroda N., Kojima K., Iwamura S., Tsutsumi Y., Ohno A., Kataoka H. Russell body gastritis with Dutcher bodies evaluated using magnification endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2017 Aug 16. 9(8). 417–424. Published online 2017 Aug 16. doi: 10.4253/wjge.v9.i8.417.
9. Peruhova M., Peshevska-Sekulovska M., Georgieva V., Panayotova G., Dikov D. Surveilling Russell body *Helicobacter pylori*-negative gastritis: A case report and review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2020. 26(33). 5050-5059. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.5050.
10. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019 Oct. 57(2). 272-285. doi: 10.1007/s12016-019-08732-1.
11. Sunkara T., Rawla P., Yarlagaadda K.S., Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2019. 12. 239-253. <https://doi.org/10.2147/CEG.S173130>.
12. Abou R.A., Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: approach to diagnosis and management. *World J. Gastrointest. Pharmacol Ther.* 2016. 7(4). 513-523. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.513.
13. Chehade M., Kamboj A.P., Atkins D., Gehman L.T. Diagnostic Delay in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. May;9(5). 2050-2059. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.054.
14. Kakushima N., Aizawa D., Yoshida M. et al. A Rare Case of Hypertrophic Gastropathy with Adenocarcinoma Arising from a Gastric-type Adenoma. *Intern. Med.* 2019. 58. 1877.
15. Al Menhali A., Keeley T.M., Demitrack E.S., Samuelson L.C. Gastrin induces parathyroid hormone-like hormone expression in gastric parietal cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017. 312. 649.
16. Almazar A.E., Penfield J.D., Saito Y.A., Talley N.J. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Apr;19(4). 707-712. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.017. Epub 2020 Mar 14.
17. Fouda A., Kamath B., Chung C., Punnett A. Menetrier's disease (protein-losing gastropathy) in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2019. 6. 38.
18. Parianos C., Aggeli C., Sourla A., Zografos G.N. Total gastrectomy for the treatment of Menetrier's disease persistent to medical therapy: A case report. *International journal of surgery case reports.* 2020.
19. Nunes G., Barosa R., Patita M. et al. Ménétrier's disease: a case of successful treatment using long-acting octreotide. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2019. 82. 429.
20. Aggarwal S.N., Cavanagh Y., Wang L., Akmal A., Grossman M.A. Upper Gastrointestinal Crohn's Disease: Literature Review and Case Presentation. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine.* Volume 2019. Article ID 2708909. 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/2708909>.

