

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

4
2022



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2022_4_1

УДК 576.8.097.3

Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Витковский Ю.А.

СОДЕРЖАНИЕ НК И NKT- ЛИМФОЦИТОВ И ИХ КОАГРЕГАТОВ
С ТРОМБОЦИТАМИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ
РАЗНОГО ВОЗРАСТА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Цель исследования. Определить содержание натуральных киллеров (НК-лимфоцитов) и натуральных киллеров Т-лимфоцитов (NKT-лимфоцитов) и их коаггрегатов с тромбоцитами PNKcelC (Platelet NK-cells Co-aggregates), PNKTcelC (Platelet NKT-cells Co-aggregates) в периферической крови здоровых детей разного возраста при помощи проточной цитофлуориметрии.

Материалы и методы. Проведено исследование цельной крови 111 здоровых детей в возрасте от 7 месяцев до 14 лет. Периферическую кровь детей забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА. Для выявления основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, тромбоцитарно-лимфоцитарных коаггрегатов применялись моноклональные антитела, конъюгированные с различными флуорохромами. Определение исследуемых параметров проводили с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Для сравнения всех 6 исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела–Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни (U) с поправкой Бонферрони.

Результаты. Относительное содержание НК-клеток в периферической крови было минимальным у детей первого года жизни и постепенно возрастало к 12 годам. Абсолютное содержание НК-лимфоцитов оставалось неизменным во всех возрастных группах. Абсолютное и относительное содержание NKT-клеток постепенно повышалось с возрастом, достигая максимальных значений у детей 12 лет. Впервые установлено, что абсолютное содержание PNKTcelC было минимальным у детей в возрасте 1-2 года и максимальным у детей в возрасте от 2 до 6 лет. При этом абсолютное содержание PNKcelC оставалось неизменным во всех возрастных группах. Однако относительное содержание PNKcelC находилось на стабильно низком уровне практически во всех обследуемых возрастных группах, кроме детей в возрасте от 1 года до 2 лет, у которых наблюдалось значительное увеличение этого показателя.

Заключение. Содержание НК и NKT-клеток, а также PNKcelC, PNKTcelC зависит от возраста детей.

Ключевые слова: НК-лимфоциты, NKT-лимфоциты, тромбоцитарно-лимфоцитарные коаггрегаты, здоровые дети.

Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Vitkovsky Yu.A.

CONTENT OF NK AND NKT-LYMPHOCYTES AND THEIR COAGGREGATES
WITH PLATELETS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF HEALTHY CHILDREN
OF DIFFERENT AGES*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Aim. To determine the content of natural killer cells (NK-lymphocytes) and natural killer T-lymphocytes (NKT-lymphocytes) and their co-aggregates with platelets PNKcelC (Platelet NK-cells Co-aggregates), PNKTcelC (Platelet NKT-cells Co-aggregates) in the peripheral blood of healthy children of different ages by flow cytometry.

Methods. Samples of whole blood of 111 healthy children in age up 7 months to 14 years were studied. Peripheral blood of children was taken into vacuum tubes with EDTA. Monoclonal antibodies to cell markers of platelets and lymphocytes were used to determine the platelet-cells contacts by flow cytometry method. The Kruskal–Wallis test (H), Mann–Whitney (U) test with the Bonferroni correction were applied.

Results. The relative content of NK cells in the peripheral blood was minimal in children of the first year of life and gradually increased by the age of 12. The absolute content of NK-lymphocytes did not change in all

age groups. The absolute and relative content of NKT cells gradually increased in children as they grow older and reach maximum values in 12-year-old. It was established for the first time that the absolute content of PNKTcelC was minimal in 1–2 years old and maximal in 2–6 in children. At the same time, the absolute content of PNKcelC did not change in all groups. However, the relative content of PNKcelC had constant low level in all studied groups, except grope of children 2 years old; in those this indicator was increased.

Conclusions. *The content of NK and NKT cells, as well as PNKcelC, PNKTcelC depend on age.*

Keywords: *NK-lymphocytes, NKT-lymphocytes, platelet-lymphocyte co-aggregates, healthy children.*

Помимо основных субпопуляций лимфоцитов (Т- и В-лимфоцитов), важная роль в иммунологических и инфекционных заболеваниях принадлежит НК и NKT-клеткам. Нормальные референсные диапазоны для этих субпопуляций до сих пор у разных авторов неоднозначны, а содержание коагрегатов тромбоцитов с этими клетками в периферической крови у здоровых детей не изучено вовсе.

Известно, что НК-лимфоциты относятся к представителям врожденного иммунитета. Кроме того, НК-клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, что имеет важное значение для иммунного ответа у детей. Особенность НК-клеток обусловлена их способностью к антиген независимой активации [1,2]. Выявлено, что различный фенотип субпопуляций НК-клеток отражает их различия по функциональной активности. NKT-лимфоциты также являются неотъемлемой частью врожденного иммунитета у человека. NKT-лимфоциты имеют черты как Т-, так и НК-лимфоцитов. NKT-лимфоциты, также, как и НК-клетки обладают гетерогенностью [3-5]. Интересным представляется то, что активация врожденного иммунитета служит обязательным условием развития антиген-специфического адаптивного иммунного ответа, центральную роль в реакциях которого играют субпопуляции Т-лимфоцитов [6,7].

Несмотря на достижения в изучении НК и NKT-клеток, развивающийся иммунитет у детей недостаточно изучен в этой области. Мы предполагаем, что в результате фенотипических различий субпопуляций НК-клеток, абсолютное и относительное их содержание не является постоянным от рождения до подросткового возраста у детей. Возможно такая изменчивость в содержании наблюдается не только между детьми и взрослыми, но и между детьми разного возраста.

Таким образом, изменение содержания Т-лимфоцитов, НК и NKT-лимфоцитов в периферической крови может являться прогностическим и клиническим признаком при различных заболеваниях.

Образование контактов между тромбоцитами и лимфоцитами – важное звено среди механизмов, обеспечивающих миграцию лимфоцитов в зону повреждения и развития там иммунных и репаративных процессов. Известно, что в условиях циркуляции тромбоциты высокоафинно адгезируют на поверхности НК и NKT-клеток, формируя коагрегаты тромбоцитов с этими лимфоцитами (PNKcelC и PNKTcelC) [8, 9].

На базе Читинской государственной медицинской академии изучено взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами, лимфоцитами и их субпопуляциями у взрослых, а также при обследовании ограниченных возрастных групп здоровых детей, которые служили группами сравнения при исследовании некоторых заболеваний [10-17]. В нашем исследовании впервые изучено содержание PNKcelC и PNKTcelC в периферической крови у здоровых детей разного возраста.

Целью исследования явилось изучение содержания НК и NKT-клеток, PNKcelC, PNKTcelC в периферической крови здоровых детей разного возраста.

Материал и методы исследования. Исследование проводили согласно протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. Объектом исследования служили образцы венозной крови практически здоровых детей, полученные путем пункции периферической вены и собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА. Все исследования проводили в рамках диспансерной программы для своевременного выявления скрытых вариантов обменной патологии. Признаки воспалительной реакции в исследуемых группах детей по состоянию

периферической крови (показатели общего анализа крови, содержание белков острой фазы воспаления) отсутствовали.

Для подтверждения отсутствия острых и хронических воспалительных заболеваний у детей изучали уровень С-реактивного белка и ИЛ-6. В обследование были включены дети, у которых эти показатели находились в пределах референсных значений здоровых детей. Содержание С-реактивного белка оценивали на биохимическом анализаторе Thermo Fisher Scientific с Indiko (Финляндия) с помощью оригинальных наборов этой же фирмы. Исследования уровня ИЛ-6 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Учет результатов выполняли с использованием программы расчета концентраций по многоточечной калибровке на микропланшетном фотометре Expert 96 (ASYS HITECH, Австрия) при длине волны 450 нм.

В общей сложности обследованы 111 практически здоровых ребенка в возрасте от 7 месяцев до 14 лет. Все дети были разделены на 6 обследуемых групп: 1-я группа – дети до 1 года, 2-я группа – от 1 года до 2 лет, 3-я группа – от 2 до 6 лет, 4-я группа – от 6 до 8 лет, 5-я группа – от 8 до 12, 6-я группа – дети старше 12 лет. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавт. [18]. *Критерии включения в исследование:* информированное добровольное согласие родителей детей на участие в исследовании; здоровые дети в возрасте от 7 месяцев до 14 лет, после осмотра врачом-педиатром, без клинических признаков и отсутствия в анамнезе аллергии, инфекционных, воспалительных и хронических заболеваний, не принимающие лекарственных средств во время исследования и в течение 2 недель до проведения исследования; имеющие в периферической крови уровни белков острой фазы воспаления и ИЛ-6 не превышающих нормальных значений. *Критерии исключения из исследования:* дети старше 14 лет; с инфекционными и воспалительными заболеваниями, с аллергическими заболеваниями в анамнезе; принимающие лекарственные средства.

Цитометрический анализ. Применялись моноклональные антитела, конъюгированные с различными флуорохромами для выявления: общего пула лимфоцитов, Т- лимфоцитов, NK и NKT-лимфоцитов, PNKcelC, PNKTcelC. Подсчет относительного содержания NK, NKT-клеток и коаггрегатов тромбоцитов с NK-лимфоцитами (Platelet NK cells Co-aggregates, PNKcelC) и NKT-лимфоцитами (Platelet NKT-cells C-aggregates, PNKTcelC), проводили от общего пула лимфоцитов к их субпопуляциям в соответствии с их общепринятой иерархической последовательностью.

Все лабораторные исследования проводили в день взятия крови. Удаление эритроцитов из образцов осуществляли при помощи коммерческого лизирующего раствора BD FACSTM Lysing Solution (кат. № 349202, Becton Dickinson, США). По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин при 300 g), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержащего 1 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реагента FlowCount™ (BeckmanCoulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США), оснащенном четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpertsoftware v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировали не менее 50 000 лимфоцитов периферической крови (рис. 1). Статистическая обработка. При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая негауссово распределение, количественные признаки представлены в виде медианы и 95 % доверительного интервала: Me [95 % доверительный интервал (ДИ)]. Для сравнения всех

6 обследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

Результаты исследования. Подсчет содержания НК и НКТ-клеток, PNKcelC, PNKTcelC проводили от общего пула лимфоцитов к их субпопуляциям в соответствии с их общепринятой иерархической последовательностью (рис.1).

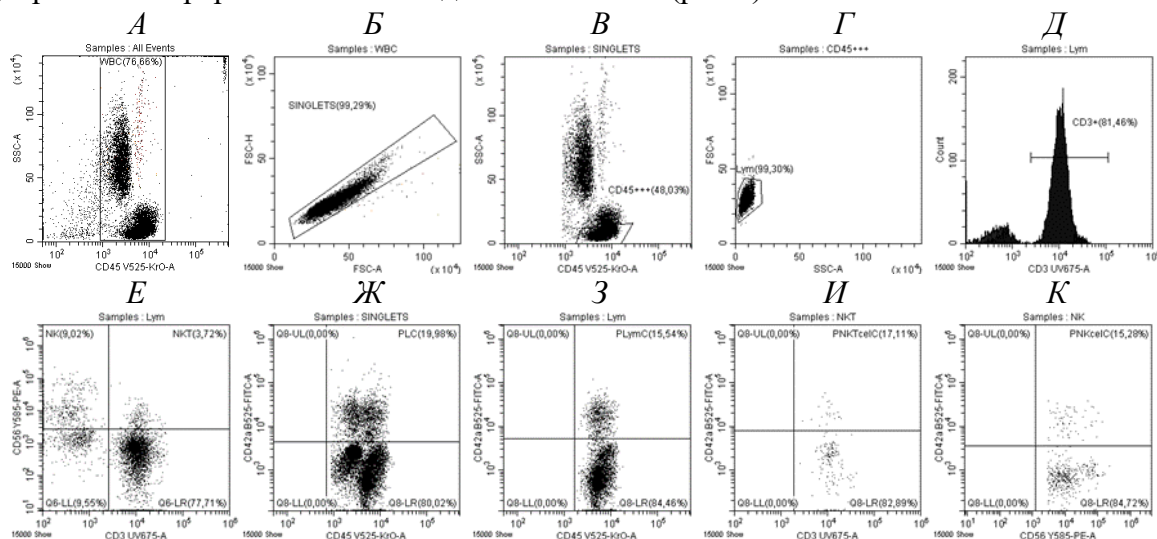


Рис. 1. Алгоритм пошагового выявления (тактика гейтирования) различных популяций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов периферической крови на основании экспрессии поверхностных антигенов

Примечание: А – выделение лейкоцитов (WBC) периферической крови на основании экспрессии «панлейкоцитарного» маркера CD45 и структуры (боковое светорассеяние, SS) клеток. Б – удаление из зоны анализа слипшихся клеток на основании анализа интегрального и пикового сигналов малоуглового светорассеяния (относительный размер клеток, FS). В – выделение популяции лимфоцитов периферической крови на основании экспрессии «панлейкоцитарного» маркера CD45 и структуры (боковое светорассеяние, SS) клеток. Г – удаление из зоны анализа лимфоцитов (Lym) разрушенных клеток и моноцитов на основании параметров малоуглового (FS) и бокового (SS) светорассеяния. Гистограмма Д – выявление популяции Т-лимфоцитов на основании экспрессии CD3. Гистограмма Е – выделение натуральных киллеров (НК-клеток) и НКТ-лимфоцитов на основании экспрессии CD56. Ж-К выделение тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов по экспрессии CD42a и антигенов клеток периферической крови относительно соответствующих гейтов.

Наше исследование показало, что абсолютное содержание общего пула лимфоцитов (Lym) в группах у детей до года, а также от 1-2 лет значительно выше абсолютного содержания лимфоцитов у детей 12 лет (по сравнению с подростками превышение составляло: в 1,7 ($U = 12,0$, $p < 0,05$) и в 1,9 раза ($U = 12,0$, $p < 0,05$) соответственно) (табл.1). У детей 8-12 лет абсолютное содержание общего пула лимфоцитов значимо не отличалось от их количества у детей подростков 6 исследуемой группы. Что касается относительного содержания общего пула лимфоцитов, то их процент был значимо повышен у детей до года, от 1-2 лет и от 2-6 лет и превышал показатели у старших детей (по сравнению с подростками превышение составляло: в 1,6 раза ($U = 21,0$, $p < 0,05$), в 1,4 раза ($U = 33,0$, $p < 0,05$) и в 1,3 раза ($U = 60,0$, $p < 0,05$) соответственно) (табл. 2). У детей от 6-8 и от 8-12 лет относительное содержание общего пула лимфоцитов значимо не отличалось от содержания их у детей 6 исследуемой группы (дети старше 12 лет).

Установлено, что абсолютное содержание общего пула Т-лимфоцитов (T-lym) постепенно снижалось с возрастом, достоверно отличаясь в группах детей до года, от 1 года

до 2 лет, от 2 до 6 лет, от 6 до 8 лет от детей старшей возрастной группы. Так у детей до 12 мес., от 1-2 лет, от 2-6 и от 6-8 лет число Т-лимфоцитов было значимо выше значений подростков старше 12 лет (по сравнению с подростками превышение составляло: в 1,5 раза ($U = 12,0$, $p < 0,05$), в 1,7 раза ($U = 12,0$, $p < 0,05$), в 1,5 раза ($U = 53,0$, $p < 0,05$) и в 1,2 раза ($U = 60,0$, $p < 0,05$) соответственно) (табл. 1). При этом относительное содержание в общем пуле Т-лимфоцитов оставалось неизменным у детей всех возрастных групп.

Таблица 1

Абсолютное содержание общего пула лимфоцитов,
Т-лимфоцитов, NKT-лимфоцитов и PNKTcelC у детей, лимф/мкл

Изучаемые субпопуляции	Исследуемые группы						Сравни- ваемые группы	Статистическая значимость для сравниваемых групп	
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа		Манна- Уитни	Краскела- Уоллиса
	n = 22 (дети до 1 года)	n = 20 (дети от 1 до 2 лет)	n = 22 (дети от 2 до 6 лет)	n = 18 (дети от 6 до 8 лет)	n = 17 (дети от 8 до 12 лет)	n = 12 (дети старше 12 лет)			
Lym	7965,62 (7726,77- 10733,37)	8943,03 (8021,84- 11578,05)	8669,79 (7092,05- 11555,21)	6307,03 (5132,43- 6963,26)	5099,64 (4063,14- 6086,94)	4775,68 (3823,97- 5493,33)	гр.1/гр.6	$U=12$ $p=0,001$	$H=40,37$ $p=0,001$
T-lym	5633,37 (5327,05- 7711,02)	6146,77 (5677,72- 8349,96)	5663,88 (5134,3- 8584,12)	4409,37 (3785,14- 5112,62)	3214,17 (2944- 4414,94)	3665,81 (2906,16- 4041,57)	гр.1/гр.6	$U=12$ $p=0,001$	$H=37,79$ $p=0,001$
NKT	60,23 (42,71- 121,73)	15,13 (8,52- 36,49)	86,33 (76,34- 160,67)	61,17 (46,94- 116,12)	50,22 (40,78- 105,65)	43,86 (33,6- 105,21)	гр.2/гр.6	$U=39$ $p=0,002$	$H=22,87$ $p=0,001$
PNKTcelC	1,86 (1,25- 10,76)	0,56 (0,14- 2,46)	2,14 (1,82- 7,55)	1,49 (0,97-3,5)	1,2 (0,44- 3,71)	1,61 (0,95- 6,35)	гр.3/гр.5	$U=102,5$ $p=0,044$	$H=11,27$ $p=0,046$

Показано, что абсолютное содержание НК-лимфоцитов оставалось неизменным во всех возрастных группах. Выявлено, что относительное содержание НК-лимфоцитов было минимальным у детей первого года жизни, но достоверно повышалось у подростков 12 лет в 1,8 раза ($U=43,0$, $p=0,001$) (табл. 2). При этом кривая относительного содержания НК-клеток волнообразно изменялась с возрастом, достигая плато у детей в группах от 6 до 8 лет, от 8 до 12 лет и старше 12 лет. Относительное содержание NKT-лимфоцитов постепенно увеличивалось с возрастом, достоверно отличаясь в группе подростков 12 лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы от 1 до 2 лет. Таким образом, относительное содержание NKT-лимфоцитов в 9,2 раза выше у детей 12 лет по сравнению с детьми от года до 2 лет ($U = 13,0$; $p = 0,001$) (табл. 2). Обращает на себя внимание, что кривая относительного содержания NKT-клеток также волнообразно изменялась с возрастом, у детей во 2 исследуемой группе (от года до 2 лет) относительное содержание NKT-клеток снижалось в 4,9 раз по сравнению с 1 исследуемой группой (дети до года) ($U = 104,0$; $p = 0,001$), затем в 3 исследуемой группе (дети от 2 до 6 лет) относительное содержание NKT-лимфоцитов снова возрастало в 8,7 раз по сравнению с детьми 2 исследуемой группы (дети от года до 2 лет) ($U = 36,0$; $p = 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Относительное содержание общего пула лимфоцитов,
NK, NKT-лимфоцитов и PNKcelC у детей, %

Изучаемые субпопуляци и	Исследуемые группы						Сравни- ваемые группы	Статистическая значимость для сравниваемых	
	1	2	3	4	5	6		Манна- Уитни	Краскела- Уоллиса
	группа n = 22 (дети до 1 года)	группа n = 20 (дети от 1 до 2 лет)	группа n = 22 (дети от 2 до 6 лет)	группа n = 18 (дети от 6 до 8 лет)	группа n = 17 (дети от 8 до 12 лет)	группа n = 12 (дети старше 12 лет)			
Lym	65,06 (59,3- 70,23)	59,4 (53,67- 65,8)	54,94 (47,91- 56,78)	44,29 (37,06- 47,29)	40,88 (36- 45,04)	41,45 (36,03- 48,46)	гр.1/гр.6	U=21 p=0,001	H=48,9 p=0,001
NK	6,88 (5,34- 10,07)	5,78 (4,97- 9,02)	9,33 (8,95- 14,55)	12,01 (10,56- 15,01)	12,09 (10,17- 19,65)	12,07 (10,19- 16,94)	гр.1/гр.6	U=43 p=0,001	H=30,59 p=0,001
NKT	0,64 (0,51- 1,3)	0,13 (0,09- 0,41)	1,14 (0,93- 2,13)	1,05 (0,37- 4,13)	0,99 (0,89- 2,13)	1,2 (0,78- 2,32)	гр.2/гр.6	U=13 p=0,001	H=31,31 p=0,001
PNKcelC	0,95 (0,51- 16,51)	16,14 (9- 18,83)	0,87 (0,24- 6,9)	1,28 (0,04- 7,64)	0,99 (0,79- 1,45)	0,81 (0,61- 1,08)	гр.2/гр.6	U=54,5 p=0,011	H=12,14 p=0,033

Установлено что количество NKT-клеток находилось на минимальных значениях у детей в возрасте 1-2 года и максимальных – у детей в возрасте 12 лет. Кривая абсолютного содержания NKT-лимфоцитов волнообразно изменялась, аналогично кривой относительного содержания. Так, у детей в возрасте от года до 2 лет количество NKT-клеток снижалось в 4 раза по сравнению с 1 исследуемой группой детей (дети до года) ($U = 112,0$; $p = 0,018$), затем у детей в возрасте от 2 до 6 лет число NKT-лимфоцитов снова повышалось в 5,7 раза по сравнению с детьми 2 исследуемой группы (дети от года до 2 лет) ($U = 50,0$; $p = 0,001$) (табл. 1).

Относительное содержание PNKcelC (Platelet NK cells Coaggregates) находилось на стабильно низком уровне практически во всех обследуемых возрастных группах. Исключение составила 2-я обследуемая группа детей (от 1 до 2 лет). Относительное содержание PNKcelC в этой группе было значительно увеличено в сравнении практически со всеми другими группами детей. Так, содержание по сравнению с 3-й (дети от 2 до 6 лет), 5-й (дети от 8 до 12 лет) и 6-й (дети старше 12 лет) группами отличалось в 18,7 раз ($U = 113,5$; $p = 0,007$), в 16,3 раза ($U = 80,5$; $p = 0,011$) и в 19,9 раз ($U = 54,5$; $p = 0,011$) соответственно (табл. 2). Что касается относительного содержания PNKTcelC (Platelet NKT-cells Co-aggregates), оно оставалось неизменным во всех возрастных группах, тогда как абсолютное содержание характеризовалось подъемом в возрасте 2-6 лет с последующим снижением (табл. 1).

Обсуждение. В современной научной литературе данные о содержании NK и NKT-лимфоцитов в периферической крови здоровых детей являются достаточно противоречивыми у разных исследователей. Возможно, это связано с половыми, этническими и возрастными факторами. Однако, по результатам исследований некоторых авторов, именно возраст оказывает наибольшее влияние на содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей [19, 20].

В рамках нашей работы было выявлено, что динамические изменения содержания NK и NKT-лимфоцитов, а также коаггрегатов тромбоцитов с этими клетками наблюдались у здоровых детей от младенчества до подросткового возраста. Интересно, что содержание NK, NKT-клеток и коаггрегатов тромбоцитов с ними значительно увеличивалось с возрастом, особенно после первых двух лет жизни. Полученные результаты содержания NK и NKT-клеток согласуются с данными исследований ряда авторов [20-22]. С другой стороны, Tosato и соавт. показано, что абсолютное содержание NK клеток остается стабильным в течении первого года жизни ребенка, затем снижается вдвое, в то время как их относительное

содержание не изменяется [23]. Подобные результаты получены Shearer W.T. и соавт.: так, у детей в периферической крови относительное содержание NK-лимфоцитов оставалось стабильным от рождения до подросткового возраста [24].

Описано, что NK-лимфоциты играют важную роль в иммунной защите от вирусных инфекций, благодаря своей цитолитической активности и продукции цитокинов [25, 26]. А, как известно, второй год жизни ребенка характеризуется повышением антигенной нагрузки и активизацией специфического звена противовирусной защиты [27]. Возможно, это повлияло на рост содержания NK, NKT-лимфоцитов у обследованных детей в возрасте от года до 2 лет. Кроме того, кровяные пластинки способствуют прикреплению натуральных киллеров через Р-селектин-PSGL-1 мосты, и «катящиеся» лимфоциты в присутствии ИЛ-2 и лейкотриена В₄ (LTB₄) сразу же с помощью β₂-интегрина адгезируют к поверхности эндотелия [28]. Приоритетные сведения о лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействиях у детей получены нашим коллективом [29, 30]. Таким образом, выявленное нами увеличение способности NK и NKT-лимфоцитов образовывать межклеточные контакты с тромбоцитами, имеет большое значение для миграции натуральных киллеров в зону воспаления.

Выводы:

1. Содержание NK и NKT-клеток, а также PNKcelC, PNKTcelC зависит от возраста.
2. Относительное содержание NK-клеток в периферической крови минимальное у детей первого года жизни и постепенно возрастает к 12 годам. Абсолютное содержание NK-лимфоцитов остается неизменным во всех возрастных группах. Абсолютное и относительное содержание NKT-клеток постепенно повышается с возрастом, достигая максимальных значений у детей 12 лет.
3. Абсолютное содержание PNKTcelC находится на минимальных значениях у детей в возрасте 1-2 года и максимальных – у детей в возрасте от 2 до 6 лет. При этом абсолютное содержание PNKcelC остается неизменным во всех возрастных группах. Относительное содержание PNKcelC находится на стабильно низком уровне практически во всех обследуемых возрастных группах, кроме детей в возрасте от 1 года до 2 лет, у которых этот показатель существенно повышался.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Богомягкова Е.Н. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, работа с документацией, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Солпов А.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Zahran, A.M., Saad, K., Elsayh, K.I. et al. Upregulation of Cytotoxic T-cells in pediatric patients with Gaucher disease. SciRep. 2022. 12. 4977. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08843-4>
2. Freud, AG; Mundy-Bosse, B.L.; Yu, J.; Caligiuri, M.A. Broad spectrum of human natural killer cell diversity. Immunity. 2017. 47. 820–833.
3. Chen, Yu.; Lu, D.; Churov, A.; Fu, R. Progress in research on NK cell receptors and their signaling pathways. Mediat. Inflammation. 2020. 6437057.
4. Schwane, W.; Hyun-Tran, V.H.; Vollmers, S.; Yakup, V.M.; Sauter, J.; Schmidt, A.H.; Payne, S.; Altfeld, M.; Richert, L.; Koerner, K. Distinguishing features in the receptor repertoire

- Distinguish between CD56bright and CD56dim natural killer cells. *Front. Immunol.* 2020. 11. 568927.
5. Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Elsayh KI, Hassanien MM, Mahran SA, Hetta HF. Natural Killer and Natural Killer T Cells in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Relation to Disease Activity and Progression. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019. 67(3). 161-169. doi: 10.1007/s00005-019-00537-6.
 6. Zhou, J.; Tian, Z.; Peng, H. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. *Add. Immunol.* 2020. 145. 37–53.
 7. Hashemi, E.; Malarkannan, S. Tissue-resident NK cells: development, maturation, and clinical relevance. *Cancers*. 2020. 12. 1553.
 8. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation. *Front Immunol.* 2019. 10. 1731. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>.
 9. Lukasik Z.M., Makowski M., Makowska J.S. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol. Int.* 2018. 38 (6). 959–74. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>.
 10. Кузник Б.И., Батожаргалова Б.Ц., Витковский Ю.А. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у детей с хроническим деформирующим бронхитом. *Медицинская иммунология*. 2008. 10 (6). 583–588.
 11. Долина А.Б., Кузник Б.И., Розенберг В.Я., Вишнякова Т.М., Витковский Ю.А. Влияние тималина на состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у детей с вторичным инфекционным эндокардитом. *Медицинская иммунология*. 2010. 12(4-5). 381-386. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-4-5-381-386>.
 12. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология*. 1999. (4). 35–7.
 13. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология*. 2006. 8(5–6). 745–3.
 14. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb. Haemost.* 2006. 95 (5). 815–21.
 15. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. *Вестник гематологии*. 2006. 2 (2). 42–55.
 16. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4+ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta (1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrins and non-integrin receptors. *Cell. Immunol.* 2006. 242 (1). 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2006.09.005>.
 17. Солпова О.А., Аветисян М.А., Терешков П.П., Солпов А.В., Витковский Ю.А. Участие TCRαβ- и γδ-Т-лимфоцитов, Р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагрегатов. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016. 2. 71–9.
 18. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (ПРОЕКТ). *Медицинская иммунология*. 2012. 14 (3). 255–68.
 19. Ding Y., Zhou L., Xia Yu., Song H., Yang J., Zhao X. Reference values for peripheral blood lymphocyte subsets of healthy children in China. *Journal of allergology and clinical immunology*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.022>
 20. Lerkvaleekul B., Apiwattanakul N., Klinmalai C., Hongeng S., Vilaiyuk S. Age-related changes in lymphocyte subpopulations in healthy Thai children. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. 34(5). e23156. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jcla.23156>.
 21. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016. 83 (4). 255–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12413>.

22. Розенберг В.Я., Бутыльский А.Н., Кузник Б.И. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста. Медицинская иммунология. 2011. 13(2-3). 261-266. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-261-266>.
23. Tosato F., Bucciol G., Pantano G., Putti M.C., Sanzari M.C., Basso G., Plebani M. Lymphocytes subsets reference values in childhood. Cytometry A. 2015. 87 (1). 81–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520>.
24. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ, Yogev R, Rathore MH, Levy W, Graham BL, Spector SA; Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. J AllergyClinImmunol. 2003. 112(5). 973-80. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.003.
25. De Sanctis, J.B.; Garmendia, J.V.; Hajdúch, M. Overview of Memory NK Cells in Viral Infections: Possible Role in SARS-CoV-2 Infection. Immunol. 2022. 2. 52-67. <https://doi.org/10.3390/immuno2010005>.
26. Duygu B, Olieslagers TI, Groeneweg M, Voorter CEM, Wieten L. HLA Class I Molecules as Immune Checkpoints for NK Cell Alloreactivity and Anti-Viral Immunity in Kidney Transplantation. FrontImmunol. 2021. 12. 680480. doi: 10.3389/fimmu.2021.680480.
27. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология. Гематология детского возраста. Учебное пособие. Ростов н/ Д. Феникс 2007. 573.
28. Ali R.A., Wuescher L.M., Worth R.G. Platelets: essential components of the immune system. CurrTrendsImmunol. 2015. 16. 65-78.
29. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.П., Витковский Ю.А. Возрастные изменения содержания $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и их некоторых минорных субпопуляций у здоровых детей. Иммунология. 2021. 42(5). 526-535. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535
30. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П. Содержание коагратов тромбоцитов с $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами и их некоторыми минорными субпопуляциями в крови у здоровых детей. Иммунология. 2022. 43(1). 78-88. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-78-81/8

References

1. Zahran, A.M., Saad, K., Elsayh, K.I. et al. Upregulation of Cytotoxic T-cells in pediatric patients with Gaucher disease. SciRep. 2022. 2. 4977. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08843-4>.
2. Freud, AG; Mundy-Bosse, B.L.; Yu, J.; Caligiuri, M.A. Broad spectrum of human natural killer cell diversity. Immunity. 2017. 47. 820–833.
3. Chen, Yu.; Lu, D.; Churov, A.; Fu, R. Progress in research on NK cell receptors and their signaling pathways. Mediat. Inflammation. 2020. 6437057.
4. Schwane, W.; Hyun-Tran, V.H.; Vollmers, S.; Yakup, V.M.; Sauter, J.; Schmidt, A.H.; Payne, S.; Altfeld, M.; Richert, L.; Koerner, K. Distinguishing features in the receptor repertoire Distinguish between CD56bright and CD56dim natural killer cells. Front. Immunol. 2020. 11. 568927.
5. Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Elsayh KI, Hassanien MM, Mahran SA, Hetta HF. Natural Killer and Natural Killer T Cells in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Relation to Disease Activity and Progression. Arch ImmunolTherExp (Warsz). 2019. 67(3). 161-169. doi: 10.1007/s00005-019-00537-6.
6. Zhou, J.; Tian, Z.; Peng, H. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. Add. Immunol. 2020. 145. 37–53.
7. Hashemi, E.; Malarkannan, S. Tissue-resident NK cells: development, maturation, and clinical relevance. Cancers. 2020. 12. 1553.
8. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation. Front Immunol. 2019. 10. 1731. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>

9. Lukasik Z.M., Makowski M., Makowska J.S. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol. Int.* 2018. 38 (6). 959–74. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>.
10. Kuznik B.I., Batozhargalova B.Ts., Vitkovsky Yu.A. The state of immunity and lymphocytic-platelet adhesion in children with chronic deforming bronchitis. *Medical immunology*. 2008. 10(6). 583–588. in Russian.
11. Dolina A.B., Kuznik B.I., Rozenberg V.Ya., Vishnyakova T.M., Vitkovsky Yu.A. Influence of thymalin on the state of immunity and lymphocytic-platelet adhesion in children with secondary infective endocarditis. *Medical immunology*. 2010. 12(4-5). 381-386. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-4-5-381-386>.
12. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. *Immunology*. 1999. (4). 35–7. in Russian.
13. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocytic-platelet adhesion. *Medical immunology*. 2006. 8(5–6). 745–3. in Russian.
14. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb. Haemost.* 2006. 95 (5). 815–21.
15. Kuznik B.I., Vitkovsky Yu.A., Solpov A.V. Adhesive molecules and leukocyte-platelet interactions. *Bulletin of hematology*. 2006. 2(2). 42–55. in Russian.
16. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4+ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta (1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrins and non-integrin receptors. *Cell. Immunol.* 2006. 242(1). 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2006.09.005>
17. Solpova O.A., Avetisyan M.A., Tereshkov P.P., Solpov A.V., Vitkovsky Yu.A. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ -T-lymphocytes, P-selectin in the formation of cell-platelet coaggregates. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016. (2). 71–9. in Russian.
18. Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometer-analyzers" (PROJECT). *Medical immunology*. 2012. 14(3). 255–68. in Russian.
19. Ding Y., Zhou L., Xia Yu., Song H., Yang J., Zhao X. Reference values for peripheral blood lymphocyte subsets of healthy children in China. *Journal of allergology and clinical immunology*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.022>
20. Lerkvaleekul B., Apiwattanakul N., Klinmalai C., Hongeng S., Vilaiyuk S. Age-related changes in lymphocyte subpopulations in healthy Thai children. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. 34 (5). e23156. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jcla.23156>
21. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016. 83 (4). 255–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12413>
22. Rosenberg V.Ya., Butyl'skii A.N., Kuznik B.I. Age dynamics of hemogram and immune status in children of different ages. *Medical immunology*. 2011. 13(2-3). 261-266. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-261-266>. in Russian.
23. Tosato F., Bucciol G., Pantano G., Putti M.C., Sanzari M.C., Basso G., Plebani M. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A*. 2015. 87 (1). 81–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520>
24. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ, Yogev R, Rathore MH, Levy W, Graham BL, Spector SA; Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003. 112(5). 973-80. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.003.
25. De Sanctis, J.B.; Garmendia, J.V.; Hajdúch, M. Overview of Memory NK Cells in Viral Infections: Possible Role in SARS-CoV-2 Infection. *Immunol.* 2022. 2. 52-67. <https://doi.org/10.3390/immuno2010005>.

26. Duygu B, Olieslagers TI, Groeneweg M, Voorter CEM, Wieten L. HLA Class I Molecules as Immune Checkpoints for NK Cell Alloreactivity and Anti-Viral Immunity in Kidney Transplantation. *FrontImmunol*. 2021. 12. 680480. doi: 10.3389/fimmu.2021.680480.
27. Kuznik B.I., Maksimova O.G. General hematology. Hematology of childhood. Tutorial. Rostov n / D. Phoenix 2007. 573.
28. Ali R.A., Wuescher L.M., Worth R.G. Platelets: essential components of the immune system. *CurrTrendsImmunol*. 2015. 16. 65-78.
29. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Trushina N.G., Vitkovsky Yu.A. Age-related changes in the content of $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and some its minor subpopulations in healthy children. *Immunologia*. 2021. 42(5). 526-535. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535. in Russian.
30. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Vitkovsky Yu.A. The content of platelet co-aggregates with $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and their some minor subpopulations in the blood of healthy children. *Immunologia*. 2022. 43(1). 78-88. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-78-88. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_12

УДК [612.434'73:611.018.54]:[616.89-008.44/.48+616.895.4]-06:616.12-005.4-06:616.132.2-089.86

Боровлева О.В., Каскаева Д.С., Петрова М.М., Лопатина О.Л.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ОКСИТОЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ, УРОВНЕМ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

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

Цель исследования. Оценить взаимосвязь уровня окситоцина в крови с уровнем когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. В «пилотное» исследование было включено 15 мужчин с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. У пациентов был оценен когнитивный статус, уровень тревоги и депрессии, а также проведена оценка уровня окситоцина в плазме крови при помощи метода иммуноферментного анализа.

Результаты. В результате исследования нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем окситоцина в плазме крови и возрастом исследуемых, а также статистически значимая взаимосвязь между уровнем окситоцина в плазме крови и уровнем тревоги и депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. На данном этапе исследования статистической значимой взаимосвязи между уровнем окситоцина в плазме крови и когнитивным дефицитом не выявлено.

Заключение. Окситоцин может быть использован в качестве биомаркера для оценки уровня тревоги и депрессии. В дальнейшем с увеличением объема выборки мы ожидаем получить взаимосвязь между содержанием окситоцина в плазме крови с когнитивным статусом пациентов.

Ключевые слова: окситоцин, тревога, депрессия, ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, аортокоронарное шунтирование.

Borovleva O.V., Kaskaeva D.S., Petrova M.M., Lopatina O.L.

THE RELATIONSHIP OF OXYTOCIN LEVELS IN BLOOD PLASMA WITH COGNITIVE STATUS, ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE HOSPITALIZED FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: PRELIMINARY DATA.

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF Voino-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

The aim of the research. To assess the relationship between the level of oxytocin in the blood and the level of cognitive impairment, anxiety and depression in patients with coronary artery disease hospitalized for coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. The "pilot" study included 15 men with coronary artery disease who were hospitalized for coronary artery bypass grafting. The patients' cognitive status, anxiety and depression levels were assessed, and the level of oxytocin in blood plasma was assessed using the method of enzyme immunoassay.

Results. As a result of the study, we revealed a statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and the age of the subjects, as well as a statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and the level of anxiety and depression in patients with coronary heart disease hospitalized for coronary artery bypass grafting. At this stage of the study, there was no statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and cognitive deficits.

Conclusion. Oxytocin can be used as a biomarker to assess levels of anxiety and depression. In the future, with an increase in the sample size, we expect to obtain a relationship between the content of oxytocin in blood plasma and the cognitive status of patients.

Keywords: oxytocin, anxiety, depression, coronary heart disease, cognitive impairment, coronary artery bypass grafting.

Когнитивные нарушения определяются как явное снижение функционирования в одной или нескольких ключевых когнитивных областях, к которым относятся речь, память, внимание, способность к обучению, социальное поведение и пр. В настоящее время было проведено множество исследований, которые демонстрируют, что связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и когнитивным дефицитом, безусловно, присутствует, но одновременно сложна и не до конца изучена. ССЗ могут приводить к снижению когнитивных функций, даже к деменции, из-за повреждения мозговой перфузии, структурных изменений головного мозга, воспалений, отложений β -амилоида и нейроэндокринных нарушений [1, 2]. С одной стороны, когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивают риск сердечно-сосудистых нежелательных событий из-за поведенческих изменений, трудностей с самоконтролем и снижения приверженности к лечению. С другой стороны, ССЗ, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), могут усугублять когнитивный дефицит [3, 4].

Помимо когнитивных нарушений пациенты с ИБС страдают от физических ограничений, а также от психологического стресса [5]. Депрессивные симптомы и повышенная тревожность определяют неблагоприятное течение ИБС. Депрессия и тревога могут быть фактором риска инфаркта миокарда у восприимчивых лиц [6], причем психосоциальные стрессоры могут быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистых событий, при этом распознаваться значительно труднее, чем традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Стоит отметить, что ишемическая болезнь сердца занимает лидирующее положение среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и имеет высокую медико-биологическую значимость [7]. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является золотым стандартом терапии многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца [8]. АКШ относится к хирургическим методам коррекции гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и проводится преимущественно в условиях искусственного кровообращения. Своевременно проведенное аортокоронарное шунтирование предотвращает необратимые изменения миокарда, во многих случаях улучшает сократительную способность сердечной мышцы, повышая качество и продолжительность жизни [9, 10].

В настоящем исследовании мы уделили особое внимание окситоцину. Окситоцин представляет собой структурно-гомологичный пептидный гормон, синтезируемый в гипоталамусе. В настоящее время общеизвестна роль окситоцина в регуляции социального поведения и эмоций [11]. Однако недавние исследования показывают, что данный пептид также играет свою роль в сохранении когнитивных функций, участвуя в формировании социальной, рабочей, пространственной и эпизодической памяти, опосредованной такими структурами мозга, как гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальная кора [12]. Некоторые данные показали, что полиморфизмы рецептора окситоцина связаны с нарушением памяти у человека, а нокаут окситоциновых рецепторов у мышей связан с дефицитом памяти. Кроме того, окситоцин участвует в прогрессировании психических расстройств [13].

Окситоцин был также идентифицирован как сердечно-сосудистый гормон. Синтез окситоцина и его рецепторов обнаружены в сердце и сосудистой ткани [14]. Действие и передача сигналов окситоцина опосредованы окситоциновыми рецепторами, которые присутствуют как в сердце, так и в крупных сосудах. Самая высокая концентрация окситоцина, измеренная с помощью радиоиммуноанализа, была обнаружена в правом предсердии и была сравнима с содержанием окситоцина в гипоталамусе, самые низкие уровни окситоцина в сердце были обнаружены в желудочках [15].

Гипотеза исследования. Окситоцин может быть использован в качестве биомаркера уровня тревоги, депрессии, когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня окситоцина в крови с уровнем когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. Нами было проведено одномоментное «пилотное» исследование на 15 пациентах с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета от 27.11.2020, номер протокола 102/2020 г. Красноярск. Критерии включения в исследование были следующими: мужской пол; возраст 58-68 лет; плановое коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения; уровень образования – высшее или среднеспециальное; добровольное согласие пациента на проведение исследования; отсутствие критериев исключения. К критериям исключения мы отнесли: женский пол; наличие сахарного диабета; наличие у пациентов заболеваний ЦНС в анамнезе (черепно-мозговые травмы в анамнезе; дегенеративные, метаболические заболевания, эпилепсия, психозы). Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно клиническим рекомендациям. В исследование были включены пациенты только мужского пола. Средний возраст пациентов составил $59,9 \pm 5,1$ лет, длительность ИБС в среднем составила $7,1 \pm 2,3$ лет.

Перед оперативным лечением в стационаре все пациенты были осмотрены неврологом. Неврологом был определен уровень когнитивных функций у каждого пациента. Дополнительно для оценки когнитивного статуса была использована шкала MMSE. Данная шкала является наиболее широко используемым скрининговым тестом на когнитивные нарушения. Тест охватывает множество когнитивных областей, включая ориентацию во времени и месте, кратковременную и долговременную память, регистрацию, припоминание, конструктивные способности, язык и способность понимать и выполнять команды. Результаты теста могут трактоваться следующим образом: 28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24-27 баллов – предметные когнитивные нарушения; 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Для исследования уровня тревоги и депрессии была использована госпитальная шкалы тревоги и депрессии (HADS), которая состоит из четырнадцати пунктов: семь пунктов относятся к тревоге, а семь – к депрессии. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений: до 7 баллов – отсутствие выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8-10 баллов – субклиническая тревога/депрессия, 11 и выше баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Кроме того, у пациентов был произведен забор венозной крови, после центрифугирования которой, в плазме был определен уровень окситоцина. Определение уровня окситоцина проводили при помощи специальных 96-луночных палеток, покрытых антителами к окситоцину (High Sensitive ELISA Kit for Oxytocin) с использованием метода иммуноферментного анализа для количественного измерения окситоцина в биологических жидкостях. Концентрацию окситоцина измеряли в пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов исследования была проведена с помощью методов описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программы IBM SPSS Statistics V.19. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Пирсона.

Результаты. При оценке когнитивного статуса пациентов средний балл в исследуемой группе по шкале MMSE составил $25,9 \pm 2,6$ баллов. При оценке уровня тревоги и депрессии были получены следующие результаты: по шкале HADS (тревога) – $5,4 \pm 2,4$ балла, а средний уровень депрессии по шкале HADS составил $3,2 \pm 1,9$ баллов.

Для оценки связи между признаками (возраст пациента, данные по шкалам, уровень окситоцина в плазме крови) был применен коэффициент Пирсона. Нами была выявлена статически значимая ($p=0,047$) обратная заметная связь ($r=-0,520$) между возрастом и уровнем

окситоцина в крови (рис. 1). То есть, чем старше пациенты, тем ниже у них уровень окситоцина в плазме крови.

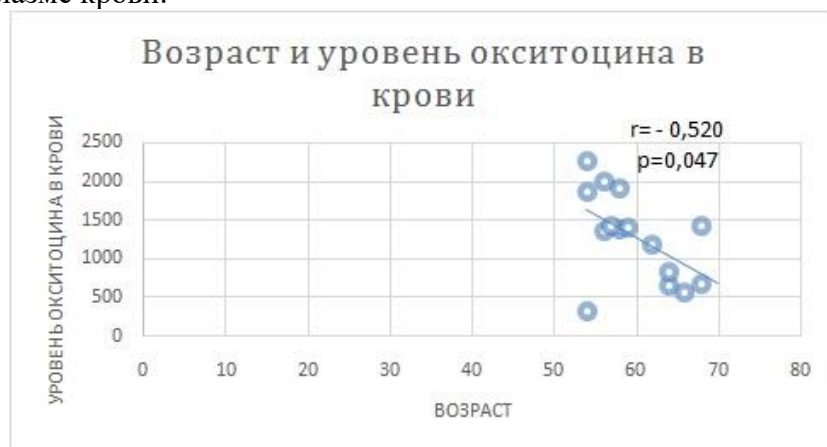


Рис. 1. Взаимосвязь возраста и уровня окситоцина в крови.

Прямая статистически значимая ($p < 0,001$) связь высокой силы ($r = 0,899$) отмечена между уровнем окситоцина в крови и уровнем тревоги (Рисунок 2А), а так же прямая статистически значимая ($p = 0,001$, $r = 0,770$) связь – между уровнем депрессии и уровнем окситоцина в крови. (рис. 2Б). То есть, чем ярче выражены симптомы тревоги и депрессии у пациентов, тем выше уровень окситоцина в плазме крови.

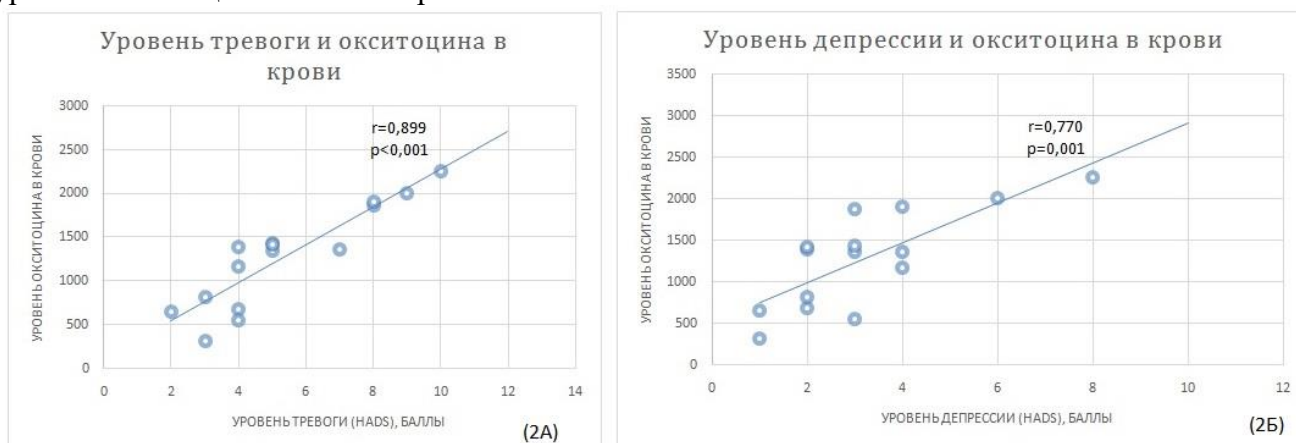


Рис. 2 (А, Б). Взаимосвязь уровня тревоги и депрессии с уровнем окситоцина в крови.