21. Politis D.S., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D. K. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: have we learned enough? *World Journal of Gastroenterology*. 2017. 23 (9). 1541.
22. Pimentel A.M., Rocha R., Santana G.O. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2019 Mar 7. 10 (2). 35-49. Published online 2019 Mar 7. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35.
23. Pimentel A.M., Freitas L.A.R., Cruz R.d.C.R., Silva I.N.d.N., Andrade L.D., Marques P.N., Braga J.C., Fortes F.M.L., Brito K.R.M., Fontes J.A.M. et al. Endoscopic and Histopathological Findings of the Esophagus, Stomach, and Duodenum in Patients with Crohn's Disease from a Reference Center in Bahia. Brazil. *Clin. Pract.* 2021. 11 374-385. <https://doi.org/10.3390/clinpract11020052>.
24. Basturk A., Artan R., Yilmaz A., Gelen M.T. Gastritis Associated with Initially Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018 Jul. 21(3). 163-169. Published online 2018 Jun 28. doi: 10.5223/pghn.2018.21.3.163.
25. Dulai P.S., Rothstein R.I. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: a clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. 46. 367.
26. Gala K., Luckett R.T., Shah N. Gastric Sarcoidosis Presenting As Dyspepsia. *Cureus*. 2020. 12(2): e7139. doi:10.7759/cureus.7139.
27. Raoua B. et al. Granulomatous Gastritis: Clinical and Pathological Features. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2019. 6 (1). 03-05.
28. Gures N., Erol M. Idiopathic granulomatous gastritis with severe gastrointestinal bleeding. *Al-Azhar Assiut. Med. J.* (serial online). 2016. 14. 146-7. Available from: <http://www.azmj.eg.net/text.asp?2016/14/3/146/200150>.
29. El-Zimaity H., Riddell R.H.. Beyond Helicobacter: dealing with other variants of gastritis-an algorithmic approach. *Issue1. Special Issue: Annual Review Issue. Upper G.I. Pathology.* January 2021. 78. 48-69. <https://doi.org/10.1111/his.14283>.
30. Sharma P., Barbieri A., Masoud A. Collagenous gastritis: A case report and literature review. *J. Nat. Sc. Biol. Med.* (serial online). 2018 (cited 2020 May 14). 9. 285-7. Available from: <http://www.jnsbm.org/text.asp?2018/9/2/285/234705>.
31. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y., Aoyagi Y., Terai S. Collagenous gastritis: Review. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015 Mar 16. 7(3). 265-273. Published online 2015 Mar 16. doi:10.4253/wjge.v7.i3.265.
32. Liao C.-H., Saddik M., Ip. S. An Unusual Case of Collagenous Gastritis: Incidental Finding in a Patient Presenting with Dysphagia. *Case Report | Open Access Volume 2019 | Article ID 5427085 | 3 pages |* <https://doi.org/10.1155/2019/5427085>.
33. Cardile S., Martinelli M., Barabino A. et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22. 1877.
34. Mo C., Sun G., Lu M.L. et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21. 5382.
35. Abrunhosa-Branquinho A., Barata P., Vitorino E., Oliveira E., Bujor L., Jorge M. A Case of Post-Radiotherapy Gastritis: Radiation Does Not Explain Everything. *Case Rep. Oncol.* 2015 Jan-Apr. 8(1). 9-14. Published online 2015 Jan 14. doi: 10.1159/000371653.
36. Madala S., Polavarapu A., Gurala D., Gumaste V. Upper GI Bleeding Secondary to Radiation Gastritis in a Patient with Preexisting Portal Hypertensive Gastropathy. *Case Rep. Gastroenterol.* 2021. 15. 513-518. <https://doi.org/10.1159/000516569>.
37. Frédérique M., Nelly M., Philippe L. First Case of Radiation-Induced Diffuse Hemorrhagic Gastritis Successfully Treated with Intravenous Bevacizumab. *American Journal of Gastroenterology*. August 2017. 112 (8). 1349-1350. doi: 10.1038/ajg.2017.160.
38. Elwir S., Shaukat A., Mesa H., Colbach C., Dambowy P., Shaw M. Ischemic Gastritis. A Multicenter Case Series of a Rare Clinical Entity and a Review of the Literature. *Journal of Clinical Gastroenterology*: October 2016. 50(9). 722-726. doi: 10.1097/MCG.0000000000000468.

39. Gjeorgjievski M., Cappell M. Portal hypertensive gastropathy: A systematic review of the pathophysiology, clinical presentation, natural history and therapy. *World J. Hepatol.* 2016 Feb 8. 8(4). 231-262. Published online 2016 Feb 8. doi: 10.4254/wjh.v8.i4.231.
40. Bang C.S., Kim H.S., Suk K.T. et al. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic index in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2016. 16. 93. [https:// doi.org/10.1186/s12876-016-0508-2](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0508-2).
41. Simbrunner B., Beer A., Wöran K. et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wien Klin. Wochenschr.* 2020. 132. 1–11. [https://doi.org/ 10.1007/s00508-019-01593-w](https://doi.org/10.1007/s00508-019-01593-w).
42. Unnikrishnan R., Vijayakumar P., Senan S., Paul G. Gastric Antral Vascular Ectasia: An Uncommon Cause of Anemia in the Elderly. *Dubai Med. J.* 2019. 2. 99-101. <https://doi.org/10.1159/000501795>.
43. Sharma Z.P., Sharma D., Sharma R. Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) Disorder. *JMSCR.* June 2019. 7 (6). 91-93. June DOI: <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v7i6.18>.
44. Weisenberg E. Gastric antral vascular ectasia. *Pathology Outlines. com website.* <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomach antral vascular ect. html>. Accessed July 15th, 2021.

doi : 10.52485/19986173_2021_3_93

УДК: 577.352.4: 575.113.1

Фёдорова А.П., Зайцев Д.Н., Серебрякова О.В.

**KIR6.2 СУБЪЕДИНИЦА АТФ - ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА:
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

В обзоре приведены сведения о строении АТФ-чувствительных калиевых каналов, принципе их функционирования. Представлена современная информация о физиологической роли субъединицы Kir6.2 АТФ-чувствительных калиевых каналов в различных тканях. Приводится патология, связанная с мутациями в гене KCNJ11, регулирующем работу Kir6.2.

Ключевые слова: АТФ-чувствительные калиевые каналы, Kir6.2, мутации KCNJ11.

Fyodorova A.P., Zaytsev D.N., Serebryakova O.V.