По результатам исследования структура распределения когнитивного статуса среди исследуемых пациентов выглядит следующим образом: 33,3 % ($n = 5$, по шкале MMSE баллы от 28 до 30) пациентов не имели когнитивных нарушений, у 46,2 % ($n = 7$, по шкале MMSE от 24 до 26 баллов) выявлен когнитивный дефицит легкой степени тяжести и у 20 % ($n = 3$, баллы по шкале MMSE от 22 до 23) исследуемых выявлены умеренные когнитивные нарушения. Статистически значимой связи между уровнем окситоцина в крови и уровнем когнитивного дефицита на данном этапе исследований не выявлено.

Обсуждение. Учитывая небольшой объем выборки, статистически значимой связи между когнитивными нарушениями и уровнем окситоцина в плазме крови на данном этапе исследования нами не выявлено. Однако, прослеживается достаточно четкая взаимосвязь уровня окситоцина в плазме крови между пациентами без когнитивных нарушений и пациентами с выраженными когнитивными нарушениями (у последних уровень окситоцина в плазме крови значительно ниже, чем у пациентов без когнитивных нарушений). Мы предполагаем, что при увеличении объема выборки статистическая значимость будет возрастать, особенно между пациентами с отсутствием когнитивных нарушений и пациентами с умеренными когнитивными нарушениями.

У всех исследуемых пациентов в разной мере выражены симптомы тревоги и депрессии, более ярко выражены симптомы тревоги, что вероятно, обусловлено предстоящим оперативным лечением (АКШ). Полученные данные соотносятся с данными литературы. При увеличении объема выборки, на наш взгляд, мы подтвердим результаты, полученные в «пилотном» исследовании.

Выводы. Таким образом, прослеживается взаимосвязь между уровнем окситоцина в крови с возрастом, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем в качестве основы для разработки метода контроля эффективности проводимой антидепрессивной и анксиолитической терапии на основе содержания уровня окситоцина в крови, что позволит в достаточно быстрые сроки оценить эффективность терапии, при необходимости провести ее коррекцию и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

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

Источник финансирования: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Боровлева О.В. – сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи.

Каскаева Д.С. – анализ литературы по теме исследования; разработка концепции и дизайна исследования.

Петрова М.М. – разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи.

Лопатина О.Л. – разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы

1. Zuo W, Wu J. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022. 13. Doi:10.1177/20406223211063020.
2. Stefanidis K.B., Askew C.D., Greaves K., Summers M.J. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018. 28(1). 1-15. Doi: 10.1007/s11065-017-9359-z.
3. Zheng L., Matthews F.E., Anstey K.J. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. *Age Ageing*. 2021. 50(1). 169-175. Doi: 10.1093/ageing/afaa111.
4. Петрова М.М., Шпрах В.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С., Еремина С.С. Предоперационные факторы, влияющие на развитие когнитивных нарушений у больных ишемической болезнью сердца до операции коронарного шунтирования. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. 1. 39-50. Doi: 10.52485/19986173_2021_1_39
5. Ruiz J., Garcia J., Prather C. Cardiovascular disease: psychological and behavioral factors. In A. Wenzel (Ed.), *The sage encyclopedia of abnormal and clinical psychology*. 2017. 1. 608-611). SAGE Publications, Inc. <https://dx.doi.org/10.4135/9781483365817.n235>.
6. Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub*. 2017. 29 (4). 770-777.
7. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский Совет*. 2022. 6. 273-279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.
8. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016. 7(3-4). 5-71.

9. Gaudino M.F.L., Spadaccio C, Taggart D.P. State-of-the-Art Coronary Artery Bypass Grafting: Patient Selection, Graft Selection, and Optimizing Outcomes. *Interv Cardiol Clin.* 2019. 8(2). 173-198. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.11.007.
10. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. 93(3). 25-32. Doi:10.20333/25000136-2015-3-25-32
11. Jurek B., Neumann I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1805-1908. Doi: 10.1152/physrev.00031.2017.
12. Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020. 83. 1020-1079. Doi: 10.1016/j.npep.2020.102079.
13. Misrani A., Tabassum S., Long C. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Sheng Li Xue Bao.* 2017. 69(2). 196-206. Doi:10.13294/j.aps.2016.0105
14. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021. 22(21). 114-165. Doi: 10.3390/ijms222111465.
15. Gutkowska J., Jankowski M. , Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014. 47(3). 206-214. Doi: 10.1590/1414-431X20133309

References:

1. Zuo W, Wu J. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022. 13. Doi:10.1177/20406223211063020.
2. Stefanidis K.B., Askew C.D., Greaves K., Summers M.J. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018. 28(1). 1-15. Doi: 10.1007/s11065-017-9359-z.
3. Zheng L., Matthews F.E., Anstey K.J. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. *Age Ageing.* 2021. 50(1). 169-175. Doi: 10.1093/ageing/afaa111.
4. Petrova M.M., Shprakh V.V., Kaskaeva D.S., Eryomina O.V., Eremina S.S. Preoperational factors influencing the development of cognitive impairments in patients with coronary heart disease before coronary artery bypass grafting. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021. 1. 39-50. Doi: 10.52485/19986173_2021_1_39. in Russian.
5. Ruiz J., Garcia J., Prather C. Cardiovascular disease: psychological and behavioral factors. In A. Wenzel (Ed.), *The sage encyclopedia of abnormal and clinical psychology.* 2017. 1. 608-611). SAGE Publications, Inc. <https://dx.doi.org/10.4135/9781483365817.n235>.
6. Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub.* 2017. 29 (4). 770-777.
7. Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. *Medical Council.* 2022. (6). 273-279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>. in Russian.
8. Bokeriya L.A., Aronov D.M., et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016. 7(3- 4). 5-71. in Russian.
9. Gaudino M.F.L., Spadaccio C, Taggart D.P. State-of-the-Art Coronary Artery Bypass Grafting: Patient Selection, Graft Selection, and Optimizing Outcomes. *Interv Cardiol Clin.* 2019. 8(2). 173-198. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.11.007.
10. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Kaskaeva D.S. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Siberian Medical Review.* 2015. 93(3). 25-32. Doi:10.20333/25000136-2015-3-25-32. in Russian.

11. Jurek B., Neumann I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1805-1908. Doi: 10.1152/physrev.00031.2017.
12. Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020. 83. 1020-1079. Doi: 10.1016/j.npep.2020.102079.
13. Misrani A., Tabassum S., Long C. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Sheng Li Xue Bao.* 2017. 69(2). 196-206. Doi:10.13294/j.aps.2016.0105
14. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021. 22(21). 114-165. doi: 10.3390/ijms222111465.
15. Gutkowska J., Jankowski M. , Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014. 47(3). 206-214. Doi: 10.1590/1414-431X20133309

doi : 10.52485/19986173_2022_4_19

УДК:616-008.62

Быков Ю.В., Батурин В.А.

**НАРУШЕНИЕ ХОДА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ У ПОДРОСТКОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СТАДИИ РЕМИССИИ**

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

Цель исследования. Провести анализ хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа в стадии ремиссии.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 подростков в возрасте от 13 до 18 лет. Группу исследования составили 25 подростков с диагнозом СД 1 типа (общая продолжительность заболевания у подростков варьировала от 2-х до 10 лет). Подростки из группы исследования получали плановую инсулинотерапию и были госпитализированы в стадии ремиссии (в плановом порядке). В группу сравнения вошли 25 пациентов, без сопутствующей патологии (условно здоровые дети). Для диагностики нарушений биологических часов была использована оригинальная программа «Ритм» (эталонная последовательность звуковых сигналов и пауз между ними), при помощи которой диагностировали нарушения восприятия времени. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Подростки из группы сравнения (условно здоровые дети) в целом справились с выполнением задания. Подростки с СД были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла, кроме этого, такие пациенты достоверно больше недооценивали среднюю длительность сигнала и воспроизведение сигналов при схеме № 1 и 2, а также выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы». Таким образом, пациенты с СД 1 типа справились с выполнением задания гораздо хуже, по сравнению с условно здоровыми детьми ($p \leq 0,01$).

Заключение. Показано наличие нарушения в ходе внутренних биологических часов у пациентов с СД 1 типа в стадии ремиссии. Сбой в работе биологических часов может лежать в основе нарушений функции центральной нервной системы (ЦНС), как одного из ведущего осложнения при СД. Поломка в работе внутренних биологических часов, может быть одним из триггеров развития СД 1 типа. Своевременная диагностика в сбое работы биологических часов может послужить сигналом для своевременного лечения дисфункции ЦНС на фоне СД 1 типа в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет, ремиссия, биологические часы, центральная нервная система, подростки.

Bykov Yu.V., Baturin V.A.

**DISRUPTION OF THE BIOLOGICAL CLOCK IN ADOLESCENTS WITH TYPE
I DIABETES MELLITUS IN REMISSION**

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

The aim of the research. To analyze the operation of the biological clock (perceived passage of time) in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) in remission.

Materials and methods. The study involved 50 adolescents aged 13 to 18 years. The investigational group consisted of 25 adolescents with a diagnosis of type 1 DM (with a total duration of disease in these adolescents ranging from 2 to 10 years). Adolescents from the investigational group were receiving their prescribed insulin therapy and underwent hospitalization while in remission (scheduled hospitalization). The comparison group consisted of 25 patients without concomitant pathology (conditionally healthy children). Biological clock disruption was assessed using Ritm, a purpose-designed software (relying on a reference sequence of sound signals and inter-signal pauses) that was used to detect mistakes in time perception. The critical significance level for statistical hypothesis testing was specified as $p \leq 0.05$.

Results. Adolescents from the comparison group (conditionally healthy children) were overall successful in completing the task. Adolescents with DM tended to greatly decrease the total duration of the time cycle, furthermore, these patients significantly more often underestimated the mean duration of a signal and the

sequence of signals produced under schemes No. 1 and 2. Moreover, the pauses held between produced signals in this group deviated to the highest extent from the "specified standard". Therefore, patients with type 1 DM fared much worse at the task than conditionally healthy children ($p \leq 0.01$).

Conclusion. *The study has revealed the presence of biological clock disruption in patients with type 1 DM in remission. Biological clock disruption may represent an underlying cause of disruptions in the activity of the central nervous system (CNS), which comprise one of the key complications in DM. A fault in the operation of the internal biological clock may serve as one of the triggers that lead to the development of type 1 DM. Timely diagnosis of biological clock disruption may provide a signal for timely initiation of treatment of CNS dysfunction in pediatric and adolescent patients with type 1 DM.*

Keywords: *diabetes mellitus, remission, biological clock, central nervous system, adolescents*

Сахарный диабет (СД) 1 типа это хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к повышению уровня глюкозы в крови из-за разрушения инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы [1]. Эта патология достаточно часто встречается именно у детей и подростков с пиковой заболеваемостью от 10 до 19 лет [2]. В глобальном масштабе распространенность СД 1 типа среди детей и подростков в настоящее время составляет более 1 миллиона человек [2]. Хроническое и изнуряющее течение СД в детском возрасте вызывает много осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, центральной и периферической нервной системы [3].

Патофизиологические механизмы СД 1 типа у детей и подростков остаются серьезной проблемой современной эндокринологии в связи с нерешенностью многих аспектов в этом направлении [4]. Недавние исследования начинают связывать десинхронизацию биологических ритмов с нарушением промежуточного метаболизма, с доказательствами того, что дисфункция биологического ритма (его «поломка») может играть важную роль в этиологии, течении или прогнозе при СД [4; 5]. В последние годы появляется все больше доказательств того, что система биологических часов может также взаимодействовать с эндокринной системой, в том числе и влиять на выработку глюкозы [6]. Существование биологических часов также позволяет распределять во времени противоположные метаболические процессы, такие как гликогенолиз и глюконеогенез [7]. Таким образом, десинхронизация («поломка») хода биологических часов сегодня рассматривается как один из возможных патофизиологических механизмов развития СД, в том числе и в детском возрасте [8]. Имеются единичные зарубежные исследования 15-летней давности, которые показывают, что нарушения, лежащие в основе системы биологических часов, могут служить дополнительным триггером у подростков в развитии СД 2 типа [9]. Современных научных исследований на тему диагностики десинхронизации биологических часов при СД в детском возрасте ни в нашей стране, ни за рубежом на данный момент практически нет. В связи с этим нам было интересным попытаться провести анализ восприятия течения времени, как оценку хода эндогенных биологических часов у подростков с СД 1 типа.

Цель исследования: провести анализ хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с СД 1 типа в стадии ремиссии.

Материал и методы. Данное исследование было проведено на базе детской городской больницы им. Г.К. Филиппского (г. Ставрополь). В исследование были включены 50 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст $16,19 \pm 1,22$; здесь и далее: $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней), среди них 27 девочек и 23 мальчика. Группу исследования составили 25 подростков (13 девочек и 12 мальчиков) больные СД 1 типа (хроническое течение). Общая продолжительность заболевания у подростков варьировала от 2-х до 10 лет, при этом средняя продолжительность составила $5,3 \pm 0,67$ лет. В группе исследования средние показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) составили – $8,09 \pm 0,91\%$; глюкозы плазмы натощак (ГПН) – $8,51 \pm 0,73$ ммоль/л; постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) $12,3 \pm 1,12$ ммоль/л. Все подростки из группы исследования получали плановую инсулинотерапию: инсулины ультракороткого действия – Хумалог лизпро или Аспарт + инсулины пролонгированного действия – Гларгин и Детемир. Дозы препаратов инсулина и схема введения для подростков подбирались индивидуально для каждого пациента

исходя из возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости, а также на основании данных гликемического контроля (показателей уровней гликемии и HbA1c). Суммарная среднесуточная доза экзогенного инсулина составляла от 20 до 60 ЕД. На момент исследования подростки были госпитализированы в эндокринологическое отделение в стадии ремиссии («медовый месяц») в плановом порядке, с целью коррекции дозировки инсулиносодержащих препаратов. В качестве осложнений СД 1 типа у подростков были диагностированы: диабетическая ретинопатия – 3 подростка (12%) (у 2-х подростков непролиферативная форма, у одного – препролиферативная форма); диабетическая нейропатия – 3 подростка (12%) (у всех 3-х подростков была диагностирована хроническая сенсомоторная (дистальная) полинейропатия); нефропатия (стадия микроальбуминурии) – 1 подросток (2,5%). В группу сравнения вошли 25 пациентов (14 девочек и 11 мальчиков), которые были госпитализированы в стационар для планового оперативного лечения: тонзиллэктомия (то есть условно здоровые дети).

Критерии включения в группу исследования:

- Диагноз СД 1 типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями.
- Возраст пациентов от 13 до 18 лет.
- Компенсированная стадия СД 1 типа (стадия ремиссии). Под ремиссией СД 1 типа понимали минимальную потребность в экзогенном инсулине (период «медового месяца»), при которой среднесуточная доза инсулина не превышала 1-1,5 ЕД/кг массы тела.
- Длительность заболевания от 2-х лет.

Критерии исключения из группы исследования:

- Декомпенсация по основному заболеванию (СД 1-го типа), с проявлениями кетоацидоза и неконтролируемой гипергликемии.
- Подростки, имеющие сопутствующую психическую или неврологическую патологию (эпилепсия, ДЦП, депрессивные расстройства и др).
- Возраст младше 13 лет и длительность заболевания СД менее 2-х лет.

Критерии включения в контрольную группу:

- Отсутствие сопутствующих хронических соматических, психических, неврологических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний.
- Возраст подростков от 13 до 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- Подростки, имеющие сопутствующую психическую или неврологическую патологию (эпилепсия, ДЦП, депрессивные расстройства и др).
- Возраст младше 13 лет.

Для диагностики нарушений биологических ритмов была использована оригинальная программа «Ритм» [10], при помощи которой возможна диагностика «восприятия времени», как одного из методов оценки хода биологических часов. Используемая программа демонстрировала подросткам эталонную последовательность звуковых сигналов и пауз между ними, затем пациенты должны были выполнить тест (нажимая на клавишу персонального компьютера и параллельно прослушивая генерируемый ими самими звуковой сигнал). Были использованы две различные схемы (№ 1 и 2) сигналов и пауз, но с одинаковой частотой (1200 Гц), отличавшиеся друг от друга полным зеркальным отображением звуковых сигналов (табл. 1). При этом переоценка сигналов отмечена нами со знаком «-», а недооценка со знаком «+».

Таблица 1

Схемы сигналов и пауз при проведении тестирования

№ схемы	Последовательность и длительность (мс) сигналов и пауз	Частота Гц
1	K4-Ч1200-С2000-П500-С500-П300-С500-П1000-С500	1200
2	K4-Ч1200-С500-П1000-С500-П300-С500-П500-С2000	1200

Затем ответ записывался программой и статистически обрабатывался. Статистическую значимость отличий суммарного показателя отклонений от заданного эталона, а также

суммарные показатели между группами рассчитывали при помощи t-критерия Стьюдента (статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,01$).

Все подростки и их родители давали информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ полученных результатов измерений проводили при помощи программ STATISTICA (StatSoftInc., США). Нормальность распределения между группами пациентов определяли при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, после чего использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали достоверными при $p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение. Анализ выполнения теста на воспроизведение серии эталонных временных сигналов и интервалов продемонстрировал, что подростки из группы сравнения справились с выполнением задания. При этом совокупный показатель средней длительности заданных сигналов и пауз у условно здоровых детей при выполнении первой схемы составил $3937,91 \pm 69,837$ мс, при выполнении второй схемы – $4011,546 \pm 65,255$ мс (табл. 2). Таким образом, условно здоровые дети достаточно точно выполнили задание на воспроизведение серии временных сигналов и пауз (схема № 1 и 2) и эти значения были близки к показателям «эталонной нормы» – 6500 мс. Пациенты с СД из группы исследования, в свою очередь, были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла (эталон 6500 мс, воспроизведение пациентами при схеме № 1 – $2320,75 \pm 124,657$ мс, а при схеме № 2 – $2079,8 \pm 80,238$ мс), что достоверно отличалось от общей продолжительности у детей из группы сравнения ($p \leq 0,01$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика суммарных показателей сигналов у подростков с СД 1-го типа и условно здоровых детей.

Характеристика сигнала	Группа исследования (СД 1 типа, стадия ремиссии, n=25)		Группа сравнения (Условно здоровые дети, n=25)	
	Схема № 1	Схема № 2	Схема № 1	Схема № 2
Общая длительность сигнала	$+2320,75 \pm 124,657$ мс**	$+2079,8 \pm 80,238$ мс**	$+3937,91 \pm 69,837$ мс	$+4011,546 \pm 65,255$ мс
Недооценка сигнала	$+12865,08 \pm 424,945$ мс	$+13033,96 \pm 295,491$ мс	$+7835,92 \pm 224,927$ мс	$+7153,8 \pm 146,28$ мс
Переоценка сигнала	$-935,4 \pm 236,77$ мс	$-153,16 \pm 69,77$ мс	$+3937,91 \pm 69,837$ мс	$+4011,55 \pm 65,25$ мс

Примечание: (-) – переоценка сигнала; (+) – недооценка сигнала; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$.

Если говорить о группе сравнения (условно здоровые подростки), то при анализе схемы № 1 установлено, что, длительность первого, самого продолжительного сигнала (2000 мс), была воспроизведена условно здоровыми детьми с большой переоценкой и составила 518 ± 341 мс (таблица № 3). Три последующие, одинаковые по длительности звуковые сигналы (500 мс) были воспроизведены условно здоровыми детьми уже с недооценкой также, как и детьми с СД 1 типа, однако результаты у детей из группы были сравнения более близки к «эталонной звуковой норме» и составили $+152 \pm 102$ мс; $+143 \pm 201$ мс и $+677 \pm 634$ мс соответственно (таблица 3). Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в группе сравнения также недооценивалась, как и пациентами с СД 1 типа. Однако недооценка первой эталонной паузы (500 мс) была меньше и составила $+242 \pm 178$ мс, вторая эталонная пауза (300 мс) воспроизводилась более точно, и была близка к норме (длительность $+76 \pm 713$ мс). Третья пауза (1000 мс), по сравнению с подростками с СД 1-го типа, наоборот, достаточно сильно переоценивалась условно здоровыми детьми, и длительность переоценки составила 551 ± 302 мс (табл. № 3).

Таблица 3

Отклонения в длительности сигналов и пауз среди подростков
с СД 1-го типа и условно здоровых детей

Ритмическая сессия	Группа исследования (СД 1 типа, стадия ремиссии, n=25)	Группа сравнения (Условно здоровые дети, n=25)
Схема № 1		
<i>Отклонения в длительности сигналов</i>		
Сигнал 1	-2,41±54,27мс	-518±341 мс
Сигнал 2	193±462 мс	152±102 мс
Сигнал 3	244±342 мс	143±201 мс
Сигнал 4	1446±843 мс**	677±634 мс
<i>Отклонения в длительности пауз</i>		
Пауза 1	757±251 мс*	242±178 мс
Пауза 2	73±395 мс	76±723 мс
Пауза 3	273±372 мс	551±302 мс
Схема № 2		
<i>Отклонения в длительности сигналов</i>		
Сигнал 1	1124±661 мс	650±355 мс
Сигнал 2	275±223 мс	136±173 мс
Сигнал 3	317±124 мс	125±146 мс
Сигнал 4	301±318 мс	-479±561 мс
<i>Отклонения в длительности пауз</i>		
Пауза 1	259±272 мс	733±161 мс
Пауза 2	128±114 мс	72±534 мс
Пауза 3	813±202 мс**	128±291 мс

Примечание: (-) – переоценка сигнала; (+) – недооценка сигнала; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$.

Анализ схемы № 2 (зеркальное расположение сигналов и пауз по сравнению со схемой № 1) показал, что у условно здоровых пациентов недооценка для первого, второго и третьего сигнала была менее выражена по сравнению с подростками с СД 1-го типа и была ближе к «эталонной норме» (+650±355 мс; +136±173 мс и +125±146 мс соответственно). Максимальное отклонение от эталона в сторону переоценки фиксировалось именно в четвертом сигнале, который оставил -479±561 мс (эталон 500 мс). Длительность пауз также была недооценена, однако не настолько сильно, как это наблюдалось у пациентов с СД 1 типа. Так, например, первая пауза (эталон 1000 мс) была недооценена максимально и составила +733±161 мс, вторая была практически близка к эталонной норме (+72±534 мс), а третья переоценена и составила -551±301 мс.

При анализе схемы № 1 было выявлено, что первый сигнал большой продолжительности – 2000 мс был воспроизведен с пациентами с СД 1 типа достаточно точно, с переоценкой -2,41±54,27 мс (таблица № 3). Однако при воспроизведении трех последующих сигналов одинаковой продолжительности (500 мс), точность воспроизведения постепенно ухудшалась в сторону уменьшения длительности сигналов. Так, недооценка второго сигнала составила +193±462 мс, третьего +244±342 мс, и четвертого +1446±843 мс, то есть воспроизведение четвертого сигнала было менее точным, ($p \leq 0,01$). Выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами в группе исследования при анализе схемы № 2, также отличалось от их эталонной длительности и в целом недооценивалась. Так, недооценка первой паузы (эталон 500 мс) была максимальной и составила +757±251 мс ($p \leq 0,05$), недооценка второй паузы (эталон 300 мс) была минимальной и составила +73±395 мс, а недооценка третьей паузы (1000 мс) составила +273±372 мс (табл. № 3).

Анализ схемы № 2 (зеркальное расположение сигналов и пауз, по сравнению со схемой № 1) показал максимальное отклонение от эталона в сторону недооценки именно в первом сигнале, который оставил +1124±661 мс (эталон 500 мс). Недооценка для второго, третьего и

четвертого сигнала была менее выражена и составила соответственно: $+275 \pm 223$ мс; $+3174 \pm 12$ мс и $+301 \pm 318$ мс. Недооценка для первой паузы составила $+259 \pm 272$ мс, а для второй $+128 \pm 114$ с. Интересно, что недооценка третьей паузы (500 мс) имела самые максимальные значения $+813 \pm 208$ мс ($p \leq 0,01$) в зеркальном расположении схемы № 1, мы наблюдали максимальную недооценку у этой же паузы.

Можно сделать вывод, что по сравнению с условно здоровыми детьми, подростки с СД 1 типа, согласно обработке по программе «Ритм», имели явные нарушения в ходе биологических часов. Во-первых, подростки с СД были склонны сильно укорачивать общую продолжительность цикла, во-вторых, такие пациенты достоверно больше недооценивали среднюю длительность сигнала, и в-третьих, воспроизведение сигналов при схеме № 1 и 2, а также выдерживание пауз между воспроизведенными сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы». Следовательно, пациенты с СД 1 типа справились с выполнением задания гораздо хуже по сравнению с условно здоровыми детьми. Таким образом, нами диагностировано нарушение хода биологических часов (восприятие течения времени) у подростков с СД 1 типа в стадии ремиссии.

Можно предположить, что патологическая (ускоренная) работа биологических часов, выявленная у пациентов с СД 1 типа, может являться как следствием, так и триггером дисфункции ЦНС на фоне данного заболевания (в связи с тем, что восприятие времени – это важный диагностический показатель нарушения в работе ЦНС). Полученные нами данные, подтверждают ранее представленные результаты о том, что нарушения в ходе работы биологических часов могут быть как следствием, так и причиной патологических процессов при различных заболеваниях, в том числе и при патологиях ЦНС [11].

Полученные результаты демонстрируют наличие нарушения в ходе внутренних биологических часов у пациентов с СД 1 типа в стадии ремиссии. Этот факт подтверждается выявленным нарушением «восприятия времени», который является важным критерием адаптационных возможностей и «поломки» биологических часов [10]. Диагностируемое нами укорочение общей продолжительности цикла, недооценка средней длительности сигнала, воспроизведение сигналов и выдерживание пауз между сигналами имели максимальное отклонение от «эталонной нормы», что может говорить о сбое хода биологических часов у пациентов с СД 1 типа в сторону их ускорения. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что сбой в работе биологических часов может лежать в основе нарушений функции ЦНС, как одного из ведущего осложнения при СД [12]. Возможно, что «поломка» в работе внутренних биологических часов может быть не только следствием протекающего заболевания, но и одним из триггеров развития СД 1 типа. Можно предположить, что своевременная диагностика в сбое работы биологических часов на фоне течения данного заболевания может послужить сигналом для своевременного (возможно и профилактического) лечения дисфункции ЦНС на фоне СД 1 типа в детском и подростковом возрасте. Выводы исследования имеют предварительный характер. Данная работа имела определенные ограничения: открытый дизайн исследования, отсутствия методик рандомизации и ослепления. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Быков Ю. В. (80%) – разработка дизайна исследования, литературный поиск и анализ по заявленной теме, сбор материала, оценка соответствия критериям включения/исключения, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Батурин В. А. (20%) – коррекция дизайна исследования, дополнения по выводам, утверждение окончательного варианта.

Список литературы:

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014. 383(9911). 69–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
2. Brew-Sam N., Chhabra M., Parkinson A., Hannan K., Brown E., Pedley L., Brown K., Wright K., Pedley E., Nolan C.J., Phillips C., Suominen H., Tricoli A., Desborough J. Experiences of Young People and Their Caregivers of Using Technology to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Literature Review and Narrative Synthesis. *JMIR Diabetes*. 2021. 6(1). e20973. DOI: 10.2196/20973.
3. Ziegler R., Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115(9). 146–156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
4. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018. 9(7). 99–114. DOI: 10.4239/wjd.v9.i7.99.
5. Sridhar G.R., Sanjana N.S.N. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016. 7(19). 515–522. DOI: 10.4239/wjd.v7.i19.515.
6. Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020. 10(1). 6. DOI: 10.1038/s41387-020-0109-6.
7. Kalsbeek A., Yi C.X., La Fleur S.E., Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010(21).02–410. DOI: 10.1016/j.tem.2010.02.005.
8. Pilon N.J., Loos R.J.F., Marshall S.M., Zierath J.R. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021. 184(6). 1530–1544. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.012
9. Kreier F., Kalsbeek A., Sauerwein H.P., Fliers E., Romijn J.A., Buijs R.M. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. *Exp Gerontol*. 2007. 42(1-2). 22–27. DOI: 10.1016/j.exger.2006.07.004.
10. Батурин В.А., Губарева Л.И., Вороненко И.Н., Батурин М.В. Метод компьютерной оценки ритмического воспроизведения заданных временных отрезков. Методические рекомендации. Ставрополь, Изд.: СтГМА. 2005. 8.
11. Roenneberg T., Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016. 26(10). R432–43. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.011.
12. Gaikwad S. The biological clock: future of neurological disorders therapy. *Neural Regen Res*. 2018. 13(3). 567–568. DOI: 10.4103/1673-5374.228764

References:

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014. 383(9911). 69–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
2. Brew-Sam N., Chhabra M., Parkinson A., Hannan K., Brown E., Pedley L., Brown K., Wright K., Pedley E., Nolan C.J., Phillips C., Suominen H., Tricoli A., Desborough J. Experiences of Young People and Their Caregivers of Using Technology to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Literature Review and Narrative Synthesis. *JMIR Diabetes*. 2021. 6(1). e20973. DOI: 10.2196/20973.
3. Ziegler R., Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115(9). 146–156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
4. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018. 9(7). 99–114. DOI: 10.4239/wjd.v9.i7.99.
5. Sridhar G.R., Sanjana N.S.N. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016. 7(19). 515–522. DOI: 10.4239/wjd.v7.i19.515.
6. Henry C.J., Kaur B., Quek R.Y. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020. 10(1). 6. DOI: 10.1038/s41387-020-0109-6.
7. Kalsbeek A., Yi C.X., La Fleur S.E., Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010(21).02–410. DOI: 10.1016/j.tem.2010.02.005.

8. Pilon N.J., Loos R.J.F., Marshall S.M., Zierath J.R. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021. 184(6). 1530-1544. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.012.
9. Kreier F., Kalsbeek A., Sauerwein H.P., Fliers E., Romijn J.A., Buijs R.M. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. *Exp Gerontol*. 2007. 42(1-2). 22-27. DOI: 10.1016/j.exger.2006.07.004
10. Baturin V.A., Gubareva L.I., Voronenko I.N., Baturin M.V. Method for computer evaluation of rhythmic reproduction of given time intervals. Guidelines. Stavropol', Izd.: StGMA. 2005. 8. in Russian.
11. Roenneberg T., Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016. 26(10). R432-43. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.011.
12. Gaikwad S. The biological clock: future of neurological disorders therapy. *Neural Regen Res*. 2018. 13(3). 567–568. DOI: 10.4103/1673-5374.228764.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_27

УДК: 616 – 092.4 – 002.233.

Власова А.Н., Витковский Ю.А.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЧАСТЫХ ЭПИЗОДОВ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ

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

Резюме. Острые респираторные инфекции остаются актуальной проблемой в практике врача педиатра. Выявлены связи между рекуррентными респираторными инфекциями и аллергическими заболеваниями. Примером такой связи может служить обструктивный синдром при остром бронхите. В статье рассмотрены предикторы развития острого бронхита с эпизодами обструкции у детей.

Цель исследования. Выявление предикторов развития эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 148 пациентов детского возраста. Дети были разделены на три группы: первая – дети с острым бронхитом, сопровождающимся редкими эпизодами обструкции. Во вторую группу вошли дети с острым бронхитом, переносившие три и более эпизода обструкции в год. В контрольную группу вошли относительно здоровые дети. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica с использованием критериев: Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена. Для получения математической модели прогнозирования использовали регрессионный анализ.

Результаты и заключение. Выявлены предикторы развития частых эпизодов обструкции у детей при остром бронхите: высокий уровень IgE, низкие концентрации α -дефензинов 1-3, высокий показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в сыворотке крови, низкое содержание SP-D белка сурфактанта и высокий уровень Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха. На основании полученных результатов предложена модель прогнозирования оценки количества эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Ключевые слова: обструктивный синдром, острый бронхит, белок сурфактанта SP-D, IgE, α -дефензины 1-3, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A.

PREDICTORS FOR THE DEVELOPMENT OF FREQUENT EPISODES OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS

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

Abstract. Acute respiratory infections remain an urgent problem in the practice of a pediatrician. Relationships between recurrent respiratory infections and allergic diseases have been identified. An example of such a connection is the obstructive syndrome in acute bronchitis. The article discusses the predictors of the development of acute bronchitis with episodes of obstruction in children.

The aim of the research. Identification of predictors of the development of episodes of obstruction in children with acute bronchitis.

Materials and methods. The study involved 148 pediatric patients. The children were divided into three groups: the first - children with acute bronchitis, accompanied by rare episodes of obstruction. The second group included children with acute bronchitis who had three or more episodes of obstruction per year. The control group included relatively healthy children. Statistical analysis was carried out using the Statistica software package using the criteria: Mann - Whitney, Spearman's correlation coefficient. Regression analysis was used to obtain a mathematical forecasting model.

Results and conclusion. Predictors of the development of frequent episodes of obstruction in children with acute bronchitis were identified: a high level of IgE, low concentrations of α -defensins 1-3, a high rate of lymphocytic-platelet adhesion in blood serum, a low content of SP-D surfactant protein and a high level of Ca^{++} in the condensate exhaled air. Based on the results obtained, a model for predicting the number of episodes of obstruction in children with acute bronchitis was proposed.

Key words: obstructive syndrome, acute bronchitis, surfactant protein SP-D, IgE, α -defensins 1-3, lymphocytic-platelet adhesion.

Острый бронхит с синдромом обструкции – это патологическое состояние, сопровождающееся спазмом и отеком слизистой бронхов. Рецидивирующий острый бронхит с эпизодами обструкции на сегодняшний день является актуально значимой проблемой в педиатрии, поскольку отмечается в любом возрастном периоде, чаще у детей дошкольного и школьного возраста [1].

Этиологией острого рецидивирующего бронхита выступают, как правило, вирусные или бактериальные патогены. У детей преобладающими вирусными агентами являются риновирусы [2].

В практике врача аллерголога под маской частых эпизодов острого обструктивного синдрома при бронхите может скрываться диагноз бронхиальной астмы, который может быть установлен пациенту при наличии 3-4 и более эпизодов обструкции за год [3].

Целью исследования явилось выявление предикторов развития эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Методы исследования. Исследование проведено согласно Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации 2000 г. и правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждёнными Приказом минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Сплошным одномоментным методом проведен анализ анамнестических и клинических данных у 148 детей, наблюдающихся в амбулаторно-поликлиническом звене. Для выявления предикторов частоты эпизодов острого обструктивного бронхита дети были разделены на 3 группы. В первую группу вошли дети с острым бронхитом, сопровождающимся редкими эпизодами обструкции до 2 раз в год ($n=53$). Во вторую группу вошли дети с острым бронхитом, переносившие 3 и более эпизода обструкции в год ($n=60$).

Критериями включения явились редкие (до 2 раз) и повторные эпизоды бронхообструкции (3 и более) на протяжении года, полученное информированное добровольное согласие родителей детей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие хронической и врожденной патологии, прием лекарственных препаратов, глистные инвазии, нежелание родителей участвовать в исследовании.

Контрольную группу составили 35 относительно здоровых детей.

Средний возраст всех детей составил 5 ± 2 года, дети всех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Для выявления основных предикторов частоты рецидивов острого обструктивного бронхита, были предложены некоторые молекулы иммунной защиты: IgA, IgG, IgM, IgE, α -дефензины 1-3, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) в сыворотке крови, белок сурфактанта SP-D и Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В работе представлены значимые показатели. Забор крови и конденсата выдыхаемого воздуха осуществляли во время отсутствия рецидивов острого обструктивного бронхита.

Исследование IgA, IgG, IgM, IgE и α -дефензинов 1-3 проводилось с помощью набора ООО «Вектор-Бест». Оценку лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу Ю.А. Витковского (1999 г.), вели подсчет числа лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов на 100 клеток [4, 5, 6].

Конденсат выдыхаемого воздуха собирали с помощью специального устройства, ребенок дышал через специальный ротовой мундштук стеклянной трубки, снабженный нижним клапаном. Уровень кальция оценивали фотометрическим методом, SP-D белок-иммуноферментным анализом.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica версия 10.0. Проведён анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$, оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между показателями использовался метод корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для построения прогноза частоты обструкций использовали уравнение регрессии.

Полученные результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования выявлено, что у детей как первой, так у второй группы отмечались высокие значения IgE – 191,6 МЕ/мл и 135,5 МЕ/мл соответственно по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Оценка некоторых показателей иммунной защиты у детей
с острым бронхитом с синдромом обструкции, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Острый бронхит с синдромом обструкции		Контрольная группа, n=35	p*
	1 группа, редкие эпизоды обструкции, n=18	2 группа, частые эпизоды обструкции, n=20		
IgE, МЕ/мл	191,6 [13,7; 910,0]	135,5 [11,0; 1309,0]	7 [5,0; 58,3]	p ₂₋₃ = 0,09 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
α-дефензины 1-3, пг/мл	203,4 [7,8; 454,0]	72,8 [7,8; 256,0]	175 [113; 821]	p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,07 p ₃₋₄ = 0,02
SP-D в КВВ, нг/мл	94,5 [30,5; 116,1]	46,4 [30,5; 116,1]	955 [724; 1459]	p ₂₋₃ = 0,01 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
Ca ⁺⁺ в КВВ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,6 [0,1; 1,0]	p ₂₋₃ = 1,0 p ₂₋₄ = 0,04 p ₃₋₄ = 0,04
ЛТА, %	17,4±1,4 [14,6; 19,3]	22±4 [18; 31]	14,0±1,4 [11,5; 18,9]	p ₂₋₃ = 0,04 p ₂₋₄ = 0,8 p ₃₋₄ = 0,04

Примечание: КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха, p – различия между группами, критерий Манна-Уитни

Высокий показатель IgE свидетельствует о реакции гиперчувствительности 1-го типа в обеих группах детей, но особенно она выражена в первой группе. Постоянно повышенный сывороточный IgE отмечается у детей при частых рецидивах вирусных инфекций, в особенности склонных к аллергическим заболеваниям [7]. При первом контакте с вирусным патогеном В-лимфоциты вырабатывают специфические антитела IgE. При рецидивах вирусной инфекции концентрация IgE в сыворотке крови возрастает на фоне продукции IL4, IL13. Формирование комплекса антиген-IgE способствуют развитию реакции гиперчувствительности 1-го типа: иммунный комплекс антиген-IgE связывается с FcIgE рецепторами на тучных клетках с последующим высвобождением медиаторов аллергии таких, как гистамин, PgD2 и ряд других. Данные медиаторы способствуют развитию сенсibilизации к дополнительным антигенам (аллергенам) и дальнейшее развитие патологического процесса [8].

У пациентов, перенесших острый бронхит с частыми эпизодами обструкции, отмечалось снижение α-дефензинов 1-3 до 72,8 пг/мл в сыворотке крови по сравнению с другими группами (табл. 1).

Доказано, что α-дефензины 1-3 обладают не только антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, паразитов, но и вирусов, участвуют в купировании воспалительного процесса при развитии острых респираторных вирусных инфекциях, снижая их активность [9]. Продукция дефензинов в сыворотке крови повышается при развитии как острых, так и хронических заболеваний дыхательной системы. Однако в нашем исследовании мы получили низкие концентрации α-дефензинов 1-3 у детей с частыми эпизодами острого обструктивного бронхита, что может

свидетельствовать о снижении и истощении местной неспецифической иммунной защиты в связи с повторной респираторной инфекцией.

Выявлена низкая концентрация белка сурфактанта SP-D в двух исследуемых группах, однако во второй группе данный показатель отмечался в пределах 46,4 нг/мл (табл. 1). Также отмечен высокий уровень кальция в конденсате выдыхаемого воздуха до 1,5 ммоль/л в первой и второй группах.

Основной функцией SP-D белка сурфактанта является формирование барьерного мукозного иммунитета, а также его участие в воспалительных реакциях, защите от разных видов патогенов вирусного и бактериального происхождения [10]. На фоне переносимых частых респираторных инфекций, количество SP-D белка понижается. С уменьшением концентрации SP-D белка сурфактанта снижается хемотаксис и увеличивается риск развития оксидантного стресса в дыхательной системе, образованием свободных радикалов, что приводит к нарушению местной резистентности, повышению риска восприимчивости к инфекционным агентам.

Изучение ЛТА показало, что показатель был выше у пациентов с частыми эпизодами бронхообструкции и составил 22%, что превышает данный показатель у детей с редкими обструкциями в 1,2 раза (табл. 1). Повышение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии указывает на продукцию провоспалительных цитокинов, поддерживающих иммунный ответ. Так ранее было установлено, что мощными индукторами ЛТА выступают IL-1 β и иммунный IL-2 [4, 5, 6, 11]. Усиление функции ЛТА способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления. В исследовании показано, что воспалительный процесс у детей с частыми эпизодами обструкции при остром бронхите протекает практически постоянно, что в свою очередь приводит к истощению иммунной системы у ребенка и развитию вторичного иммунодефицита.

На основании полученных данных, был проведен корреляционный анализ между предикторами развития частоты развития эпизодов обструкции и количеством эпизодов обструкции за год (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент корреляции Спирмена между количеством обструкций и некоторыми показателями иммунной защиты

Показатель	Корреляционная связь
IgE, МЕ/мл	$r = -0,1, p > 0,05$
α -дефензины 1-3, пг/мл	$r = 0,8, p = 0,0001$
SP-D, нг/мл	$r = -0,6, p = 0,002$
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	$r = 0,5, p = 0,002$
ЛТА, %	$r = 0,6, p = 0,003$

Примечание: p – уровень значимости, при $p < 0,05$ связь значима

Нами выявлены умеренные прямые корреляционные связи ($p < 0,05$) между количеством обструкций за год и показателями: ЛТА, уровнем Ca⁺⁺ в конденсате выдыхаемого воздуха. Отмечена обратная умеренная корреляционная связь между количеством обструкций за год и содержанием SP-D белка сурфактанта в выдыхаемом воздухе. Сильная прямая зависимость обнаружена между количеством эпизодов обструкции и содержанием α -дефензинов 1-3.

Таким образом, мы можем говорить о влиянии данных показателей на частоту проявлений синдрома обструкции у детей с острым бронхитом.

С увеличением концентраций α - дефензинов 1-3 в сыворотке крови, Ca⁺⁺ в конденсате выдыхаемого воздуха и степени ЛТА, снижением белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха растет количество эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Следующим этапом стал отбор показателей со значимым уровнем ($p < 0,05$) для построения прогностической модели с помощью множественного регрессионного метода по формуле регрессии $Y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$.

При анализе прогностической модели коэффициент корреляции составил $R = 0,78679579$, что свидетельствует о линейной зависимости между показателями и

количеством эпизодов обструкции (таблица 3). Полученный коэффициент детерминации $R^2=0,61904762$ позволяет выявить соответствие эмпирическим данным при уровне значимости модели $p<0,05$.

Таблица 3

Основные показатели развития синдрома обструкции методом регрессионного анализа

I-III этапы регрессионного анализа						
	БЕТА	Ст.Ош.	В	Ст.Ош.	t(31)	p-знач.
Св.член			1,085313	0,399700	2,71532	0,010724
IgE	-0,103068	0,109843	-0,060524	0,064502	-0,93832	0,355333
Са в КВВ	-0,152474	0,124381	-0,104940	0,085605	-1,22586	0,229482
дефензины	0,005520	0,110932	0,003017	0,060634	0,04976	0,960634
SP-D в КВВ	-0,431059	0,118706	-0,230778	0,063552	-3,63132	0,001006
ЛТА	0,437152	0,120230	0,495684	0,136328	3,63595	0,000993
IV этап регрессионного анализа						
Св.член			0,864662	0,247681	3,49104	0,001321
SP-D в КВВ	-0,491541	0,108785	-0,263158	0,058240	-4,51848	0,000068
ЛТА	0,490691	0,108785	0,556391	0,123350	4,51066	0,000070

Исходя из полученных данных, нами предложена модель прогнозирования количества эпизодов обструкции за год: **частота обструкций = 0,864 - SP-D*(-0,263) + показатель ЛТА * 0,556**.

Оценивая риск реализации обструкций у детей с острым бронхитом по данной модели, мы предложили ввести качественную оценку прогноза количества эпизодов обструкции по следующим результатам, представленных в таблице 4.

Таблица 4

Качественная оценка прогноза количества эпизодов обструкции

Количество эпизодов обструкции	Суммарный коэффициент прогноза
Редкие эпизоды обструкции	<0,8
Частые эпизоды обструкции	>0,8

Исходя из клинической картины заболевания, большей части пациентов с частыми проявлениями обструкции выставляют диагноз бронхиальной астмы. Качественная оценка прогноза позволит предполагать количество эпизодов обструкций у детей с острым бронхитом за год, что в свою очередь немаловажно для лечения и профилактики осложнений данного заболевания, снижения частоты госпитализации в амбулаторной практике врача и своевременного выявления бронхиальной астмы.

Выводы:

1. Основными предикторами развития частых эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом явились повышенный уровень IgE, низкие концентрации α -дефензинов 1-3, высокий показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в сыворотке крови, низкое содержание SP-D белка сурфактанта и высокий уровень Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха.
2. На основании полученных предикторов предложена модель прогноза выявления количества эпизодов обструкции у детей при острым бронхите.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Власова А.Н. – 80% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. *Consilium Medicum*. 2016. 18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29.
2. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019. 15 (38). DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
3. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему "дети с рекуррентными инфекциями" (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России*. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология*. 1999. 35-37.
5. Солпова О.А., Аветисян М.А., Терешков П.П., Солпов А.В., Витковский Ю.А. Участие TCR $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ - t лимфоцитов, р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагрегатов. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016. № 2. С. 71-79.
6. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.Г., Витковский Ю.А. Возрастные изменения содержания $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и их некоторых минорных субпопуляций у здоровых детей. *Иммунология*. 2021. 42, № 5. С.526-535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>.
7. Kamemura N., Tada H., Shimojo N., Morita Y., Kohno Y., Ichioka T., Suzuki K., Kubota K., Hiyoshi M., Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2012. 130. 113.
8. Bundhoo A., Pavaglio S., Rafti E., Dhongade A., Blumberg R.S., Matson A.P. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015. 45. 1085–1098.
9. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2017. 38(4). 234-238.
10. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. *Frontiers in Immunology*. 2021. 11. 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622598.
11. Власова А.Н., Витковский Ю.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание эозинофилов и IgE у детей с обструктивным бронхитом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. 83. 39-43. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-39-43

References:

1. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in preschool children. *Consilium Medicum*. 2016.18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29. in Russian.
2. GuoJ., ZhuW., WangH., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019. 15 (38). DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
3. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view of the problem of "children with recurrent infections" (often ill children) and their immune status. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43/ in Russian.
4. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. *Immunologiya*. 1999. 4. 35-37/ in Russian.

5. Solpova O.A., Avetisyan M.A. M.A., Tereshkov P.P., Solpov A.V., Vitkovskiy Yu.A. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ - t lymphocytes, p-selectin expression in formation of cell-platelet coagregates. Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik. 2016. № 2. С. 71-79. in Russian.
6. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Trushina N.G., Vitkovskiy Yu.A. Age-related changes in the content of $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and some of their minor subpopulations in healthy children. Immunologiya. 2021. 42(5):526-535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>. in Russian
7. Kamemura N., Tada H., Shimojo N., Morita Y., Kohno Y., Ichioka T., Suzuki K., Kubota K., Hiyoshi M., Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. J Allergy ClinImmunol 2012. 130. 113.
8. Bundhoo A., Paveglia S., Rafti E., Dhongade A., Blumberg R.S., Matson A.P. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. Clinical & Experimental Allergy. 2015. 45. 1085–1098.
9. Budikhina A.S. The role of antimicrobial peptides in the pathology of diseases of the upper respiratory tract. Immunology. 2017. 38(4). 234-238. in Russian.
10. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. Frontiers in Immunology. 2021. 11. 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622598.
11. Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A. Lymphocyte-platelet adhesion, eosinophil and IgE concentration in children with obstructive bronchitis. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2022. 83. 39-43. DOI: 10.36604/1998-5029-202283-39-43. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_34

УДК 615.324:017

Гуляев С.М.¹, Сангадиева Т.И.², Ламажапова Г.П.²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВА ИЗ ЖИРА БАЙКАЛЬСКОЙ НЕРПЫ И «КОРТЕКСИНА» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения
Российской академии наук (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Россия);

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Бурятский государственный университет»,
(670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24 «а», Россия)

Целью исследования явилась морфологическая оценка нейропротективного действия сочетанного применения концентрата полиненасыщенных жирных кислот из жира байкальской нерпы и «Кортексина» при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования служили концентрат полиненасыщенных жирных кислот из жира байкальской нерпы (ПНЖК) и «Кортексин». Исследования проводили на крысах линии Вистар обоего пола. Ишемию головного мозга воспроизводили путем односторонней окклюзии общей сонной артерии. Определяли влияние испытуемых средств на пространственную память у крыс с помощью «водного лабиринта Морриса», проводили общие морфологические исследования головного мозга.