**KIR6.2 SUBUNIT OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL:
PHYSIOLOGICAL ROLE, GENETIC MUTATIONS***Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000*

This review contains information about the structure and principles of functioning of ATP-sensitive potassium channels. The article presents information about the physiological role of the Kir6.2 subunit of ATP-sensitive K⁺ channels in various tissues, and the pathology associated with mutations in the KCNJ11 gene, which regulates the work of Kir6.2.

Keywords: ATP-sensitive potassium channels, Kir6.2 subunit, mutations of the KCNJ11 gene.

Калиевые каналы располагаются в клеточных мембранах и регулируют отток и приток ионов калия K⁺ в клетку [1]. Калиевые каналы играют важную роль в формировании мембранных потенциалов, контроле генома, регуляции апоптоза, процессах дифференцировки и роста клеток, сокращении мышечных клеток, регуляции секреции медиатора из нервных окончаний и выделении гормонов [1, 2, 3].

K⁺ каналы составляют наиболее разнообразный класс ионных каналов, что обусловлено, в том числе, большим количеством генов, кодирующих структурные единицы канала [4].

Калиевые каналы аномального выпрямления (Kir) впервые были идентифицированы в скелетных мышцах, преимущественно пропускают входящий ионный ток, поэтому их называли каналами входящего выпрямления [4, 5]. Kir-каналы были обнаружены в кардиомиоцитах, нейронах, клетках крови, остеокластах, эндотелиальных клетках, глиальных клетках, эпителиальных клетках [5]. Они участвуют в регуляции возбудимости и создании мембранного потенциала покоя, регулируют секрецию инсулина в β-клетках. Активация каналов ведет к уменьшению частоты сердечных сокращений и снижению сократимости сердечной мышцы, в условиях ишемии и гипоксии способствует ограничению секреции медиатора в нервной системе [4]. Выделяют семь подсемейств Kir-каналов, которые разделяют на четыре функциональные группы: классические Kir-каналы (Kir2.x); Kir-каналы, управляемые G-белком (Kir3.x); АТФ-чувствительные каналы (Kir6.x); K⁺ транспортные каналы (Kir1.x, Kir4.x, Kir5.x и Kir7.x) [5].

АТФ-чувствительные калиевые каналы (Kir6) класса калиевых каналов аномального выпрямления. Чувствительные к аденозинтрифосфату (АТФ) K⁺ (КАТР) каналы являются гетеротетрамерными белковыми комплексами, содержащими 4 порообразующих Kir6.x (Kir6.1 или Kir6.2) субъединицы и 4 субъединицы регуляторного рецептора сульфонилмочевины SURx (SUR1, SUR2A или SUR2B) [6, 7]. В различных тканях субъединицы связываются в специфических комбинациях с образованием функциональных

КАТР – каналов с различными фармакологическими и электрофизиологическими свойствами [6]. КАТР – каналы локализованы в скелетных мышцах, β -клетках поджелудочной железы, гладких мышцах сосудов, эндотелии сосудов и центральной нервной системе [7].

Kir6.1 является основной субъединицей, формирующей КАТР-канал в клетках гладких мышц. Kir 6.2 является первичной порообразующей субъединицей КАТР-каналов в кардиомиоцитах и β -клетках поджелудочной железы [7]. Kir 6.2 обнаружена также в клетках головного мозга [8]. SUR1 преимущественно экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы, SUR2A экспрессируется в миокарде и скелетных мышцах, SUR2B – в гладких мышцах [9]. Коронарный эндотелиальный КАТР-канал представлен комплексом из субъединиц Kir6.1, Kir6.2 и SUR2B [10].

Регуляция работы КАТР-каналов осуществляется посредством АТФ. Повышение внутриклеточной концентрации АТФ ингибирует активность КАТР-каналов, при развитии энергетического дефицита происходит гидролиз АТФ, что приводит к активации каналов [2, 7]. Управляя соотношением внутриклеточного аденозиндифосфата (АДФ)/АТФ, каналы КАТР регулируют отток ионов K^+ через плазматическую мембрану и регулируют мембранный потенциал [11]. Другие метаболические факторы, включая РН, оксид азота, эйкозаноиды, сероводород, гормоны и нейротрансмиттеры также могут влиять на активность КАТР-каналов [7]. Особенностью этих каналов является высокая чувствительность к большому количеству фармакологических средств (никорандил, кромакалим, пинацидил и диазоксид), которые, взаимодействуя с субъединицами SUR, активируют канал [7]. Блокаторами КАТР-каналов являются лидокаин, глибенкламид, фентоламин, толбутамид, циклазидол [1].