Результаты. Установлено, что курсовое введение ПНЖК вместе с «Кортексином» крысам, подвергнутым ишемии головного мозга, оказывало ноотропное действие: в водном лабиринте Морриса количество выходов на платформу было в 2 раза больше, а среднее время поиска скрытой платформы было в 1,8 раз меньше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). Морфологическими методами было установлено, что выраженность ишемического повреждения головного мозга была заметно меньше по сравнению с показателями контроля и крыс опытных групп, получавших монотерапию (ПНЖК или «Кортексин»).

Вывод. Сочетанное применение «Кортексина» с концентратом ПНЖК из жира байкальской нерпы оказывает выраженный нейропротективный эффект при ишемии головного мозга у крыс и улучшает показатели когнитивных функций благодаря комплексному действию полипептидных соединений и жирных кислот обоих средств.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, нерпа, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, Кортексин, нейропротекция, когнитивные функции, нейроны, морфология.

Gulyaev S.M.¹, Sangadieva T.I.², Lamazhapova G.P.²

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THE MEDICINE FROM THE BAIKAL SEAL FAT AND "CORTEXIN" IN EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA

¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, 6 Sakhyanova str., Ulan-Ude., Russia, 670047;

² Buryat State University, 24 "a" Smolina str., Ulan-Ude, Russia, 670000

The aim of the study was a morphological assessment of the neuroprotective effect of the combined use of polyunsaturated fatty acids concentrate from fat of the Baikal seal and "Cortexin" in cerebral ischemia rats.

Materials and research methods. The objects of the study were the concentrate of polyunsaturated fatty acids from the fat of the Baikal seal (PUFA) and "Cortexin". The studies were carried out on Wistar rats of both sexes. Cerebral ischemia was reproduced by unilateral occlusion of the common carotid artery. The effect of the test agents on spatial memory in rats was determined using the "Morris water maze", and general morphological studies of the brain were performed.

Results. It was found that the course introduction of PUFA together with "Cortexin" to rats subjected to cerebral ischemia had a nootropic effect: in the Morris water maze, the number of exits to the platform was 2 times more, and the average search time for the hidden platform was 1.8 times less compared with control ($p \leq 0.05$). By morphological methods, it was found that the severity of ischemic brain damage was noticeably

less compared to the indicators of control and experimental rats receiving monotherapy (PUFA or "Cortexin").

Conclusion. The combined use of "Cortexin" with a PUFA concentrate from Baikal seal fat has a pronounced neuroprotective effect in cerebral ischemia in rats and improves cognitive functions due to the complex action of polypeptide compounds and fatty acids of both drugs.

Keywords: cerebral ischemia, seal, omega-3 polyunsaturated fatty acids, "Cortexin", neuroprotection, cognitive functions, neurons, morphology.

Когнитивные расстройства при хронической ишемии головного мозга характеризуются прогрессирующим ухудшением памяти и мышления и, несомненно, влияют на качество жизни больных [1, 2]. Эпизоды ишемических состояний головного мозга неизбежно приводят к интенсификации патологических процессов: гиперпродукции активных форм кислорода, глутаматной эксайтотоксичности и воспалительным реакциям [3]. Высокий уровень генерации свободных радикалов является причиной ишемического повреждения клеточных мембран, проводящих путей и активизации нейродеструктивных программ [4]. Сформировавшиеся патобиохимические паттерны со временем приводят к необратимым структурным изменениям в мозге и нарастанию когнитивного дефицита [5, 6].

Применение ноотропных и антиоксидантных препаратов оказывает нейропротективное действие при ишемических состояниях головного мозга, однако их применение нередко сопровождается развитием нежелательных реакций [7]. В связи с этим актуальной задачей является разработка нейропротективных средств, в частности, из природного сырья. В последнее время отмечается интерес к натуральным средствам, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [8, 9]. К богатым источникам ПНЖК относится жир байкальской нерпы (*Phoca (Pusa) Sibirica Gmel*), который содержит в своем составе в том числе и ω -3 жирные кислоты [10]. Так, жир байкальской нерпы издавна применяется в народной медицине для лечения многих заболеваний бронхолегочной и пищеварительной систем, повреждений кожи, что свидетельствует о широком спектре его терапевтических свойств [11]. Предполагается, что применение средства из жира байкальской нерпы в комплексе с ноотропным препаратом на основе полипептидов, полученных из коры головного мозга скота («Кортексином»), будет оказывать плеiotропный лечебный эффект при ишемии головного мозга.

Цель исследования – дать морфологическую оценку нейропротективного действия сочетанного применения концентрата ПНЖК из жира байкальской нерпы и «Кортексина» при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах линии Wistar обоего пола массой 180-220 г согласно правилам, принятым на Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, в соответствии с Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследований согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 2 от 05.09.2022 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под эфирным наркозом. Объектами исследований являлись концентрат ПНЖК из жира байкальской нерпы, полученный методом комплексообразования с мочевиной [10], согласно ТУ 9281-017-02069473-01 на базе Биотехнологического центра ВСГУТУ (г.Улан-Удэ), «Кортексин» (ООО «Герофарм», Россия) и препарат сравнения – «Пирацетам» (ФП АО «Оболенское», Россия).

Ишемию головного мозга у крыс воспроизводили путем окклюзии левой общей сонной артерии под легким эфирным наркозом в операционных условиях [12]. Животные были распределены на шесть групп (в каждой группе $n=10$). Первую группу составили ложнооперированные животные (ЛО). Вторую группу (Контроль) составили крысы с ишемией головного мозга. Третью группу (Пирацетам) составили крысы, получавшие «Пирацетам» в дозе 8 мг/кг. Крысы четвертой группы (Кортексин) получали «Кортексин» в дозе 4 мг/кг 10 дней. Животные пятой группы (ПНЖК) получали внутрижелудочно концентрат ПНЖК в дозе 20 мг/кг в течение 14 дней до операции и 10 дней после. Животные шестой группы

(ПНЖК+Кортексин) получали концентрат ПНЖК в дозе 20 мг/кг в течение 14 дней до операции и в течение 10 дней после операции в сочетании с «Кортексином» в дозе 4 мг/кг. Когнитивные функции, пространственную память у крыс оценивали с помощью «водного лабиринта Морриса» [12].

После окончания эксперимента крыс декапитировали, извлекали головной мозг и помещали в фиксирующий раствор 10% нейтрального формалина (для морфологических исследований брали мозг у 3 крыс из каждой группы). Образцы ткани после стандартной гистологической обработки заливали в парафин, готовили серийные коронарные срезы ($n=10$) головного мозга каждого животного толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические исследования микропрепаратов головного мозга проводили с использованием светового микроскопа Motic DMW-B1-223 ASC ("Motic", Китай).

Статистическая обработка результатов исследования. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Шапиро-Уилка. Анализ статистической значимости различий проводился с помощью t-критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$. Данные представляли как средние величины (M) и стандартные ошибки (m). Статистический анализ между группами проводился с помощью однофакторного анализа вариаций (ANOVA) критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты исследования и их обсуждение. Односторонняя окклюзия сонных артерий у крыс вызывала нарушение пространственной памяти: число выходов на платформу было в 1,5 раза меньше, время, затраченное на поиск платформы, в 1,3 раз было больше в сравнении с показателями ложнооперированных крыс в тесте на пространственную память («водный лабиринт Морриса») ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Сочетанное курсовое введение крысам ПНЖК с «Кортексином» оказывало ноотропное действие при ишемии головного мозга: количество выходов на платформу были в 2 раза больше, а среднее время поиска скрытой платформы было в 1,8 раз меньше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$), при этом показатели были недостоверно выше таковых крыс, получавших монотерапию и препарат сравнения – «Пирацетам», а также ложнооперированных крыс (табл. 1).

При морфологическом исследовании микропрепаратов мозга ложнооперированных крыс патологий не обнаруживали: микрососуды, цитоархитектоника коры больших полушарий и гиппокампа были без существенных изменений, нейроны имели нормальную структуру (рис. 1 а).

У контрольных крыс в коре больших полушарий (ипсилатеральная сторона) отмечали выраженные патологические изменения сосудов и нейронов (рис. 1 б). Микрососуды были суженными, вокруг которых отмечали оптически «пустые» участки, свидетельствующие о развитии периваскулярного отека. Контуры капилляров были неровными, что указывало на дистонию и/или спазм сосудов, в их просвете обнаруживали отечные эндотелиоциты. У значительной доли нейронов (преимущественно III – V слои коры больших полушарий теменных областей) регистрировали признаки тяжелых ишемических повреждений нейронов – гиперхромия со сморщиванием, цитолиз, перичеселлюлярный отек. Также регистрировали нейроны с умеренным повреждением – набуханием, эозинофильным окрашиванием цитоплазмы, ядра нередко были эксцентрично расположены. В цитоплазме обнаруживали крупные вакуольные образования, выраженные явления цитолитических процессов, что свидетельствовало о развитии глубоких катаболических процессов и деструкции. В гиппокампе на ипсилатеральной стороне отмечали васкулярные изменения, дезинтеграцию пирамидных слоев и заметное снижение клеточной плотности, наиболее выраженные в зоне CA_1 (рис. 1 б). В большинстве случаев нейроны были с признаками необратимого повреждения: изменения формы нейронов и ядер, в цитоплазме отмечали вакуоли, свидетельствующие о развитии дистрофических процессов. Также в полях зрения наблюдали присутствие гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней. На контрлатеральной стороне мозга тяжелых изменений нейронов в коре больших полушарий и гиппокампа встречали реже: изменения заключались в набухании, частичном хроматолизе. Проведенные исследования показали, что односторонняя окклюзия общей сонной артерии приводит к

дисфункции сосудов, повреждению и гибели нейронов, расположенных преимущественно в теменной области коры больших полушарий (III – V слои) и области СА₁ гиппокампа на ипсилатеральной стороне.

Морфологическая картина коры больших полушарий крыс, получавших испытуемые средства, в целом, отличалась меньшей выраженностью ишемических изменений: случаев вазоспазма и/или дистонии микрососудов отмечали реже, а необратимых дистрофических изменений нейронов регистрировали значительно меньше в сравнении с контролем. Дистрофические изменения заключались в основном в набухании тел нейронов (острое набухание) и гипохромии (рис. 1 с – f), при этом доли гиперхромных нейронов в коре на ипсилатеральной стороне были значительно меньше, в сравнении с контролем. Изменения на контрлатеральной стороне головного мозга были меньше, чем на ипсилатеральной. Существенных различий в структуре коры больших полушарий у крыс опытных групп при сравнительной их оценке не находили. При исследовании гиппокампа на стороне повреждения наблюдали следующую картину: доли гиперхромных и дистрофических нейронов были меньше, чем в контроле, при этом доля нормальных нейронов была значительно выше, чем в контроле. При гистологическом исследовании гиппокампа крыс, получавших одновременно ПНЖК и «Кортексин» патологических нейронов встречали в полях зрения значительно реже, чем в гиппокампе животных, получавших монотерапию: доля гиперхромных и дистрофических нейронов была меньше (рис. 1 f, гиппокамп).

Таблица 1

Влияние ПНЖК+Кортексин на пространственную память у крыс в тесте
«Водный лабиринт Морриса»

Показатели	Группы животных					
	ЛО (n=10)	Контроль (n=10)	Пирацетам (n=10)	Кортексин (n=10)	ПНЖК (n=10)	ПНЖК + Кортексин (n=10)
Число выходов на платформу	8,6±1,0	5,6±0,6 [#]	8,5±1,2*	8,6±1,1*	9,3±0,9*	11,8±1,4*
Поиск платформы (в сек)	5,6±0,8	7,5±1,3 [#]	5,3±0,4*	5,1±0,7*	4,8±0,7*	4,0±0,3*

Примечания: [#] – различия значимы по сравнению с ЛО, * – различия значимы по сравнению с контролем, p<0,05.

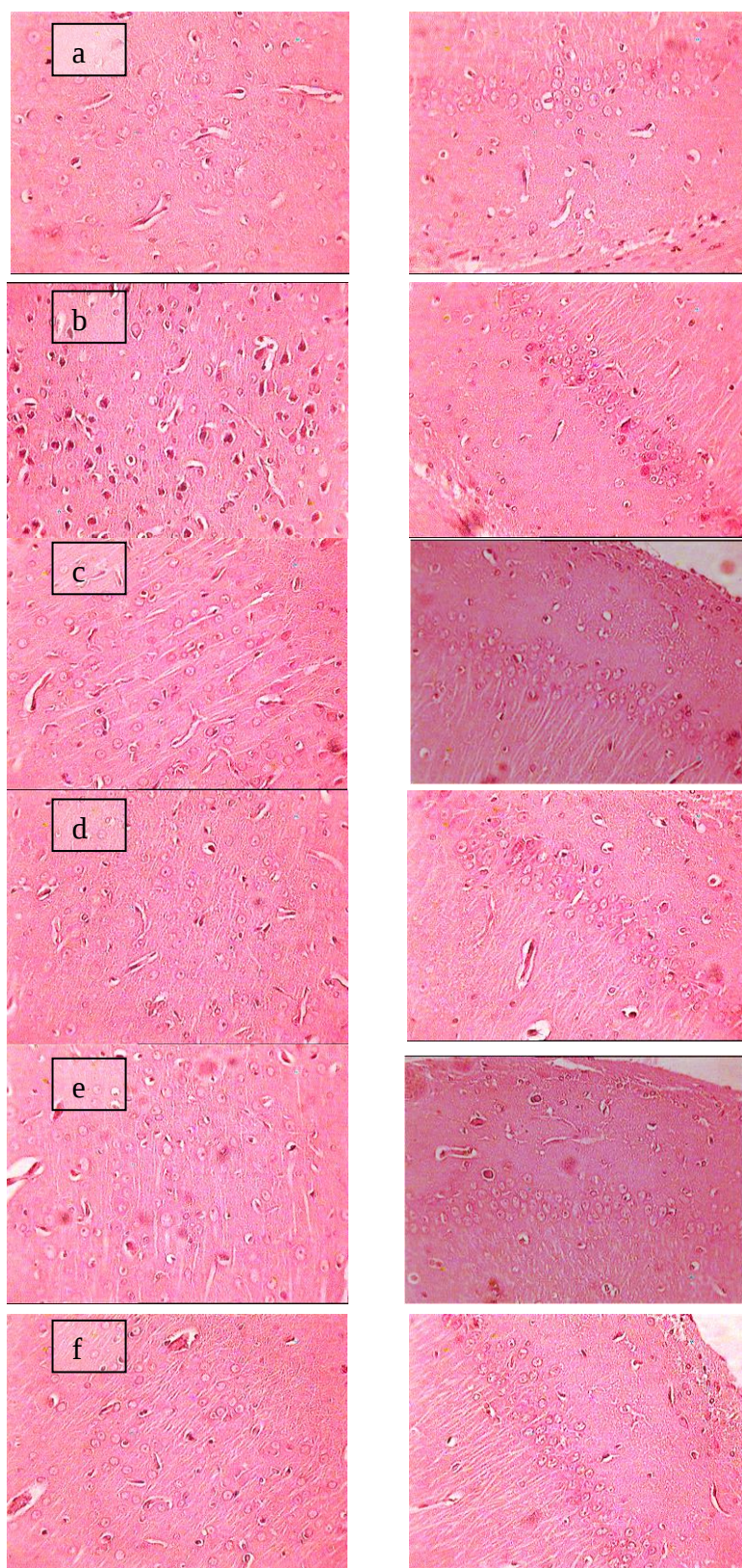


Рис. 1. Микропрепараты головного мозга крыс, унилатеральная окклюзия левой общей сонной артерии, 21 сутки; а – ЛО, b – контроль, с – пирацетам, d – кортексин, e – ПНЖК, f - ПНЖК+кортексин;

Слева микрофотографии (ипсилатеральная сторона) коры теменных областей больших полушарий, справа – дорсальный гиппокамп (CA 1); окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

В результате проведенных исследований установлено, что введение крысам с ишемией головного мозга концентрата ПНЖК из жира нерпы в сочетании с «Кортексином» улучшало у них показатели когнитивных функций. При морфологическом изучении микропрепаратов мозга было выявлено, что доля регрессивных форм нейронов в исследуемых структурах мозга была значительно меньше по сравнению с контролем и таковыми показателями крыс референтных групп. Считается, что ноотропный эффект «Кортексина» обусловлен нейротрофическим действием полипептидных соединений [13]. Этот препарат способен стимулировать нейропластичность, препятствовать развитию апоптоза, ингибировать процессы перекисного окисления липидов, а также оказывает нормализующее действие на возбуждающие и тормозные системы в ЦНС [14]. Средства, содержащие омега 3-жирные кислоты, применяют в составе комплексной терапии кардиоваскулярных заболеваний [8]. Показано, что омега 3-жирные кислоты обладают гиполипидемическим, антитромботическим свойствами, стимулируют процессы регенерации при ишемических повреждениях [9, 15]. В этой связи можно сделать заключение, что нейропротективный эффект концентрата ПНЖК из жира байкальской нерпы в сочетании с «Кортексином» при ишемии головного мозга обусловлен гармоничным сочетанием действий жирных кислот и полипептидных соединений, оказывающих нейротрофическое и противоишемическое влияние на структуры и функции нейронов. Проведенные исследования аргументируют целесообразность применения концентрата из жира нерпы в составе комплексной терапии больных с начальными формами недостаточности мозгового кровообращения, что, очевидно, будет препятствовать развитию когнитивных нарушений и прогрессированию заболевания. Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение механизмов нейропротективного действия концентрата из жира байкальской нерпы в сочетании с «Кортексином» и проведение прицельного морфометрического анализа нейронных структур головного мозга при ишемии.

Таким образом, односторонняя окклюзия сонных артерий у крыс вызывает нарушение пространственной памяти, вызванное ишемическим повреждением нейронов коры больших полушарий и гиппокампа. Комплексное применение «Кортексина» с концентратом ПНЖК из жира байкальской нерпы оказывает нейропротективное действие при ишемии головного мозга у белых крыс и улучшает показатели когнитивных функций благодаря сочетанному действию полипептидных и жирнокислотных компонентов обоих средств.

Работа выполнена в рамках темы госзадания: № 0271-2021-0005 (FWSM-2021-0005).

Вклад авторов:

Гуляев С.М.- 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сангадиева Т.И. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ламажапова Г.П. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Аверина Е.С. Исследование жирнокислотного состава жира байкальской нерпы Phoca (Pusa) Sibirica Gmel. и разработка новых путей его применения. Вестник Бурятского Университета. Химия. Физика. 2009. 3. 61-66.
2. Емелин А. Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. 4. 11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>

3. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. 107. 1. 30–36.
4. Singh R.P, Sharad S.S, Kapur S. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *JIACM*. 2004. 5(3). 218-225.
5. Смолко Д.Г. Динамика когнитивных функций и биомаркеров ишемии мозга при лечении кортексином пациентов с хронической сосудисто-мозговой патологией. Международный неврологический журнал. 2017. 1. 128–133. DOI: 10.22141/2224-0713.1.87.2017.96548
6. Вахнина Н. В. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. 1. 74–79. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1988.
8. Перова, Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. 4 (4). 112-118.
9. Чекман И.С. Горчакова Н.А., Руденко А.В. Клинико-фармакологические свойства полиненасыщенных жирных кислот (обзор литературы и собственных исследований). Журнал національної Академії медичних наук України. 2013. 19 (3). 286-296.
10. Жамсаранова С.Д., Ламажапова Г.П., Сынгеева Э.В. Разработка метода получения концентрата полиненасыщенных жирных кислот. *BBRA – Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2014. 11. Р. 59-64.
11. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their food sources for man. *Journal of the Siberian Federal University. Biology*. 2012. 4 (5). 352-386. <https://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/ под общей редакцией Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 2012. 832 с.
13. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. Журнал неврологии и психиатрии. 2015. 8, 99-104. doi: 10.17116/jnevro20151158199-104].
14. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of the Actions of Brain Peptide-Containing Drugs: Cortexin. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019. 49 (8). DOI 10.1007/s11055-019-00839-
15. Bu J., Dou Y., Tian X., Wang Z., Chen G.. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Article ID 6906712, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6906712>

References

1. Averina E.S. Study of the fatty acid composition of the fat of the Baikal seal *Phoca (Pusa) Sibirica* Gmel. and the development of new ways of its application. *Bulletin of the Buryat University. Chemistry. Physics*. 2009. 3. 61-66. in Russian.
2. Emelin, A. Yu. Cognitive disorders in cerebrovascular disease. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014. № 4. 11-18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>. in Russian.
3. Skvortsova V.I., Narcissov Ya.R., Bodykh M.K., et al. Oxidative stress and oxygen status in ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2007. 107 (1). 30-36. in Russian.
4. Singh RP, Sharad SS, Kapur S. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *LASM* 2004. 5(3). 218-225.
5. Smolko D.G. Dynamics of cognitive functions and biomarkers of brain ischemia in the treatment of patients with chronic cerebrovascular pathology with cortexin. *International Neurological Journal*. 2017. 1. 128-132. DOI: 10.22141/2224-0713.1.87.2017.96548. in Russian.
6. Vakhnina N. V. Vascular cognitive disorders . *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014. 1. 74–79. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>. in Russian.

7. Mashkovsky M.D. Medicines. M.: Medicine, 1988.
8. Perova N.V. Omega–3 polyunsaturated fatty acids in cardiology. Cardiovascular therapy and prevention. 2005. 4 (4). 112-118. in Russian.
9. Chekman I.S. Clinical and pharmacological properties of polyunsaturated fatty acids (review of literature and own research). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2013. 19 (3). 286-296. in Russian.
10. Zhamsaranova S.D. Lamazhapova G.P., Syngeeva E.V. Development of a method for obtaining a concentrate of polyunsaturated fatty acids. BBRA – Biosciences Biotechnology Research Asia. 2014. 11. 59-64. in Russian.
11. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their food sources for man // Journal of the Siberian Federal University. Biology. 2012. 4 (5). 352-386. <https://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>
12. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / under the general editorship of R.U. Khabriev. – 2nd ed., reprint. and additional. Moscow : JSC "Publishing House "Medicine", 2012. 832. in Russian.
13. Gomazkov O. A. Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity // Journal of Neurology and Psychiatry. 2015. 8. 99-104. DOI 10.17116/jnevro20151158199-104]. in Russian.
14. Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of action of peptide-containing brain preparations: Cortexin. Neurology and behavioral physiology. 2019. 49 (8), DOI 10.1007/s11055-019-00839.
15. Bu J., Dou Y., Tian X., Wang Z., Chen G.. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016. Article ID 6906712, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6906712>].

doi : 10.52485/19986173_2022_4_42

УДК: 575.174.015.3: 616-092.11

Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А.

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА IL-4 (C589T) И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ И СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГРИППЕ А(H3N2)

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

Цель исследования: изучение частоты полиморфных аллелей и генотипов промотора гена IL-4 (C589T) rs2243250, а также их влияния на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(H3N2).

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(H3N2) (89 человек). Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). С помощью световой микроскопии определяли показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и др. (1999). Измерение уровня цитокина проводили методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Результаты. Установлено, что шанс развития гриппа А(H3N2) возрастает у лиц-носителей аллели T (OR=2,37 [CI95%: 1,50-3,74]) ($p=0,0002$), гетерозиготного варианта C/T (OR=1,88 [CI95%: 1,03-3,42]) и гомозиготного генотипа T/T (OR=3,04 [CI95%: 1,12-8,23]) промотора гена IL-4 (C589T) ($p=0,001$). Среди больных гриппом А(H3N2) у обладателей гомозигот C/C определялась минимальная концентрация IL-4, а максимальная – у носителей вариантов T/T. Наивысшая способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию при гриппе А(H3N2) выявляется у лиц-носителей генотипа C/C промотора гена IL-4 (C589T).

Выводы. Содержание IL-4 и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(H3N2) зависят от носительства генотипов промоторного региона C589T гена IL-4.

Ключевые слова: грипп, полиморфизм генов интерлейкина 4 (C589T), IL-4, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A.

INTERLEUKIN-4 GENE PROMOTER POLYMORPHISM (C589T) AND ITS INFLUENCE ON LYMPHOCYTE PLATELET ADHESION AND INTERLEUKIN 4 CONCENTRATION IN BLOOD OF PATIENTS WITH INFLUENZA A(H3N2)

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

Aim was to study of the lymphocyte-platelet adhesion function and interleukin 4 concentration in blood of patients with influenza A(H3N2) depending on polymorphic variants of the IL-4 gene promoter (C589T).

Methods. The study was performed in 89 patients with influenza A(H3N2) and 96 healthy residents.

Results. It was found that the chance of developing influenza A(H3N2) increases in persons carrying the allele T (OR=2,37 [CI95%: 1,50-3,74]) ($p=0,0002$), heterozygous C/T variant (OR=1,88 [CI95%: 1,03-3,42]) and homozygous T/T genotype (OR=3,04 [CI95%: 1,12-8,23]) of the IL-4 gene promoter (C589T) ($p=0,001$). Among influenza A(H3N2) patients, the C/C homozygous carriers had the lowest concentration of IL-4, while the highest concentration was found in the carriers of the T/T variants. Carriers of the C/C genotype of the IL-4 gene promoter (C589T) have the highest ability for lymphocytic-platelet adhesion in influenza A (H3N2).

Conclusion. Indicators of the function of lymphocyte-platelet adhesion and interleukin 4 concentration in blood of patients with influenza A(H3N2) depend on the carriage of genotypes of the IL-4 gene promoter polymorphism (C589T).

Key words: influenza, gene polymorphism of interleukin 4 (C589T), IL-4, lymphocyte-platelet adhesion.

Инфекция, вызванная вирусом гриппа А(H3N2), стала на сегодняшний день основной причиной сезонных заболеваний гриппом и смерти за последние 50 лет, при этом число

госпитализаций от вируса А(Н3N2) более чем в два раза превышает число госпитализаций от гриппа А(Н1N1) за последние шесть эпидемических сезонов [1-4].

По мнению ученых, фактором, способствующим более широкому распространению гриппа А(Н3N2), являются его более частые, по сравнению с гриппом А(Н1N1), антигенные мутации [5].

Ключевым этапом при инфекциях, вызванных оболочечными вирусами, в том числе и при гриппе, является слияние оболочки вируса с мембраной клетки, что позволяет патогену внедрять свой генетический материал в клетки хозяина и размножаться [6].

Развивающееся воспаление сопровождается активацией клеток-эффекторов естественного иммунитета, в т.ч. противовоспалительных цитокинов, которые ограничивают распространение очага воспаления и отвечают за поддержание гомеостаза при воспалительной реакции [7].

Интерлейкин-4 (IL-4) – это противовоспалительный цитокин, который стимулирует пролиферацию активированных Т- и В-клеток, регулирует дифференцировку В-клеток, способствует развитию Т-хелперов 2-го типа (Th2) и ингибирует дифференцировку Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) [8, 9], образующих агрегаты с тромбоцитами (лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, или ЛТА) [7, 9]. Лимфоцитарно-тромбоцитарное розеткообразование, являясь интегральным показателем, отображает изменения в системах гемостаза и иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение патологического процесса [7, 9].

Известно, что противовоспалительные интерлейкины, в том числе интерлейкин-4, существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию [10].

Наличие нуклеотидной замены (SNP) в промоторной области *C589T rs2243250* влечет за собой изменение структуры гена *IL-4* и, как следствие, активности кодируемого белка IL-4, что, в свою очередь, оказывает влияние на способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному взаимодействию, и может сказаться на продолжительности и интенсивности воспалительного ответа [7].

Целью исследования явилось изучение частоты полиморфных аллелей и генотипов промотора гена *IL-4 (C589T) rs2243250*, а также их влияния на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2).

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3N2) (89 человек) эпидемических сезонов 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг. Медиана возраста составляла 52,5 [36,5; 71,0] лет. Когорты мужчин и женщин сопоставимы по возрасту (56,0 [33,5; 74,0] и 53,0 [39,0; 70,0] лет, соответственно, $p > 0,05$). Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов составило 38:51 (1:1,3). Диагноз гриппа А(Н3N2) устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и в 100% случаев был подтвержден путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критерии включения: давность заболевания не более 5 суток, наличие одного или нескольких симптомов интоксикации (слабости, озноба, головной боли, ломоты в теле, тошноты, рвоты), наличие одного или нескольких симптомов катарального воспаления дыхательных путей (кашля, боли в горле, насморка), повышение t° тела, лабораторное подтверждение гриппа. Критерии не включения: отказ пациента от участия в исследовании, отсутствие признаков гриппоподобного заболевания, детский возраст, отсутствие лабораторного подтверждения гриппа, наличие любых иных инфекционных заболеваний, обострение хронических воспалительных процессов, аутоиммунной патологии, тяжелой сопутствующей патологии, аллергических реакций, сахарного диабета и других эндокринных заболеваний, наследственные и психические болезни, у женщин – беременность и ранний послеродовый период.

Контрольная группа сформирована в те же эпидемические сезоны и включала 96 практически здоровых доноров с аналогичными исследуемой группе характеристиками по

полу и возрасту, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено патологических отклонений от принятых в регионе нормативов. Медиана возраста – 49,0 [34,5; 74,0] лет, когорты мужчин и женщин сопоставимы по возрасту (51,0 [31,0; 72,5] и 54,0 [34,0; 75,0] лет, соответственно, $p>0,05$), соотношение мужчин и женщин в контрольной группе составило 42:54 (1:1,3). Помимо перечисленных критериев не включения в исследование добровольцы контрольной группы не должны были иметь клинических проявлений гриппа или ОРВИ, либо в анамнезе отрицать признаки перенесенного гриппа или ОРВИ в данном эпидемическом сезоне.

Для переноса данных с исследуемой выборочной совокупности на генеральную, которой являются представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края (930017 человек по данным Федеральной службы государственной статистики), при уровне надежности 80% и доверительной погрешности 5% минимальный размер необходимой выборки составляет 164 человека (в исследование включено 185 человек). В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Определение SNP-генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *IL-4* (C589T) проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле. Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), относящегося к функциональным тестам оценки иммунокомпетентных клеток, проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским и др. (1999). Измерение уровня цитокина проводили методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 с определением статистической значимости различий при $p<0,05$. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение. В результате проведенного генетического анализа среди больных гриппом и здоровых резидентов обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма *IL-4* (C589T) соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$) (табл. 1).

Соответственно этому распределение генотипов среди пациентов с гриппом А(Н3N2) также значительно отличалось от здоровых лиц. Установлено, что у больных преобладали гетерозиготные варианты *C/T* – в 46,1% случаев ($\chi^2=13,15$; $p<0,05$), тогда как распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *C/C* – 62,5%, *C/T* – 31,3%, *T/T* – 6,2% ($\chi^2=13,15$; $p<0,05$) (табл. 1).

В группе больных преобладала аллель *C* с частотой 0,601, а аллель *T* выявлялась с частотой 0,399, что в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=14,13$; $p<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость SNP *IL-4* (*C589T*) у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, Р	χ^2 ; р	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; р
Больные гриппом А(Н3N2) (n=89)	C	0,601	14,13 p=0,0002	C/C	37,1	13,15 p=0,001
	T	0,399		C/T	46,1	
				T/T	16,8	
Контрольная группа (n=96)	C	0,781		C/C	62,5	
	T	0,219		C/T	31,3	
				T/T	6,2	

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития гриппа А(Н3N2) возрастает у лиц-носителей аллели *T* (OR=2,37 [CI95%: 1,50-3,74]) (p=0,0002), гетерозиготного варианта *C/T* (OR=1,88 [CI95%: 1,03-3,42]) и гомозиготного генотипа *T/T* (OR=3,04 [CI95%: 1,12-8,23]) промотора гена *IL-4* (*C589T*) (p=0,001) (табл. 1). Вероятность развития заболевания снижена у обладателей аллели *C* (OR=0,42 [0,27-0,67]) и гомозиготного варианта *C/C* (OR=0,35 [0,19-0,64]) (табл. 1).

Учитывая, что исследуемый SNP расположен в промоторном регионе, мы проследили функцию ЛТА и концентрацию *IL-4* у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов участка *C589T* гена *IL-4* (табл. 2, 3).

В контрольной группе у здоровых людей-носителей различных SNP гена *IL-4* (*C589T*) концентрация одноименного цитокина не отличается. При этом среди больных гриппом А(Н3N2) в условиях стимуляции иммунокомпетентных клеток у обладателей гомозигот *C/C* определялась минимальная концентрация *IL-4* – 7,9 пкг/мл [7,3; 8,5] (p₁<0,001) (табл. 2), и максимальная способность лимфоцитов контактировать с тромбоцитами – 0,82 × 10⁹/л [0,69; 1,15], тогда как у здоровых – 0,29 × 10⁹/л [0,22; 0,39] (p₁<0,001) (табл. 3).

Таблица 2

Содержание *IL-4* в крови больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-4* (*C589T*), пкг/мл
(Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Генотип	Здоровые лица	Больные гриппом	р
C/C	0,3 [0,1; 0,6]	7,9 [7,3; 8,5]	p ₁ <0,001
C/T	0,5 [0,2; 0,9]	8,9 [8,4; 9,3]	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
T/T	0,8 [0,5; 1,1]	9,5 [8,8; 10,1]	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий с контролем; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *C/C*; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *C/T*.

Проследив изменение контактных взаимодействий лимфоцитов и тромбоцитов в динамике на 5-6 сутки от момента госпитализации и проводимого лечения, мы отметили нормализацию показателей ЛТА вне зависимости от носительства генотипов гена *IL-4* (*C159T*) (относительного – до 17,1% [14,0; 19,3], абсолютного – до 0,36 × 10⁹/л [0,27; 0,41]), что достоверно не отличается от значений здоровых (относительный – до 14,9% [14,1; 16,3], абсолютный – до 0,26 × 10⁹/л [0,18; 0,32]) (p>0,05).

Таким образом, наивысшая способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию при гриппе А(Н3N2) выявляется у лиц-носителей генотипа *C/C* промотора гена *IL-4* (*C589T*).

Как могут объяснить сведения о полиморфизме промоторного региона гена *IL-4* (*C589T*) и его влиянии на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию и содержание интерлейкина 4 на индивидуальную иммунологическую реакцию организма при гриппе A(H3N2)?

Таблица 3.

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных гриппом A(H3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-4* (*C589T*) (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Наблюдаемые группы	Абсолютное содержание лимфоцитов, *10 ⁹ /л	Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия		
		Показатель ЛТА		Степень ЛТА
		Относит.,%	Абсол., *10 ⁹ /л	
Генотип C/C				
Контрольная группа (n=60)	1,89 [1,72; 2,38]	14,8 [14,1; 15,4]	0,29 [0,22;0 ,39]	3,5 [2,4;3,9]
Больные гриппом (n=33)	2,9 [2,71; 3,67] p ₁ <0,001	27,4 [23,8; 31,7] p ₁ <0,001	0,82 [0,69;1,15] p ₁ <0,001	4,3 [3,3; 4,8] p ₁ <0,05
Генотип C/T				
Контрольная группа (n=30)	1,74 [1,69; 2,09]	14,2 [12,5; 14,9]	0,26 [0,18; 0,29]	3,3 [2,3; 3,7]
Больные гриппом (n=41)	3,5 [2,94; 3,82] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	22,5 [18,3; 25,3] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,72 [0,61; 0,89] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,7 [3,2; 4,2] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Генотип T/T				
Контрольная группа (n=6)	1,61 [1,59; 1,98]	14,1 [11,9; 14,7]	0,22 [0,16; 0,27]	3,1 [2,1; 3,4]
Больные гриппом (n=15)	3,3 [2,83; 3,59] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	18,6 [16,2; 25,4] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,64 [0,47; 0,73] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,4 [2,7; 3,9] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий с контролем; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготными вариантами C/C; p₃ – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготными вариантами C/T.

Так, коллективом авторов описано, что полиморфизм *rs2070874 IL-4* может быть связан с тяжестью течения заболеваний, вызванных респираторными вирусами [11]. Peng Y. et al. в своей работе продемонстрировали, что *IL-4* снижает восприимчивость к инфицированию *Streptococcus pneumoniae* в периоде реконвалесценции у больных гриппом [12]. В другом исследовании выявлено, что полиморфные варианты гена *IL-4 rs2243250* в египетской популяции ассоциированы с острой инфекцией нижних дыхательных [13].

При этом аллельные варианты генов могут определять не только генетическую предрасположенность/устойчивость к заболеванию, но и детерминированность дисбаланса продукции цитокинов [7].

Так, в момент столкновения макрофага с вирусом инициируется секреция провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, активируют Т-хелперы 1-го клона, лимфоциты, несущие маркеры CD4⁺, среди которых находятся Т-хелперы 2-го клона. Эти события усиливают способность Т-лимфоцитов вступать в контакт с тромбоцитами на поверхности поврежденного эндотелия. Интерлейкин-4, напротив, ингибирует деятельность Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), являющихся продуцентами провоспалительных цитокинов, следовательно, увеличение в крови *IL-4* будет сопровождаться уменьшением ЛТА, что, в свою очередь, приведет к прекращению миграции клеток, осуществляющих иммунный ответ [7, 9, 10, 14].

Ранее в наших работах полученные результаты такого изменения параметров лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия были объяснены уровнем цитокинов у обладателей различных SNP. У пациентов-носителей полиморфных вариантов, усиливающих продукцию IL-2, показатели ЛТА максимальные, и, напротив, когда распознающие антиген клетки выделяют больше противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 – способность лимфоцитов к розеткообразованию с кровяными пластинками снижается [7, 15]. В настоящем исследовании мы продемонстрировали подтверждение этой гипотезы: способность лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования оказалась максимальной у носителей варианта генотипа C/C гена IL-4 (C589T) на фоне минимальной концентрации IL-4 при этих полиморфных вариантах.

Таким образом, теоретически можно предположить, что изменение структуры гена IL-4 скажется на продукции одноименной молекулы, изменяя направление иммунного ответа: так, гиперпродукция IL-4 усилит вероятность возникновения дисрегуляции цитокиноопосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов со сдвигом баланса в сторону Th2-ответа организма, инициируя при этом запуск гуморального звена иммунитета; при этом гипопродукция IL-4 приведет к сдвигу баланса в сторону увеличения активности Th1-лимфоцитов с гиперпродукцией ими IFN-γ и усилением активности моноцитов/макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6 и др.) [6, 10, 13, 14, 16].

Выводы.

1. Содержание IL-4 и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе A(H3N2) зависят от носительства генотипов промоторного региона C589T гена IL-4.
2. Носительство аллели T, гетерозиготного варианта C/T и гомозиготного генотипа T/T гена IL-4 (C589T) увеличивают вероятность развития гриппа A(H3N2).

Вклад авторов

Емельянов А.С. – 30% (сбор коллекции образцов, работа с документацией, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование).

Чупрова Г.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор коллекции образцов, работа с документацией, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных).

Емельянова А.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Jester B.J., Uyeki T.M., Jernigan D.B. Fifty Years of Influenza A(H3N2) Following the Pandemic of 1968. American Journal of Public Health. 2020. 110(5). 669-676. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305557.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. Терапевтический архив. 2018. 90(1). 22-26.
3. Морозова О.М., Трошина Т.И., Морозова Е.Н., Морозов А.Н. Пандемия испанки 1918 года в России. Вопросы сто лет спустя. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. 98(1). 113-124. DOI: 10.36233/0372-9311-98.
4. Jung H.S., Kang B.J., Ra S.W., Seo K.W., Jegal Y., Jun J.B., Jung J., Jeong J., Jeon H.J., Ahn J.S., Lee T., Ahn J.J. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with

- Respiratory Viral Infection. Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2017. 80(4). 358-367. DOI: 10.4046/trd.2017.0044.
5. Byrd-Leotis L., Gao C., Jia N., Mehta A.Y., Trost J., Cummings S.F., Heimbarg-Molinario J., Cummings R.D., Steinhauer D.A. Antigenic Pressure on H3N2 Influenza Virus Drift Strains Imposes Constraints on Binding to Sialylated Receptors but Not Phosphorylated Glycans. *J Virol*. 2019. 93(22). e01178-19. DOI: 10.1128/JVI.01178-19.
 6. Lousa D., Soares C.M. Molecular mechanisms of the influenza fusion peptide: insights from experimental and simulation studie. *FEBS Open Bio*. 2021. 11(12). 3253-3261. DOI: 10.1002/2211-5463.13323.
 7. Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. Полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (Т330G) и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2). *Журнал инфектологии*. 2022. 14(1). 125-130. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-125-130.
 8. Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021. 67(2). 4-9. DOI: 10.14341/probl12744.
 9. Емельянова А.Н., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Епифанцева Н.В., Климович К.И., Радюкин Н.О., Радюкина Е.О., Юрчук С.В., Витковский Ю.А. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(Н1N1) в эпидемические сезоны 2017-2018 и 2018-2019 гг. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020. 83(3). 23-27. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27.
 10. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология*. 2006. 8(5-6). 745-753.
 11. Amat F., Louha M., Benet M., Guiddir T., Bourgoïn-Heck M., Saint-Pierre P., Paluel-Marmont C., Fontaine C., Lambert N., Couderc R., Gonzalez J.R., Just J. The IL-4 rs2070874 polymorphism may be associated with the severity of recurrent viral-induced wheeze. *Pediatr. Pulmonol*. 2017. 52(11). 1435-1442. DOI: 10.1002/ppul.23834.
 12. Peng Y., Wang X., Wang H., Xu W., Wu K., Go X., Yin Y., Zhang X. Interleukin-4 protects mice against lethal influenza and Streptococcus pneumoniae co-infected pneumonia. *Clin. Exp. Immunol*. 2021. 205(3). 379-390. DOI: 10.1111/cei.13628.
 13. Emam A.A., Shehab M.M., Allah M.N., Elkoumi M.A., Abdelaal N.M., Mosabab A.A., Zakaria M.T., Sherif A.M., Soliman M.M., El-Kaffas R.H., Abouzeid H., Abdou M.A., Abdalmonem N., Abdelbaset H.R., Mohamed S.A., Soliman A.A., Elashkar S.S., Hegab M.S., Khalil A.M., Abdel-Aziz A., Anany H.G., Salah H.E., Abdou A.M., Elshehawy N.A., Elbasyouni H.A., Hafez S.F., Abo-Alella D.A., Fawzi M.M., Morsi S.S. Interleukin-4 -590C/T gene polymorphism in Egyptian children with acute lower respiratory infection: A multicenter study. *Pediatric Pulmonology*. 2019. 54. 297-302. DOI: 10.1002/ppul.24235302.
 14. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет*. 2016. 6(2). 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
 15. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09: под редакцией А.В. Говорина, Новосибирск: 2015. 303 с. ISBN 978-5-02-019208-9.
 16. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020. 2(75). 70-79.

References:

1. Jester B.J., Uyeki T.M., Jernigan D.B. Fifty Years of Influenza A(H3N2) Following the Pandemic of 1968. *American Journal of Public Health*. 2020. 110(5). 669-676. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305557.
2. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. The morbidity and mortality of the population of Russia from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccine prevention. *Therapeutic archive*. 2018. 90(1). 22-26. in Russian. DOI: 10.26442/terarkh201890122-26.3.

3. Morozova O.M., Troshina T.I., Morozova E.N., Morozov A.N. The Spanish flu pandemic in 1918 in Russia. Questions a hundred years later. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021. 98(1). 113-124. in Russian. DOI: 10.36233/0372-9311-98.
4. Jung H.S., Kang B.J., Ra S.W., Seo K.W., Jegal Y., Jun J.B., Jung J., Jeong J., Jeon H.J., Ahn J.S., Lee T., Ahn J.J. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2017. 80(4). 358-367. DOI: 10.4046/trd.2017.0044.
5. Byrd-Leotis L., Gao C., Jia N., Mehta A.Y., Trost J., Cummings S.F., Heimbarg-Molinario J., Cummings R.D., Steinhauer D.A. Antigenic Pressure on H3N2 Influenza Virus Drift Strains Imposes Constraints on Binding to Sialylated Receptors but Not Phosphorylated Glycans. *J Virol*. 2019. 93(22). e01178-19. DOI: 10.1128/JVI.01178-19.
6. Lousa D., Soares C.M. Molecular mechanisms of the influenza fusion peptide: insights from experimental and simulation studie. *FEBS Open Bio*. 2021. 11(12). 3253-3261. DOI: 10.1002/2211-5463.13323.
7. Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Vitkovskii Yu.A. Interleukin-2 gene promoter polymorphism (T330G) and lymphocyte platelet adhesion in influenza A (H3N2). *Journal Infectology*. 2022. 14(1). 125-130. in Russian. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-125-130.
8. Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021. 67(2). 4-9. DOI: 10.14341/probl12744.
9. Emel'yanova A.N., Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Epifantseva N.V., Klimovich K.I., Radyukin N.O., Radyukin E.O., Yurchuk S.V., Vitkovskii Yu. A. Expert anti-therapy flua (H1N1) in the season 2017-2018 and 2018-2019 gg. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020. 83(3). 23-27. in Russian. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27.
10. Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Medical Immunology (Russia)*. 2006. 8(5-6). 745-753. in Russian. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
11. Amat F., Louha M., Benet M., Guiddir T., Bourgoïn-Heck M., Saint-Pierre P., Paluel-Marmont C., Fontaine C., Lambert N., Couderc R., Gonzalez J.R., Just J. The IL-4 rs2070874 polymorphism may be associated with the severity of recurrent viral-induced wheeze. *Pediatr. Pulmonol*. 2017. 52(11). 1435-1442. DOI: 10.1002/ppul.23834.
12. Peng Y., Wang X., Wang H., Xu W., Wu K., Go X., Yin Y., Zhang X. Interleukin-4 protects mice against lethal influenza and Streptococcus pneumoniae co-infected pneumonia. *Clin. Exp. Immunol*. 2021. 205(3). 379-390. DOI: 10.1111/cei.13628.
13. Emam A.A., Shehab M.M., Allah M.N., Elkoumi M.A., Abdelaal N.M., Mosabah A.A., Zakaria M.T., Sherif A.M., Soliman M.M., El-Kaffas R.H., Abouzeid H., Abdou M.A., Abdalmonem N., Abdelbaset H.R., Mohamed S.A., Soliman A.A., Elashkar S.S., Hegab M.S., Khalil A.M., Abdel-Aziz A., Anany H.G., Salah H.E., Abdou A.M., Elshehawy N.A., Elbasyouni H.A., Hafez S.F., Abo-Alella D.A., Fawzi M.M., Morsi S.S. Interleukin-4 -590C/T gene polymorphism in Egyptian children with acute lower respiratory infection: A multicenterstudy. *Pediatric Pulmonology*. 2019. 54. 297-302. DOI: 10.1002/ppul.24235302.
14. Puzyryova L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 103-108. in Russian. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
15. Govorin AV. clinical and pathogenetic characteristics of influenza H1N1/09. Novosibirsk: Nauka, 2015. 303 p. in Russian. ISBN 978-5-02-019208-9.
16. Boytsova E.A., Azimurodova G.O., Kosenkova T.V. Interleukin 4: biological functions and clinical importance in allergies development (review). *Preventive and clinical medicine*. 2020; 2(75): 70-79. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_50

УДК 616.24-002-054

Ма-Ван-дэ В.Д., Сизых Н.В., Зайцев Д.Н., Муха Н.В.

ГЕНДЕРНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

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

Цель исследования. Изучить гендерные и национальные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 196 пациентов русской и бурятской национальностей, находившихся на лечении в моностационаре ГУЗ ГКБ №1, г. Чита, с клинической картиной новой коронавирусной инфекции COVID-19, типичными изменениями при МСКТ ОГК, положительным мазком на SARS-CoV-2 методом ПЦР, либо при отрицательном мазке в сочетании с данными клинической картины и результатами МСКТ ОГК. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, лабораторные исследования, включавшие выполнение общего и биохимического анализа крови, а также компьютерная томография органов грудной клетки. Национальность устанавливали методом опроса о прямых родственниках не менее 2-3-х предшествующих поколений.

Результаты. У большинства пациентов исследуемых групп пневмония на фоне коронавирусной инфекции имела тяжелое течение и сочеталась с патологией дыхательной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. При этом у пациентов русской национальности в анамнезе чаще встречался инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения и онкологические заболевания. Пациентки русской национальности чаще, чем пациентки бурятской национальности страдали сахарным диабетом, у пациентов русской национальности по сравнению с пациентами бурятской национальности чаще выявлялся постинфарктный кардиосклероз. Как у мужчин, так и у женщин бурятской национальности частота развития пневмонии 3-4 рентгенологической стадии на фоне COVID-19 превышала данный параметр пациентов русской национальности. Положительный мазок на SARS-CoV-2 чаще регистрировался у лиц бурятской национальности обоего пола. Кратность применения ГИБП при лечении новой коронавирусной инфекции у пациентов русской и бурятской национальностей не отличалась.