В геноме человека два гена кодируют субъединицы Kir6: *KCNJ8* кодирует Kir6.1, а *KCNJ11* – Kir6.2. Субъединицы SUR1 и SUR2 кодируются генами *ABCC8*, *ABCC9*, соответственно [7].

Физиологическая роль Kir6.2 В β -клетках поджелудочной железы КАТР-каналы являются сенсорами глюкозы и представлены гетеромерами Kir6.2/SUR1. В ответ на изменение соотношения концентраций АТФ и АДФ в β -клетках каналы закрываются и останавливают отток ионов K^+ , что приводит к деполяризации мембраны, активации потенциал-активируемых кальциевых каналов, увеличению уровня внутриклеточного кальция и секреции инсулина [1, 2, 12]. Изменение концентрации АТФ/АДФ является физиологической реакцией на повышение уровня глюкозы в крови здоровых людей [12]. Лекарственные препараты из группы сульфонилмочевины, а также другие секретогены оказывают ингибирующее действие на КАТР-каналы, в связи с чем они являются физиологическими мишенями при лечении сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [12].

В кардиомиоцитах человека КАТР-каналы состоят из Kir6.2/SUR2A субъединиц, которые с высокой плотностью экспрессируются в сарколемме [1]. КАТР-каналы в кардиомиоцитах находятся в закрытом состоянии и открываются в условиях гипоксии и ишемии. При ишемии снижается внутриклеточная концентрация АТФ, происходит открытие канала, увеличение тока ионов K^+ из цитоплазмы и укорочение потенциала действия. Это приводит к уменьшению возбудимости и сократимости сердечной мышцы [2]. Активация КАТР-каналов, вызывающая уменьшение активности кардиомиоцитов, способствует метаболической адаптации миокарда к ишемии [1]. Повышенный уровень экспрессии SUR2A в сердце продемонстрирован как фактор защиты миокарда от ишемии, гипоксии и других типов метаболического стресса [13].

В кровеносных сосудах за счет КАТР-каналов происходит регуляция сосудистого тонуса. Активация Kir6.1, Kir6.2 приводит к вазодилатации (например, при воздействии эндотелина, ацетилхолина), ингибирование канала приводит к вазоконстрикции, например при действии ангиотензина II [14].

Патология, связанная с мутациями *KCNJ11* (Kir6.2). В последних исследованиях сообщено о 953 вариантах мутаций в двух генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих

субъединицы Kir6.2 и SUR1 КАТР-каналов в б-клетках поджелудочной железы и играющих роль в развитии врожденного гиперинсулинизма и моногенного диабета [15]. Активирующие мутации снижают вероятность закрытия КАТР-канала в присутствии АТФ, что приводит к снижению секреции инсулина [16, 17]. Активирующие мутации производят ряд фенотипов, которые коррелируют со степенью снижения чувствительности канала к АТФ. Чем больше снижение чувствительности канала, тем тяжелее клинический фенотип [18]. Существуют мутации, которые вызывают небольшое снижение чувствительности к АТФ. Они приводят к постоянному или транзиторному неонатальному диабету, вызывают диабет в молодом возрасте или повышают риск СД 2 типа [18]. С другой стороны, существуют мутации, которые делают канал нечувствительным к АТФ и вызывают в дополнение к диабету неврологические нарушения [18].

Инактивирующие мутации *KCNJ11* и *ABCC8* вызывают чрезмерную секрецию инсулина, что приводит к врожденному гиперинсулинизму. Инактивирующая аутосомно-рецессивная мутация вызывает стойкую гиперинсулинемическую гипогликемию у грудных детей, характеризующуюся полной потерей стимулированного глюкозой высвобождения инсулина [16]. Инактивирующие доминантные мутации вызывают обычно легкие формы врожденного гиперинсулинизма [19].

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена *KCNJ11* *rs5215*, *rs5218*, *rs2285676*, *rs886288* в ряде исследований описаны как факторы предрасположенности к СД 2 типа [7, 20, 21, 22]. Показана связь вариантов *E23K*, *A190A* (*c.570C>T*, *rs5218*) и *I337V* (*c.1009G>A*) в гене *KCNJ11* с восприимчивостью к артериальной гипертензии в азиатской популяции [7, 20, 22].