В лабораторных анализах крови у пациентов исследуемых групп выявлены значимые различия показателей уровня нейтрофилов, аспартатаминотрансферазы и глюкозы.

Заключение. Уровень нейтрофилов крови у пациентов бурятской национальности превышал данный параметр у пациентов русской национальности, что позволяет говорить о более частом развитии у пациентов бурятской национальности вирусно-бактериальной ассоциации, чем, возможно, и объясняется субтотальный и тотальный объем поражения легочной ткани при рентгенологическом обследовании у пациентов данной группы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмония, заболеваемость, русская национальность, бурятская национальность

Ma-Van-de V.D., Sizykh N.V., Zaytsev D.N., Muha N.V.

GENDER AND NATIONAL CHARACTERISTICS OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

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

The aim of the research. To study the gender and national characteristics of the new coronavirus infection COVID-19 among Russian and Buryat nationality residents of the Trans-Baikal Territory.

Materials and methods. The study involved 196 patients of Russian and Buryat nationality who were being treated in the mono-hospital of the State Clinical Hospital № 1, Chita, with a clinical picture of the new coronavirus infection COVID-19, typical changes in multispiral computed tomography of thorax organs, a positive SARS-CoV-2 smear by a polymerase chain reaction; or a negative smear combined with clinical data and multi-helical CAT scans of the thorax organs. Descriptive statistical methods were used for statistical data processing.

Results. In most patients of the studied groups, pneumonia on the background of coronavirus infection had a severe course and was combined with pathology of the respiratory, cardiovascular and endocrine systems. At the same time, patients of Russian nationality had a history of myocardial infarction, acute cerebral circulatory disorders and oncological diseases more often. Russian patients were more likely than Buryat patients to suffer from diabetes mellitus, Russian patients were more likely to have post-infarction atherosclerosis compared to Buryat patients. Both men and women of Buryat nationality had a frequency of pneumonia of the 3-4 radiological stage against the background of COVID-19 exceeded this parameter of patients of Russian nationality. A positive smear for SARS-CoV-2 was more often registered in Buryat nationality. The frequency of use of GIBP in the treatment of a new coronavirus infection in patients of Russian and Buryat nationalities did not differ. In laboratory blood tests in patients of the studied groups, significant differences in the levels of neutrophils, aspartate aminotransferase and glucose were revealed.

Conclusions. The level of blood neutrophils in Buryat patients exceeded this parameter in Russian patients, which suggests a more frequent development of viral-bacterial association in Buryat patients, which may explain the subtotal and total volume of lung tissue damage during X-ray examination in patients of this group.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, pneumonia, morbidity rate, Russian nationality, Buryat nationality

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым РНК-содержащим коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirusdisease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. [1]. Основываясь на результатах секвенирования генома вируса и эволюционном анализе, можно предположить, что летучая мышь – естественный хозяин вируса, и SARS-CoV-2, по-видимому, способен от летучих мышей через неизвестных промежуточных хозяев передаваться и заражать человека [2].

Известно, что для инфицирования клеток человека SARS-CoV-2 использует тот же специфический рецептор, что и SARS-CoV – ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), трансмембранную металлокарбоксипептидазу типа I с гомологией к ACE, которая экспрессируется в эпителии дыхательных путей человека, клетках паренхимы легких, сердца, почек и кишечного тракта [3, 4]. Передача SARS-CoV-2 осуществляется воздушно-капельным путем от человека к человеку, которые тесно общались в очаге инфекции с заболевшим или инфицированным в период инкубации. Как возбудитель любого острого респираторного инфекционного заболевания COVID-19 в основном проникает в организм человека через дыхательные пути посредством вдыхания аэрозоля, содержащего вирус, а также при контакте с предметами, на которых может сохраняться вирус (дверные ручки, поручни в общественном транспорте) [5]. Кроме того, имеются сообщения, что SARS-CoV-2 был выделен из фекальных мазков пациента с тяжелой пневмонией, а также из пробы крови, что указывает на возможность реализации множественных путей передачи [6]. «Золотым стандартом» диагностики COVID-19 до настоящего времени является обнаружение нуклеиновых кислот в пробах мазков из носа и зева или других отделов дыхательных путей с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, с дополнительным подтверждением при последующем секвенировании. Период заболевания составляет 1-14 дней, в основном 3-7 дней; пациент с COVID-19 заразен и в инкубационном периоде [7]. Вирус очень контагиозен, особенно подвержены инфицированию пожилые люди, а также лица с сопутствующей патологией. Средний возраст пациентов от 47 до 59 лет, при этом 41,9-45,7% составляют женщины [5, 8, 9].

Показано, что среди общих клинических проявлений COVID-19 лихорадку выявляли в 88,7% случаев, кашель – в 67,8%, усталость – в 38,1%, образование мокроты – в 33,4%, одышку – в 18,6%, боль в горле – в 13,9% и головную боль – в 13,6% случаев [8]. У части пациентов были проявления диарейного синдрома: диарея (3,8%) и рвота (5,0%) [9, 10]. У пожилых людей и людей с сопутствующими заболеваниями (например, гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями) болезнь имела тенденцию к быстрому прогрессированию, причем среднее число дней от появления первых симптомов болезни и до летального исхода короче в возрастной группе 65 лет и старше

[12]. По результатам лабораторных исследований у большинства пациентов определяли нормальное или пониженное количество лейкоцитов и лимфопению [8, 11]. Но у пациентов с тяжелыми состояниями количество нейтрофилов, уровень D-димера, мочевины и креатинина в сыворотке крови были значительно выше, а количество лимфоцитов в динамике продолжало снижаться [10]. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки позволила оценить состояние ткани легкого в виде непрозрачного «матового стекла» (56,4%) и наличие двусторонних пятнистых затемнений (51,8%) [8], иногда округлой формы с расположением по периферии легких [13]. Как показала клиническая практика диагностическая чувствительность рентгенологического исследования ограничена, поэтому необходимо также сопоставлять наличие клинических симптомов и обнаружение вирусной РНК.

По данным на апрель 2021 г. количество ПЦР-подтвержденных случаев COVID-19 в мире, по данным университета Д. Хопкинса, приближалось к 155 млн случаев, из которых более 3,2 млн закончились летально [14]. По данным российских официальных источников, в нашей стране по состоянию на май 2021 г. насчитывалось около 4,9 млн лабораторно подтвержденных случаев COVID-19, при этом более 114 тысяч пациентов умерло [15]. Оперативный штаб по контролю и мониторингу ситуации с коронавирусом по Забайкальскому краю по состоянию на указанный период сообщает о более 42 тысяч лабораторно подтвержденных заражений, 645 пациентов умерло [16].

Русское население в Забайкальском крае традиционно является наиболее многочисленным, и по итогам переписи 2010 г. насчитывает 977 400 человек, что составляет 89,9% от общего числа лиц, указавших национальную принадлежность. Второе место по численности населения края, как и при переписи 2002 г., занимают буряты – 73 941 человек (6,8 %). Также на территории Забайкалья проживают 6743 украинца, 5857 татар, 1544 белоруса и 1387 эвенков. Учитывая многообразие национального состава населения Забайкальского края, становится очевидной необходимость проведения собственных эпидемиологических исследований с учетом неоднородности климатогеографических и социально-демографических условий регионов Российской Федерации. На примере жителей Забайкальского края мы изучили некоторые гендерные и национальные особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Цель исследования. Изучить гендерные и национальные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе моностационара ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, в период с 26 октября 2020 г. по 8 февраля 2021 г. Источником клинических данных являлись стационарные карты пациентов установленного образца (форма 003-у). Из 196 пациентов, включенных в исследование, 60,2% (118) составили больные русской национальности, 39,8% человек (78) – бурятской национальности. Среди пациентов русской национальности 53,4% (63) составляли пациенты мужского пола, 46,6% (55) – женского, среди пациентов бурятской национальности соотношение мужчин и женщин составило 44,9% (35) и 55,1% (43) соответственно. Средний возраст пациентов русской национальности – $60 \pm 9,5$ лет, бурятской национальности – $59,9 \pm 9,45$ лет. Средний возраст женщин русской национальности – $60 \pm 9,55$ лет, мужчин русской национальности – $60 \pm 9,45$ лет; женщин бурятской национальности – $59,9 \pm 9,4$ лет, мужчин бурятской национальности – $59,9 \pm 9,62$ лет. Национальность устанавливали методом опроса о прямых родственниках не менее 2-3-х предшествующих поколений.

Критерии включения в исследование:

- клиническая картина новой коронавирусной инфекции COVID-19: повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, гипосмия, аносмия;
- типичные изменения при МСКТ ОГК (субплевральные участки уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, с утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой») или без них; участки уплотнения по типу «матового стекла»

округлой формы перибронхиального расположения, с консолидацией или без нее, с утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой») или без них; сочетание участков «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола» и других признаков организующейся пневмонии; расположение изменений двустороннее, преимущественно периферическое);

- положительный мазок на SARS-CoV-2 методом ПЦР; отрицательный мазок в сочетании с данными клинической картины и результатами МСКТ ОГК.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [17,18].

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони [19]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Номинальные данные были описаны путем указания абсолютных и относительных значений. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p) [20].

Результаты. У большинства пациентов новая коронавирусная инфекция осложнилась развитием тяжелой пневмонии. При этом среди пациентов русской национальности пневмония тяжелого течения была диагностирована у 66% (78) пациентов, у пациентов бурятской национальности тяжелая пневмония встречалась в 72% (56) случаев.

Частота развития тяжелой пневмонии на фоне COVID-19 значимо не отличалась и составила у мужчин русской и бурятской национальностей 68,3% (43/63) и 60% (33/55) соответственно ($\chi^2 = 0,39$, $p = 0,65$), женщин русской и бурятской национальностей - 74,3% (26/35) и 69,8% (30/43) ($\chi^2 = 1,003$, $p = 0,39$).

Новая коронавирусная инфекция у исследуемых пациентов протекала на фоне различной сопутствующей патологии. Наиболее часто отмечались гипертоническая болезнь (77%), ишемическая болезнь сердца (52%), алиментарно-конституциональное ожирение (35%), сахарный диабет 2 типа (28%) (табл.1).

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у пациентов с COVID-19 русской и бурятской национальностей

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Русские n=118	Буряты n=78	
Гипертоническая болезнь	80,5% (95/118)	70,5% (55/78)	$\chi^2 = 2,61$, $p = 0,11$
Стабильная стенокардия	53,4% (63/118)	48,7% (38/78)	$\chi^2 = 0,41$, $p = 0,52$
Ожирение	34,7% (41/118)	34,6% (27/78)	$\chi^2 = 0,001$, $p = 0,98$
Сахарный диабет	32,2% (38/118)	21,8% (17/78)	$\chi^2 = 2,52$, $p = 0,11$
ХОБЛ	13,6% (16/118)	10,3% (8/78)	$\chi^2 = 0,48$, $p = 0,49$
Бронхиальная астма	5,1% (6/118)	3,8 % (3/78)	$\chi^2 = 0,16$, $p = 0,68$
ПИКС	11% (13/118)	2,6% (2/78)	$\chi^2 = 4,75$, $p = 0,03$
ОНМК	7,6% (9/118)	1,3% (1/78)	$\chi^2 = 3,9$, $p = 0,048$
Онкологические заболевания	5,1 % (6/118)	0% (0/78)	$\chi^2 = 4,09$, $p = 0,043$

Примечание: в этой и следующих таблицах: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Статистически значимых различий в отношении наличия у пациентов обеих групп в качестве коморбидной патологии гипертонической болезни, стабильной стенокардии, алиментарно-конституционального ожирения и обструктивных заболеваний дыхательных путей не отмечалось. Однако у пациентов русской национальности чаще, чем у пациентов бурятской национальности, в анамнезе встречался инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения на 8,4% ($\chi^2=4,75$, $p=0,03$) и 6,3% ($\chi^2=3,9$, $p=0,048$) соответственно. Онкологические заболевания у пациентов бурятской национальности выявлялись на 5,1% ($\chi^2=4,09$, $p=0,043$) реже.

Установлено, что пациентки русской национальности на 21,4% ($\chi^2=5,2$, $p=0,03$) чаще страдали сахарным диабетом по сравнению с пациентками бурятской национальности (табл.2).

Таблица 2

**Коморбидная патология у пациенток женского пола с COVID-19
русской и бурятской национальностей**

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Женщины русской национальности n=55	Женщины бурятской национальности n=43	
Гипертоническая болезнь	81,8% (45/55)	72,1% (31/43)	$\chi^2=1,3$, $p=0,33$
Стабильная стенокардия	60% (33/55)	51,2% (22/43)	$\chi^2=0,77$, $p=0,42$
Ожирение	34,5% (19/55)	37,2% (16/43)	$\chi^2=0,07$, $p=0,83$
Сахарный диабет	40% (22/55)	18,6% (8/43)	$\chi^2=5,2$, $p=0,03$
ХОБЛ	5,5% (3/55)	4,7% (2/43)	$\chi^2=0,03$, $p=1$
Бронхиальная астма	9% (5/55)	4,7% (2/43)	$\chi^2=0,7$, $p=0,46$
ПИКС	9% (5/55)	4,7% (2/43)	$\chi^2=0,7$, $p=0,46$
ОНМК	3,6% (2/55)	0% (0/43)	$\chi^2=1,59$, $p=0,5$
Онкологические заболевания	5,5% (3/55)	0% (0/43)	$\chi^2=2,4$, $p=0,25$

У пациентов русской национальности на 12,7% чаще выявлялся постинфарктный кардиосклероз по сравнению с пациентами бурятской национальности (табл.3).

Таблица 3

Коморбидная патология у пациентов мужского пола с COVID-19 русской и бурятской национальностей

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Мужчины русской национальности n=63	Мужчины бурятской национальности n=35	
Гипертоническая болезнь	79,3% (50/63)	68,6% (24/35)	$\chi^2=143$, $p=0,33$
Стабильная стенокардия	47,6% (30/63)	45,7% (16/35)	$\chi^2=0,16$, $p=0,83$
Ожирение	34,9% (22/63)	31,4% (11/35)	$\chi^2=0,12$, $p=0,82$
Сахарный диабет	25,4% (16/63)	25,7% (9/35)	$\chi^2=0,001$, $p=1$
ХОБЛ	20,6% (13/63)	17,1% (6/35)	$\chi^2=0,18$, $p=0,79$
Бронхиальная астма	1,6% (1/63)	2,9% (1/35)	$\chi^2=0,18$, $p=1$
ПИКС	12,7% (8/63)	0% (0/35)	$\chi^2=4,84$, $p=0,047$
ОНМК	11,1% (7/63)	2,9% (1/35)	$\chi^2=2,04$, $p=0,25$
Онкологические заболевания	4,8% (3/63)	0% (0/35)	$\chi^2=1,7$, $p=0,55$

Большую роль в диагностике и определении тяжести пневмонии при новой коронавирусной инфекции играет компьютерная томография. Типичными для рентгенологической картины пневмонии на фоне COVID-19 являются двусторонние участки уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «булыжной мостовой». На основании визуальной оценки объема поражения легочной ткани строится деление на четыре рентгенологические стадии.

При выполнении компьютерной томографии отмечено, что 34% (67/196) исследованных пациентов имели минимальный и средний объем поражения легочной ткани (КТ 1-2), у 66% (129/196) объем поражения оценен как значительный и субтотальный (КТ 3-4). Установлено, что среди пациентов бурятской национальности объем поражения легочной ткани был более значительным по сравнению с пациентами русской национальности. Так, у пациентов бурятской национальности на 20,6% ($\chi^2 = 8,84$ $p=0,003$) чаще развивалась тяжелая пневмония, объем поражения при которой соответствовал 3-4 рентгенологической стадии. Причем данные изменения наблюдались как у мужчин, так и у женщин бурятской национальности, и частота развития пневмонии 3-4 рентгенологической стадии на фоне COVID-19 превышала данный параметр у пациентов русской национальности на 21% ($\chi^2 = 4,56$, $p=0,04$; $\chi^2 = 4,42$, $p=0,05$)

При анализе результатов носоглоточных мазков на SARS-CoV-2 методом ПЦР отмечалось, что у пациентов бурятской национальности на 27% ($\chi^2 = 15,18$, $p=0,001$) чаще были получены положительные результаты мазка по сравнению с пациентами русской национальности, что, вероятно, можно объяснить более длительной персистенцией возбудителя в верхних дыхательных путях у пациентов бурятской национальности.

При этом у пациенток бурятской национальности положительный результат был получен на 23% ($\chi^2 = 5,57$, $p=0,03$) чаще, чем у пациенток русской национальности, у пациентов бурятской национальности – на 32% ($\chi^2 = 10$, $p=0,001$) чаще, чем у пациентов русской национальности.

Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с Временными клиническими рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» согласно обновленных в динамике версий (на момент анализа – версии № 8, 9, 10 Федеральных клинических рекомендаций (ФКР)). Пациенты с нетяжелым течением пневмонии в качестве этиотропной терапии получали такие лекарственные препараты как гидроксихлорохин (в том случае, если пациент был моложе 60 лет и не имел сопутствующей патологии), фавипиравир, умифеновир в качестве однокомпонентной терапии, либо в комбинации с интраназальной формой ИФН- α . Для этиотропной терапии у пациентов с тяжелым течением пневмонии с признаками дыхательной недостаточности применяли фавипиравир, либо его комбинацию с тоцилизумабом. Для предотвращения гипериммунной реакции использовались: ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб); ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб); ингибиторы рецептора ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб); ингибитор ИЛ-17A (нетакимаб).

В отношении частоты применения генно-инженерных препаратов, таких как Левелимаб, Тоцилизумаб и Олокизумаб, статистически значимых различий между группами выявить не удалось. Олокизумаб применялся у 14,4 % (14/118) пациентов русской национальности и 6,4% (5/78) ($\chi^2 = 3,01$, $p=0,08$) пациентов бурятской национальности, Тоцилизумаб- 8,5% (10/118) и 7,7% (6/78) ($\chi^2 = 0,04$, $p=0,84$), Левелимаб- 0,8% (1/118) и 1,3% (1/78) ($\chi^2 = 0,08$, $p=0,77$) соответственно.

Анализ результатов лабораторных обследований позволил выявить определенные особенности изменений в крови при новой коронавирусной инфекции у пациентов исследуемых групп (табл.4)

Таблица 4

Показатели общего и биохимического анализа крови в исследуемых группах в 1-2 сут.

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Русские n=118	Буряты n=78	
Нб, г/л	141,5 (83; 232)	141,0 (110; 178)	U=4070, p=0,22
PLT, 10^9 /л	198 (43; 435)	196 (91; 539)	U=4089, p=0,24
WBC, 10^9 /л	5,58 (0,14; 4038)	6,4 (1,4; 4029)	U=3931, p=0,11
LYMPH%	1,03 (0,19; 3,5)	1,2 (0,4; 7,97)	U=4431, p=0,77
NEUT%	3,84 (0,72; 16,6)	4,8 (0,9; 62,3)	U=3631, p=0,02
ACT, ЕД/л	31,2 (2,6; 146)	27,0 (3,2; 127)	U=3227, p=0,03

АЛТ, ЕД/л	24,3 (4,235)	25,2 (8; 168)	U=3572, p=0,39
Креатинин, мкмоль/л	99,9 (21,4; 944)	87,1 (14; 1414)	U=3506, p=0,21
Мочевина, ммоль/л	6 (2,3; 405)	6,1 (2,7; 41,8)	U=3841, p=0,98
Общий белок, г/л	69,3 (7; 96)	70,9 (7,7; 88)	U=3010, p=0,78
Глюкоза, ммоль/л	5,95 (1,6; 24,1)	5,7 (2,5; 20,6)	U=3260, p=0,08

Отмечалось, что в первые двое суток от момента госпитализации содержание нейтрофилов в крови у пациентов бурятской национальности превышало количество нейтрофилов у пациентов русской национальности на 0,96 % (U=3631, p=0,02). Уровень же аспартатаминотрансферазы был выше на 13,5% (U=3227, p=0,03) в крови пациентов русской национальности. Можно предположить, что более высокий уровень нейтрофилов в общем анализе крови у пациентов бурятской национальности связан с присоединением вторичной бактериальной инфекции и развитием пневмонии вирусно-бактериальной этиологии, чем, возможно, объясняется больший объем поражения при рентгенологическом обследовании больных данной группы.

При сравнении лабораторных показателей крови на 8-10 сутки у пациентов исследуемых групп, статистически значимых различий не выявлено, за исключением более высокого уровня глюкозы у пациентов русской национальности, значения которой превышают показатели пациентов бурятской национальности на 7,1% (U=2211, p=0,04).

Среди 11401 пациентов, находившихся на лечении в моностационаре ГУЗ «ГКБ №1» с 2 апреля 2020 года по 21 апреля 2021 года, 89% (10152/11401) составляли пациенты русской национальности. За данный промежуток времени летальность в группе пациентов русской национальности составила 8,4% (953/11401) от общего числа пациентов всех национальностей и 9,4% (953/10152) от общего числа пациентов русской национальности. Летальность в группе пациентов бурятской национальности составила 0,5% (58/11401) от числа пациентов всех национальностей, находившихся на госпитализации, и 7,3% (58/795) от общего числа госпитализированных пациентов бурятской национальности.

При этом 4% (465/11401) пациентов были представителями других наций (выходцы из Кавказа, китайцы, киргизы и т.д.), летальность в данной группе составила 0,3% (32/11401) от числа пациентов всех национальностей, и 6,9% (32/465) от числа пациентов данных национальностей.

Таким образом, в ходе проведения исследования удалось выявить некоторые особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей. Отмечено, что для пациентов бурятской национальности характерен больший объем поражения легочной ткани, более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз и более частое, по сравнению с пациентами русской национальности, выявление в носоглоточных мазках антигенов SARS-CoV-2.

Необходимо дальнейшее изучение особенностей иммунного ответа при коронавирусной инфекции у пациентов русской и бурятской национальностей с целью совершенствования этиотропной и патогенетической терапии и профилактики развития тяжелых осложнений.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Зайцев Д.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ма-Ван-дэ В.Д. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Муха Н.В. – 20% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сизых Н.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 9 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.). Министерство здравоохранения Российской Федерации: [сайт]. - 2020. - URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения 22.01.2020)
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579 (7798). 270–3. DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003. 426 (6965). 450–4. DOI 10.1038/nature02145.
4. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005.11 (8). 875–9. DOI 10.1038/nm1267.
5. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. 2020. 382 (13). 1199–207. DOI 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Zhang W., Du R.H., Li B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9 (1). 386–9. DOI 10.1080/22221751.2020.1729071.
7. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020.7 (1).
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 323 (11). DOI 10.1001/jama.2020.1585.
10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395 (10 223). 497–506. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 21. DOI 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
12. Зайцев Д.Н., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Муха Н.В., Ма-Ван-дэ В.Д. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 2. 27-29.
13. Chung M., Bernheim A., Mei X. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020. 295 (1). 202–7. DOI 10.1148/radiol.2020200230.
14. Оперативный штаб по контролю и мониторингу ситуации с коронавирусом по Забайкальскому краю. – URL: <https://gogov.ru/covid-shtab/zbk>(дата обращения: 01.05.2021).
15. Официальная информация о коронавирусе в России. –URL: <https://стопкоронавирус.рф/information/> (дата обращения 01.05.2021).
16. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of viewing: 01.05.2021)
17. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126 (1): 36-47. DOI: 7326/0003-4819-126-1-199701010-00006

18. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-36. DOI: 18243/eon/2016.9.7.4
19. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1): 140-150.
20. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1): 151-163.