В исследовании F. Fedele et al. (2013) на группе больных с показаниями к коронарной ангиографии был выявлен генотип *KCNJ11 rs5215*, который присутствовал у пациентов с анатомически и функционально нормальными коронарными артериями и, вероятно, представляет собой независимый защитный фактор в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Аналогичные результаты получены P. Severino et al. в 2020 году. При многомерном анализе выявлен генотип *KCNJ11 rs5215*, вероятно являющийся защитным фактором от ИБС [24].

Наиболее изученным ОНП *KCNJ11* является *rs5219* (*c.67A>G*, *p.Lys23Glu*) [25]. *KCNJ11 rs5219* представлен в клинических исследованиях как фактор риска СД 2 типа, также ассоциировался с артериальной гипертензией, неблагоприятным ремоделированием миокарда левого желудочка у лиц с артериальной гипертензией, с развитием желудочковых аритмий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, встречался у людей с застойной сердечной недостаточностью [7, 26, 27, 28]. Выявлена связь *KCNJ11 rs5219* со скоростью клубочковой фильтрации у больных СД 2 типа и хронической болезнью почек [29]. Показано, что у лиц с сердечной недостаточностью имеется связь полиморфизма с аномальными результатами сердечно-легочного стресс-теста, что позволяет прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с сердечной недостаточностью [7, 30].

Исследования показали, что изменения генов, кодирующих субъединицы КАТР - каналов Kir6.2 и SUR, могут также обуславливать различный фармакологический ответ на лекарственные препараты при лечении сахарного диабета 2 типа [31, 32].

Заключение. АТФ-чувствительные калиевые каналы являются метаболическими сенсорами, обеспечивая связь между энергетическими потребностями клетки и мембранным потенциалом. Kir6.2 субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов играет важную роль в физиологических и патофизиологических процессах в разных тканях. Широкий спектр мутаций и полиморфных вариантов в гене *KCNJ11* (Kir6.2) ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями секреции инсулина, индивидуальным фармакологическим ответом на лекарственное воздействие. Клеточная и тканевая специфичность Kir6.2 и ее генетические варианты определяют перспективы дальнейшего изучения роли АТФ-чувствительных калиевых каналов при различной кардиоваскулярной патологии и метаболических нарушениях, а также возможности

выявления новых генотип-фенотипических ассоциаций и разработки персонализированных подходов к лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора в работу:

Фёдорова А.П. -50% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование),

Зайцев Д.Н. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи),

Серебрякова О.В. – 20% (научное редактирование).

Список литературы:

1. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. 1. 3-27.
2. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. Кардиология. 2013. 11. 66-73.
3. Гризель А.В. Механизмы активации потенциалуправляемых калиевых каналов. Acta Naturae. 2014. 4 (23). 12-28.
4. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Казань. 2010. 270.
5. Hibino H., Inanobe A., Furutani K., Murakami S., Findlay I., Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. Physiol Rev. 2010. 90 (1). 291-366. DOI 10.1152/physrev.00021.2009.
6. Aziz Q., Li Y., Anderson N., Ojake L., Tsisanova E., Tinker A. Molecular and functional characterization of the endothelial ATP-sensitive potassium channel. J Biol Chem. 2017. 292 (43). 17587-17597. DOI 10.1074/jbc.M117.810325.
7. Huang Y., Hu D., Huang C., Nichols C.G. Genetic Discovery of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Cardiovascular Diseases. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019. 12 (5). e007322. DOI 10.1161/CIRCEP.119.007322.
8. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E., Cicuéndez M., Poca M.A., Simard J.M., Sahuquillo J. Kir6.2, the Pore-Forming Subunit of ATP-Sensitive K⁺ Channels, Is Overexpressed in Human Posttraumatic Brain Contusions. J Neurotrauma. 2019. 36 (1). 165-175. DOI 10.1089/neu.2017.5619.
9. Shi W.W., Yang Y., Shi Y., Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012. 64 (1). 1-13.
10. Yoshida H., Feig J.E., Morrissey A., Ghiu I.A., Artman M., Coetzee W.A. K ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. J Mol Cell Cardiol. 2004. 37 (4). 857-69. DOI 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022.
11. Wu J.X., Ding D., Wang M., Kang Y., Zeng X., Chen L. Ligand binding and conformational changes of SUR1 subunit in pancreatic ATP-sensitive potassium channels. Protein Cell. 2018. 9 (6). 553-567. DOI 10.1007/s13238-018-0530-y.
12. Walczewska-Szewc K., Nowak W. Structural Determinants of Insulin Release: Disordered N-Terminal Tail of Kir6.2 Affects Potassium Channel Dynamics through Interactions with Sulfonylurea Binding Region in a SUR1 Partner. J Phys Chem B. 2020. 124 (29). 6198-6211. DOI 10.1021/acs.jpcc.0c02720.
13. Du Q., Jovanović S., Sukhodub A., Ngoi Y.S., Lal A., Zheleva M., Jovanović A. Insulin down-regulates cardioprotective SUR2A in the heart-derived H9c2 cells: A possible explanation for some adverse effects of insulin therapy. Biochem Biophys Rep. 2018. 16. 12-18. DOI 10.1016/j.bbrep.2018.08.005

14. Циркин В. И., Трухина В. И., Трухин А. Н. Нейрофизиология: основы нейрофизиологии. Учебник для вузов. Москва. Юрайт. 2020. 504.
15. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K., Knight Johnson A.E., Aguilar-Bryan L., Bowman P., Arnoux J.B., Larsen A.R., Sanyoura M., Greeley S., Calzada-León R., Harman B., Houghton J., Nishimura-Meguro E., Laver T.W., Ellard S., Del Gaudio D., Christesen H.T., Bellanné-Chantelot C., Flanagan S.E. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat.* 2020. 41 (5). 884-905. DOI 10.1002/humu.23995.
16. Barrett T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes.* 2007. 6. 15-23. DOI 10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x.
17. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. *Trends Endocrinol Metab.* 2017. 28 (5). 377-387. DOI 10.1016/j.tem.2017.02.003.
18. Hashimoto Y., Dateki S., Hirose M., Satomura K., Sawada H., Mizuno H., Sugihara S., Maruyama K., Urakami T., Sugawara H., Shirai K., Yorifuji T. Molecular and clinical features of KATP - channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes.* 2017. 18 (7). 532-539. DOI 10.1111/pedi.12447.
19. Demirbilek H., Rahman S.A., Buyukyilmaz G.G., Khalid H. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017. 9. DOI 10.1186/s13633-017-0048-8.
20. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007. 24 (2). 178-86. DOI 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
21. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015. 908152. DOI 10.1155/2015/908152.
22. Zhuang L., Zhao Y., Zhao W., Li M., Yu M., Lu M., Zhang R., Ge X., Zheng T., Li C., Yin J., Yin J., Bao Y., Liu L., Jia W., Liu Y. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem.* 2015. 404 (1-2). 133-41. DOI 10.1007/s11010-015-2373-7.
23. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res Cardiol.* 2013. 108 (6). 387. DOI 10.1007/s00395-013-0387-4.
24. Severino P., D'Amato A., Netti L., Pucci M., Mariani M.V., Cimino S., Birtolo L.I., Infusino F., De Orchi P., Palmirotta R., Lovero D., Silvestris F., Caputo V., Pizzuti A., Miraldi F., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Susceptibility to ischaemic heart disease: Focusing on genetic variants for ATP-sensitive potassium channel beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020. 2. 2047487320926780. DOI 10.1177/2047487320926780.
25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8678/> (дата обращения: 07.05.2021)
26. Xi H.L., Liu J.F., Li L., Wan J. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the KATP channel. *Genet Mol Res.* 2013. 12 (4). 4383-92. DOI 10.4238/2013.October.10.4.
27. Reyes S., Terzic A., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Olson T.M. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a large-scale community-based study. *Hum Genet.* 2008. 123 (6). 665-7. DOI 10.1007/s00439-008-0519-3.
28. Han Y.Y., Wang L.J., Zhang L., Ma K.T., Li L., Si J.Q. Association between potassium channel SNPs and essential hypertension in Xinjiang Kazak Chinese patients. *Exp Ther Med.* 2017. 14 (3). 1999-2006. DOI 10.3892/etm.2017.4734.

29. Железнякова А.В., Викулова О.К., Савельева С.А., Носиков В.В., Шестакова М.В. Полиморфный маркер rs5219 гена KCNJ11 показал достоверную ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Проблемы Эндокринологии. 2016. 62 (5). 11-12. DOI 10.14341/probl201662511-12.
30. Reyes S., Park S., Johnson B.D., Terzic A., Olson T.M. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. Hum Genet. 2009. 126 (6). 779-789. DOI 10.1007/s00439-009-0731-9.
31. Поздняков Н.О., Каграманян И.Н., Мирошников А.Е., Емельянов Е.С., Груздева А.А., Сироткина А.М., Духанина И.А., Милкина А.А., Хохлов А.А., Поздняков С.О. Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа. Acta Biomedica Scientifica. 2020. 5 (3). 13-23. DOI 10.29413/ABS.2020-5.3.2
32. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2018. 1. 9-14. DOI 10.24411/2588-0527-2018-10002.

References:

1. Mel'nikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2009. 1. 3-27. in Russian.
2. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. Kardiologiya. 2013. 11. 66-73. in Russian.
3. Grizel' A.V. Mechanisms of activation of voltage-gated potassium channels. Acta Naturae. 2014. 4 (23). 12-28. in Russian.
4. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ion channels of excitable cell (structure, function, pathology). Kazan'. 2010. 270. in Russian.
5. Hibino H., Inanobe A., Furutani K., Murakami S., Findlay I., Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. Physiol Rev. 2010. 90 (1). 291-366. DOI 10.1152/physrev.00021.2009.
6. Aziz Q., Li Y., Anderson N., Ojake L., Tsisanova E., Tinker A. Molecular and functional characterization of the endothelial ATP-sensitive potassium channel. J Biol Chem. 2017. 292 (43). 17587-17597. DOI 10.1074/jbc.M117.810325.
7. Huang Y., Hu D., Huang C., Nichols C.G. Genetic Discovery of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Cardiovascular Diseases. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019. 12 (5). e007322. DOI 10.1161/CIRCEP.119.007322.
8. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E., Cicuéndez M., Poca M.A., Simard J.M., Sahuquillo J. Kir6.2, the Pore-Forming Subunit of ATP-Sensitive K⁺ Channels, Is Overexpressed in Human Posttraumatic Brain Contusions. J Neurotrauma. 2019. 36 (1). 165-175. DOI 10.1089/neu.2017.5619.
9. Shi W.W., Yang Y., Shi Y., Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012. 64 (1). 1-13.
10. Yoshida H., Feig J.E., Morrissey A., Ghiu I.A., Artman M., Coetzee W.A. K ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. J Mol Cell Cardiol. 2004. 37 (4). 857-69. DOI 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022.
11. Wu J.X., Ding D., Wang M., Kang Y., Zeng X., Chen L. Ligand binding and conformational changes of SUR1 subunit in pancreatic ATP-sensitive potassium channels. Protein Cell. 2018. 9 (6). 553-567. DOI 10.1007/s13238-018-0530-y.
12. Walczewska-Szewc K., Nowak W. Structural Determinants of Insulin Release: Disordered N-Terminal Tail of Kir6.2 Affects Potassium Channel Dynamics through Interactions with

- Sulfonylurea Binding Region in a SUR1 Partner. *J Phys Chem B*. 2020. 124 (29). 6198-6211. DOI 10.1021/acs.jpcc.0c02720.
13. Du Q., Jovanović S., Sukhodub A., Ngoi Y.S., Lal A., Zheleva M., Jovanović A. Insulin down-regulates cardioprotective SUR2A in the heart-derived H9c2 cells: A possible explanation for some adverse effects of insulin therapy. *Biochem Biophys Rep*. 2018. 16. 12-18. DOI 10.1016/j.bbrep.2018.08.005.
 14. Tsirkin V. I., Trukhina V. I., Trukhin A. N. *Neurophysiology: fundamentals of neurophysiology. University textbook*. Moskva. Yurayt. 2020. 504. in Russian.
 15. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K., Knight Johnson A.E., Aguilar-Bryan L., Bowman P., Arnoux J.B., Larsen A.R., Sanyoura M., Greeley S., Calzada-León R., Harman B., Houghton J., Nishimura-Meguro E., Laver T.W., Ellard S., Del Gaudio D., Christesen H.T., Bellanné-Chantelot C., Flanagan S.E. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat*. 2020. 41 (5). 884-905. DOI 10.1002/humu.23995.
 16. Barrett T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes*. 2007. 6. 15-23. DOI 10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x.
 17. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. *Trends Endocrinol Metab*. 2017. 28 (5). 377-387. DOI 10.1016/j.tem.2017.02.003.
 18. Hashimoto Y., Dateki S., Hirose M., Satomura K., Sawada H., Mizuno H., Sugihara S., Maruyama K., Urakami T., Sugawara H., Shirai K., Yorifuji T. Molecular and clinical features of KATP - channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes*. 2017. 18 (7). 532-539. DOI 10.1111/pedi.12447.
 19. Demirbilek H., Rahman S.A., Buyukyilmaz G.G., Khalid H. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017. 9. DOI 10.1186/s13633-017-0048-8.
 20. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007. 24 (2). 178-86. DOI 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
 21. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2015. 2015. 908152. DOI 10.1155/2015/908152.
 22. Zhuang L., Zhao Y., Zhao W., Li M., Yu M., Lu M., Zhang R., Ge X., Zheng T., Li C, Yin J., Yin J., Bao Y., Liu L., Jia W., Liu Y. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem*. 2015. 404 (1-2). 133-41. DOI 10.1007/s11010-015-2373-7.
 23. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res Cardiol*. 2013. 108 (6). 387. DOI 10.1007/s00395-013-0387-4.
 24. Severino P., D'Amato A., Netti L., Pucci M., Mariani M.V., Cimino S., Birtolo L.I., Infusino F., De Orchi P., Palmirotta R., Lovero D., Silvestris F., Caputo V., Pizzuti A., Miraldi F., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Susceptibility to ischaemic heart disease: Focusing on genetic variants for ATP-sensitive potassium channel beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. 2. 2047487320926780. DOI 10.1177/2047487320926780.
 25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8678/> (дата обращения: 07.05.2021)
 26. Xi H.L., Liu J.F., Li L., Wan J. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the KATP channel. *Genet Mol Res*. 2013. 12(4). 4383-92. DOI 10.4238/2013.October.10.4.
 27. Reyes S., Terzic A., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Olson T.M. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a

- large-scale community-based study. *Hum Genet.* 2008. 123 (6). 665-7. DOI 10.1007/s00439-008-0519-3.
28. Han Y.Y., Wang L.J., Zhang L., Ma K.T., Li L., Si J.Q. Association between potassium channel SNPs and essential hypertension in Xinjiang Kazak Chinese patients. *Exp Ther Med.* 2017. 14 (3). 1999-2006. DOI 10.3892/etm.2017.4734.
29. Zheleznyakova A.V., Vikulova O.K., Savelyeva S.A., Nosikov V.V., Shestakova M.V. An analysis of the association between a polymorphism rs5219 of KCNJ11 and GFR in CKD development in patients with type 2 diabetes in Russian population. *Problems of Endocrinology.* 2016. 62 (5). 11-12. in Russian. DOI 10.14341/probl201662511-12.
30. Reyes S., Park S., Johnson B.D., Terzic A., Olson T.M. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. *Hum Genet.* 2009. 126 (6). 779-789. DOI 10.1007/s00439-009-0731-9.
31. Pozdnyakov N.O., Kagarmanyan I.N., Miroshnikov A.E., Emelyanov E.S., Gruzdeva A.A., Sirotkina A.M., Dukhanina I.A., Milkina A.A., Khokhlov A.A., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic Aspects of Type 2 Diabetes Treatment. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020. 5 (3). 13-23. in Russian. DOI 10.29413/ABS.2020-5.3.2.
32. Shorokhova P.B., Zagorodnikova K.A., Baranov V.L., Vorokhobina N.V. The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2018. 1. 9-14. in Russian. DOI 10.24411/2588-0527-2018-10002.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СИДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН.....	1
Каргина И.Г., Щербак В.А. НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ.....	8
Потапова Н.Л., Смоляков Ю.Н. ИНФОРМАТИВНОСТЬ РОС-АНАЛИЗА В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРЕДИКТОРОВ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	13
Путнева А.С., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Мищенко М.Н., Максименя М.В., Терешков П.П. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ У ЛИЦ С КАРИЕСОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИТАМИНА D.....	19
Сибиря О.Ф., Игнатъева А.В., Долина А.Б., Шульгина А.Л., Дейкова Е.З. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ.....	27
Силкин В.В. ^{1,2} , Ершов В.И. ^{1,2} , Чалый В.А. ¹ , Бредихин А.Ю. ¹ , Лозинская Т.Ю. ¹ , Сафронов Е.Ю. ¹ ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИСХОДА ТЯЖЁЛОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	33
Шаповалов К.Г., Степанов А.В., Бурдинская Ж.С., Шакирьянова М.В., Янченко О.М. ДИНАМИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕПАРАТОМ «ГАМ-КОВИД-ВАК».....	43
Шаповалов Ю.К., Шилин Д.Н., Смоляков Ю.Н., Шаповалов К.Г., Кузник Б.И. ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО КРОВОТОКА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ COVID-19.....	51
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
Богомолова И.К., Плотникова М.И. РОЛЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ.....	59
Гринь Н.О., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	70
Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕДКИХ ФОРМ ГАСТРИТОВ И ГАСТРОПАТИЙ.....	81
Фёдорова А.П., Зайцев Д.Н., Серебрякова О.В. KIR6.2 СУБЪЕДИНИЦА АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ.....	93