References:

1. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 10 (approved by the Ministry of health of the Russian Federation on June 3, 2020). Ministry of health of the Russian Federation: [website]. 2020. URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v10.pdf (accessed 22.04.2021). in Russian.
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579 (7798). 270–3. DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003. 426 (6965). 450–4. DOI 10.1038/nature02145.
4. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005. 11 (8). 875–9. DOI 10.1038/nm1267.
5. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. 2020. 382 (13). 1199–207. DOI 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Zhang W., Du R.H., Li B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9 (1). 386–9. DOI 10.1080/22221751.2020.1729071.
7. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020. 7 (1).
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 323 (11). DOI 10.1001/jama.2020.1585.
10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395 (10 223). 497–506. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 21. DOI 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
12. Zaytsev D.N., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Muha N.V., Ma-Van-de V.D. First results of the federal register of persons infected with COVID-19 in Zabaykalskykrai. *The Transbaikal medical bulletin*. 2020. 2. 27-29. in Russian.
13. Chung M., Bernheim A., Mei X. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020. 295 (1). 202–7. DOI 10.1148/radiol.2020200230.
14. Operational headquarters for control and monitoring of the situation with coronavirus in the Transbaikal region. URL: <https://gogov.ru/covid-shtab/zbk/> (date of viewing: 16.11.2020)]. in Russian.
15. Official information about coronavirus in Russia. URL: <https://stopkoronavirus.rf/information/> (date of viewing: 01.05.2021). in Russian.
16. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of viewing: 01.05.2021)

17. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. Annals of Internal Medicine. 1997;126 (1): 36-47. DOI: 7326/0003-4819-126-1-199701010-00006
18. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25(3):31-36. DOI: 18243/eon/2016.9.7.4
19. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020; (1): 140-150.
20. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020; (1): 151-163.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_60

УДК: 617.51:616-001.31:575.174.015.3

Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

УРОВЕНЬ IL-1 β , TNF- α , IL-4 И IL-10 У НОСИТЕЛЕЙ SNP ГЕНОВ TLR2(ARG753GLN), TLR4(ASP299GLY) С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Цель исследования – изучить влияние SNP генов TLR2(Arg753Gln), TLR4(Asp299Gly) на уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-10 у пациентов с ушибом головного мозга.

Материалы и методы. Проведено обследование 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с ушибом головного мозга (УГМ). Первую группу (n=50) составили пациенты с ушибом средней степени тяжести в возрасте 29,5 [24; 33] лет. Вторую (n=46) – пациенты с тяжелой степенью (средний возраст 32,5 [28,5; 35] лет), причем в данной группе у 10 больных зарегистрирован летальный исход. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста. Из исследования исключались пациенты с какой-либо острой и/или хронической сопутствующей патологией, а также лица женского пола. Клинические, лабораторные (полиморфизм генов: TLR2(Arg753Gln), TLR4(Asp299Gly); уровень цитокинов: IL-1 β , TNF α , IL-4, IL-10) и инструментальные (краниография, компьютерная томография) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения (забор материала для исследования выполняли на 3 сутки после травмы). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. Аллель -753Arg- и генотип -753Arg/Arg преобладали в группе контроля (82,5% и 65%, соответственно) и у пациентов с УГМ средней степени тяжести (100%), тогда как в группе больных с УГМ тяжелой степени превалировала аллель -753Gln- (60,9%) и гетерозиготный -753ArgGln генотип (78,3%). Мутантный генотип -753Gln/Gln рассматриваемого гена выявлен только в группе пациентов с тяжелым УГМ и в группе с летальным исходом (21,7% и 100%, соответственно). Наличие -299Asp- аллели в группе контроля выявлено у 67,5% резидентов, у пациентов с благоприятным исходом УГМ в 66,3% случаев и в 100% у больных с неблагоприятным исходом. У всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ в 100% регистрировалось наличие гомозиготного -299AspAsp генотипа. Показано, что у пациентов с УГМ на 3 сутки после травмы содержание таких параметров как IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-10 значимо превышало аналогичные значения группы контроля в 1,3, 1,3, 1,2 и 1,1 раза, соответственно, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением УГМ в динамике (St. letalis) в сопоставлении с группой УГМ с благоприятным течением (выздоровление) их уровень значимо превышал параметры контроля в 2, 2, 1,6 и 1,3 раза, соответственно.

Заключение. При носительстве генотипа -753Gln/Gln SNP гена TLR2(Arg753Gln) и генотипа -299Asp/Asp SNP гена TLR4(Asp299Gly) можно констатировать о значимом влиянии их носительства на более высокое содержание в сыворотке крови изучаемых цитокинов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, полиморфизм, гены, цитокины.

Miromanov A.M., Stupin Yu.V., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.
LEVEL OF IL-1 β , TNF- α , IL-4 AND IL-10 IN TLR2(ARG753GLN),
TLR4(ASP299GLY) SNP CARRIERS WITH BRAIN INJURY

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

Objective: to study the effect of polymorphism of the TLR2-753(Arg>Gln), TLR4-299(Asp>Gly) genes for the content of IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10 in patients with a cerebral contusion.

Materials and methods. 96 young patients (according to WHO classification) with cerebral contusion were examined. The first group (n=50) was compiled by patients with a contusion of moderate severity at the age of 29.5 [24; 33] years. The second (n=46) - patients with a severe degree (average age 32.5 [28.5; 35] years), and in this group in 10 patients an unfavorable outcome (exitus. letalis) was registered. The control group is 100 practically healthy residents of the same sex and age. Patients with any acute and/or chronic concomitant pathology, as well as females, were excluded from the study. Clinical, laboratory (genes polymorphism: TLR2-753(Arg>Gln), TLR4-299(Asp>Gly); Cytokine content: IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10) and instrumental

(craniography, computed tomography) the studies were carried out at the inpatient stage of treatment (the fence of the material for the study was performed for 3 days after the injury). Statistical processing of research results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.

Results. Allele -753Arg- and genotype -753Arg/Arg prevailed in the control group (82.5% and 65%, respectively) and in patients with moderate cerebral contusion (100%), while in the group of patients with severe cerebral contusion, the allele - 753Gln- (60.9%) and heterozygous -753ArgGln genotype (78.3%). The mutant genotype -753Gln/Gln of the gene under consideration was detected only in the group of patients with severe cerebral contusion and in the group with a fatal outcome (21.7% and 100%, respectively). The presence of -299Asp- allele in the control group was detected in 67.5% of residents, in patients with favorable outcome of cerebral contusion in 66.3% of cases and in 100% of patients with unfavorable outcome. In all patients with a fatal TBI, 100% had a homozygous -299AspAsp genotype. It was shown that in patients with cerebral contusion on the 3rd day after injury, the content of such parameters as IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10 significantly exceeded the control values by 1.3, 1.3, 1.2 and 1, 1 times, respectively, while in patients with an unfavorable course of cerebral contusion in dynamics (St. letalis), in comparison with the group of cerebral contusion with a favorable course (recovery), their level significantly exceeded the control values by 2, 2, 1.6 and 1.3 times, respectively.

Conclusion. The presence of the -299Asp/Asp genotype of the TLR4-299Asp>Gly gene polymorphism indirectly contributes to a higher serum level of the cytokine IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10. When carrying the -753Gln/Gln mutant genotype of the TLR2-753Arg>Gln gene polymorphism, one can state a significant effect of their carriage on a higher content of the studied cytokines in the blood serum

Keywords: traumatic brain injury; cerebral contusion, polymorphism, genes, cytokines.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) считается наиболее инвалидизирующим из травматических повреждений, почти всегда сопровождающимся пожизненными эмоциональными, поведенческими и постоянными физическими нарушениями. Почти половина госпитализированных лиц, переживших ЧМТ, имеют длительную инвалидность. ЧМТ включает несколько типов повреждений головного мозга. Одним из наиболее тяжелых механизмов повреждения является геморрагический ушиб головного мозга. Ушибы головного мозга (УГМ) вызывают необратимое повреждение тканей головного мозга. Тяжесть повреждения связана с первичным повреждением, которое начинается с кинетической энергии, поглощаемой при столкновении, и каскадом реакций вторичного повреждения, которые усугубляют первичное повреждение. Геморрагический очаг возникает в ближайшие моменты после удара головой. Ушибы могут прогрессировать и расширяться, покрывать паренхиму головного мозга с потерей функции. Известно, что кровь очень токсична для здоровой ткани мозга, следовательно, УГМ являются одними из самых разрушительных форм вторичного повреждения, наблюдаемых при ЧМТ [1].

В результате первичного и вторичного повреждения тканей образуются молекулярные паттерны (DAMP – белки теплового шока HSP60, HSP70, β -дефензин, фибриноген и пр.), которые активируют толл-подобные рецепторы (TLR). TLR способствуют адекватному реагированию иммунной системы, направленной на элиминацию поврежденных белков и поддержание гомеостаза. TLR2 – доминирующие рецепторы в клетках макроорганизма. Путь инициации для TLR2 устанавливается белком MyD88, который активирует NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор), что в свою очередь способствует увеличению образования цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α и др.), повышению концентрации хемокинов, передвижению иммунокомпетентных клеток к очагу повреждения и повышению антиапоптоза. TLR4 инициирует иммунный ответ посредством MyD88-независимый пути через TICAM-1-белок (внутриклеточный адаптерный белок) [2, 3].

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [4-6]. Известно, что около 65% вариативности исходов ЧМТ остается необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при

поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость все чаще признается важным фактором непостоянства посттравматического ответа хозяина [7-10].

Несмотря на большое количество научных работ по изучению носительства генетического полиморфизма и его влияния на продукцию/уровень белков иммунного ответа, данная проблема недостаточно отображена в отечественной и зарубежной печати у пациентов с ЧМТ. Изыскания в этом направлении могут позволить выявить предикторы тяжелого и неблагоприятного течения травматической болезни головного мозга и проводить своевременную коррекцию лечения.

Цель исследования – изучить влияние SNP генов TLR2(Arg753Gln), TLR4(Asp299Gly) на уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-10 у пациентов с ушибом головного мозга.

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование (случай-контроль) 96 пациентов русской национальности молодого возраста (по классификации ВОЗ), с ушибом головного мозга, находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в рамках научно-исследовательской работы РК 025(11) № 01201251787.

Первую группу (n=50) составили пациенты с УГМ средней степени тяжести в возрасте 29,5 [24; 33] лет. Вторую (n=46) – пациенты с тяжелой степенью УГМ (средний возраст 32,5 [28,5; 35] лет), причем в данной группе у 10 больных зарегистрировано течение черепно-мозговой травмы с неблагоприятным (летальным) исходом. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста.

В работе с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и невро логического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (КТ). Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям [11].

Из исследования исключались пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями, хроническим алкоголизмом, лица женского пола, а также пациенты и резиденты, получающие дезагрегационную и антикоагуляционную терапию.

Генетические исследования осуществляли путем определения SNP гена толл-подобного рецептора-2 – TLR2(Arg753Gln) и SNP гена TLR4(Asp299Gly) используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия).

Концентрацию IL-1 β , TNF α , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Клинические, лабораторные и инструментальные (рентгенография черепа, КТ головы) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения (забор материала для исследования выполняли на 3 сутки после травмы).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [12, 13]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы

сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей исследования проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась, исходя из значений 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю выявлены для всех исследуемых генов в результате чего использована общая (тест χ^2 , $df=2$) или аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ($\chi=[0, 1, 2]$, $df=1$).

Таблица 1

Частота генотипов гена TLR2(Arg753Gln) и его аллельных вариантов у пациентов с ушибом головного мозга в зависимости от степени тяжести и практически здоровых лиц ($\chi_i=[0,1,2]$, $df=1$)

Аллель/Генотип Группа	-753Arg-	-753Gln-	-753Arg/Arg	-753Arg/Gln	-753Gln/Gln
Контроль (n=100)	0,825	0,175	0,65	0,35	0,00
УГМ 2 ст. (n=50) OR [95% CI]	1,0* 43,11 [2,62-710,6]	0,0* 0,02 [0,0-0,38]	1,0* 54,74 [3,28-914,1]	0,0* 0,02 [0,0-0,31]	0,0* 1,99 [0,04-101,77]
χ^2	19,81	19,81	22,83	22,83	22,83
УГМ 3 ст. (n=46) OR [95% CI]	0,391* 0,14 [0,08-0,24]	0,609* 7,33 [4,21-12,78]	0,000* 0,01 [0,0-0,1]	0,783* 6,69 [2,97-15,06]	0,217* 57,82 [3,3-1011,9]
χ^2	55,25	55,25	63,76	63,76	63,76

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

Анализ SNP гена TLR2(Arg753Gln) у пациентов с УГМ и практически здоровых лиц выявил значимые различия по частоте распределения аллелей и генотипов, в том числе в зависимости от тяжести и исхода (табл. 1). Аллель -753Arg- и генотип -753Arg/Arg преобладали в группе контроля (82,5% и 65%, соответственно) и у пациентов с УГМ средней степени тяжести (100%), тогда как в группе больных с УГМ тяжелой степени превалировала аллель -753Gln- (60,9%) и гетерозиготный -753ArgGln генотип (78,3%). Мутантный генотип – -753Gln/Gln рассматриваемого гена выявлен только в группе пациентов с тяжелым УГМ и в группе с летальным исходом (21,7% и 100%, соответственно). Учитывая полученные результаты, носительство аллели -753Arg- и генотипа -753Arg/Arg гена TLR2 можно расценивать как протективный эффект при УГМ и напротив, носительство аллели -753Gln- и мутантного -753Gln/Gln генотипа способствует неблагоприятному течению ЧМТ.

При изучении носительства SNP гена TLR4(Asp299Gly) у здоровых резидентов и пациентов с УГМ отмечена статистическая значимость различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести (табл. 2) и исхода УГМ.

Таблица 2

Частота генотипов гена TLR4(Asp299Gly) и его аллельных вариантов у пациентов с ушибом головного мозга в зависимости от степени тяжести и практически здоровых лиц ($\chi^2=[0, 1, 2]$, $df=1$)

Аллель/Генотип Группа	-299Asp-	-299Gly-	-299Asp/Asp	-299Asp/Gly	-299Gly/Gly
Контроль (n=100)	0,675	0,325	0,45	0,45	0,10
УГМ 2 ст. (n=50) OR [95% CI]	0,42* 0,35 [0,21-0,57]	0,58* 2,87 [1,75-4,71]	0,0* 0,01 [0,0-0,2]	0,84* 6,42 [2,74-15,05]	0,16* 1,71 [0,63-4,66]
χ^2	17,92	17,92	22,37	22,37	22,37
УГМ 3 ст. (n=46) OR [95% CI]	1,0* 89,43 [5,47-1463]	0,0* 0,01 [0,0-0,18]	1,0* 113,4 [6,8-1892]	0,0* 0,01 [0,0-0,22]	0,0* 0,09 [0,01-1,62]
χ^2	38,46	38,46	34,67	34,67	34,67

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

Наличие -299Asp- аллели в группе контроля выявлено у 67,5% резидентов, у пациентов с благоприятным исходом УГМ – в 66,3% случаев и в 100% у больных с неблагоприятным исходом. У всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ в 100% регистрировалось наличие гомозиготного -299AspAsp генотипа, что свидетельствует о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ.

Следующим этапом нами выполнено определение уровня цитокинов в сыворотке крови (табл. 3, 4).

Таблица 3

Содержание некоторых цитокинов у пациентов с ушибом головного мозга и практически здоровых лиц, пг/мл, (Ме [P25-P75])

Показатель Группа	IL-1 β	TNF- α	IL-4	IL-10
Контроль (n=100)	26,6 [24,8; 28,7]	24,7 [22,9; 26,7]	30,9 [30,5; 33,1]	41,6 [39,3; 43,1]
УГМ (n=96)	33,3 [33,1; 35,7]	31,0 [30,8; 33,9]	37,6 [37,3; 39,2]	47,0 [46,9; 48,5]
Тестовая статистика	U=3963, p=0,035	U=3337, p<0,001	U=3446, p=0,001	U=3925, p=0,028

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

Таблица 4

Содержание некоторых цитокинов у пациентов с ушибом головного мозга в зависимости от исхода, пг/мл, (Ме [P25-P75])

Показатель Группа	IL-1 β	TNF- α	IL-4	IL-10
Контрольная, n=100	26,6 [24,8; 28,7]	24,7 [22,9; 26,7]	30,9 [30,5; 33,1]	41,6 [39,3; 43,1]
УГМ, n=86 (выздоровление)	31,3 [30,5; 31,6]	29,1 [28,4; 29,4]	36,0 [35,4; 36,5]	46,0 [45,6; 46,8]
УГМ, n=10 (летальный)	62,0 [61,2; 64,7]	59,4 [58,7; 62,2]	57,7 [56,4; 59,3]	60,9 [59,2; 62,3]
Тестовая статистика	H=21,1, p<0,001	H=34,6, p<0,001	H=33,2, p<0,001	H=23,2, p<0,001

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

Показано, что у пациентов с УГМ на 3 сутки после травмы содержание таких параметров как IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-10 значимо превышало аналогичные показатели группы контроля в 1,3, 1,3, 1,2 и 1,1 раза, соответственно, тогда как у пациентов с

неблагоприятным течением УГМ в сопоставлении с группой УГМ с благоприятным течением (выздоровление) их уровень статистически значимо превосходил подобные значения контрольной группы в 2, 2, 1,6 и 1,3 раза, соответственно (табл. 4).

Влияние SNP гена TLR2(Arg753Gln) и SNP гена TLR4(Asp299Gly) на уровень исследуемых показателей (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10) отражены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Содержание некоторых цитокинов в крови пациентов с ушибом головного мозга и практически здоровых лиц в зависимости от генотипа SNP гена TLR2(Arg753Gln), пг/мл, (Me [P25-P75])

Группа	Контроль (n=100)			УГМ (n=86), выздоровление			УГМ (n=10), летальный исход		
Генотип Параметр	753Arg/ Arg (n=65)	753Arg/ Gln (n=35)	753Gln/ Gln (n=0)	753Arg/ Arg (n=50)	753Arg/ Gln (n=36)	753Gln/ Gln (n=0)	753Arg/ Arg (n=0)	753Arg/ Gln (n=0)	753Gln/ Gln (n=10)
IL-1 β	15,4 [3,9; 26,6]	46,24 [42,64; 46,97] ²	0	28,99 [26,44; 31,44] ¹	34,49 [32,26; 37,15] ^{1,2}	0	0	0	61,97 [59,96; 67,04]
TNF- α	15,22 [3,27; 22,28]	43,75 [28,11; 48,23] ²	0	26,62 [24,67; 29,27] ¹	32,74 [30,08; 34,67] ^{1,2}	0	0	0	59,45 [57,21; 64,34]
IL-4	24,9 [18,51; 31,7]	43,47 [34,14; 45,1] ²	0	34,46 [31,58; 36,39] ¹	39,45 [36,07; 42,37] ²	0	0	0	57,74 [55,96; 60,68]
IL-10	36,88 [20,0; 47,66]	51,54 [49,19; 58,15] ²	0	44,89 [41,9; 46,20] ¹	50,0 [47,48; 53,03] ²	0	0	0	60,86 [58,27; 63,70]

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с -753Arg/Arg при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с -753Arg/Gln при $p \leq 0,05$.

Таблица 6

Содержание некоторых цитокинов в крови пациентов с ушибом головного мозга и практически здоровых лиц в зависимости от генотипа SNP гена TLR4(Asp299Gly), пг/мл, (Me [P25-P75])

Группа	Контроль (n=100)			УГМ (n=86), выздоровление			УГМ (n=10), летальный исход		
Генотип Параметр	299Asp/ Asp (n=45)	299Asp/ Gly (n=45)	299Gly/ Gly (n=10)	299Asp/ Asp (n=36)	299Asp/ Gly (n=42)	299Gly/ Gly (n=8)	299Asp/ Asp (n=10)	299Asp/ Gly (n=0)	299Gly/ Gly (n=0)
IL-1 β	43,6 [41,35; 46,96]	15,4 ² [3,91; 22,1]	2,0 ^{2,3} [1,29; 4,88]	34,49 ¹ [32,26; 37,15]	29,77 ^{1,2} [27,91; 32,38]	23,08 ^{1,2,3} [21,30; 24,10]	61,97 ¹ [59,96; 67,04]	0	0
TNF- α	43,77 [29,12; 48,3]	15,22 ² [12,34; 9,8]	2,5 ^{2,3} [1,82; 6,55]	32,74 ¹ [30,08; 34,67]	27,10 ^{1,2} [26,0; 29,8]	21,14 ^{1,2,3} [19,7; 23,0]	59,45 ¹ [57,21; 64,34]	0	0
IL-4	43,09 [38,68; 45,28]	24,9 ² [23,18; 28,94]	16,04 ^{2,3} [15,04; 17,9]	39,47 [36,07; 42,37]	34,63 ^{1,2} [32,7; 36,99]	28,44 ^{1,2,3} [26,8; 29,2]	57,74 ¹ [55,96; 60,68]	0	0
IL-10	52,66 [49,21; 58,32]	36,89 ² [34,13; 43,31]	9,4 ^{2,3} [8,03; 15,03]	50,0 [47,48; 53,03]	45,18 ^{1,2} [42,57; 6,7]	38,04 ^{1,2,3} [37,1; 39,4]	60,86 ¹ [58,27; 63,70]	0	0

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с -299Asp/Asp при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с -299Asp/Gly при $p \leq 0,05$.

Учитывая наиболее высокий уровень цитокинов у пациентов с неблагоприятным исходом УГМ при носительстве мутантного генотипа -753Gln/Gln и -753Gln- аллели (табл. 37), можно сделать заключение о значимом влиянии их носительства на более высокое содержание в сыворотке крови изучаемых цитокинов (табл. 5).

У пациентов с генотипом -299Asp/Asp регистрируется более высокая концентрация всех изучаемых цитокинов как по сравнению с генотипом -299Asp/Gly, так и в сопоставлении с генотипом -299Gly/Gly. При носительстве гетерозиготного генотипа регистрируется более высокий уровень исследуемых цитокинов по сравнению с генотипом -299Gly/Gly (табл. 6). Наличие генотипа -299Asp/Asp SNP гена TLR4(Asp299Gly) опосредованно содействует более высокому уровню в крови изучаемых цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10). Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают как течение тяжести, так и исход при УГМ, что подтверждает ведущую роль иммунной системы в патогенезе ЧМТ, и они могут быть использованы в прогнозировании неблагоприятного прогноза при УГМ [14].

Установлено, что SNP гена TLR2(Arg753Gln) ассоциирован с развитием многочисленных инфекционных процессов, в частности, генотип -753Arg/Arg. Напротив, аллель -299Gly- SNP гена TLR4(Asp299Gly) ассоциирована со снижением ответа иммунной системы на липополисахариды бактерий за счет уменьшения синтеза TLR4 [2, 3].

В ЦНС толл-подобные рецепторы локализуются на нейронах, астроцитах и олигодендроцитах. На сегодня известны исследования по изучению механизмов взаимодействия TLRs в патогенезе некоторых заболеваний ЦНС (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз др.). Как указано выше, TLRs способствуют синтезу цитокинов, в том числе и в головном мозге, где они представлены невральным и глиальным компартментами, а также находятся в дискретных сетях и через рецепторы активируют системы вторичных внутриклеточных мессенджеров (в том числе и протеазы). Поскольку лигандами для TLRs служат не только инфекционные агенты, но и измененные или поврежденные клетки собственного организма, продукты распада некротизированных клеток, пыль, белки теплового шока и др., то становится ясна роль TLRs в возникновении и исходе заболеваний неинфекционного генеза, в том числе и УГМ. Такой механизм обеспечивает своевременное выведение из организма модифицированных эндогенных молекул и сохранению антигенного гомеостаза [2, 3].

Так, в исследовании Крохалевой Ю.А., Страмбовской Н.Н. (2015, 2016) показано, что при ишемическом инсульте происходит гибель нейронов с формированием ядра ишемии и ишемической полутени вокруг центральной зоны инфаркта. Разрушение нервных клеток сопровождается высвобождением таких веществ, как HSP60, HSP70, фибронектин CFn, которые могут выполнять роль эндогенных лигандов для TLRs. Экспрессия TLRs увеличивается и сопровождается синтезом цитокинов. Учитывая, что продукция цитокинов напрямую зависит от TLRs, то роль генетического полиморфизма данных белков несомненна. Замена одного нуклеотида на другой в генах, ответственных за синтез TLR, может являться причиной их гиперактивации и, как следствие, выраженной воспалительной реакции, от выраженности и длительности которой будет и зависеть размер инфаркта и, следовательно, течение и исход инсульта [2, 3], что согласуется и с результатами, полученными в нашем исследовании.

К сожалению, небольшие размеры выборки при ЧМТ (особенно тяжелой травме) препятствуют проведению объективных полногеномных ассоциативных исследований для выявления новых генетических мишеней или подтверждения вышеуказанных результатов. Усилия по увеличению размера выборки для генетической оценки при ЧМТ и подтверждению этих результатов имеют первостепенное значение.

Заключение. При носительстве генотипа -753Gln/Gln SNP гена TLR2(Arg753Gln) и генотипа -299Asp/Asp SNP гена TLR4(Asp299Gly) можно констатировать о значимом влиянии их носительства на более высокое содержание в сыворотке крови изучаемых цитокинов. У всех пациентов со смертельным исходом УГМ в 100% регистрировалось наличие мутантного генотипа -753Gln/Gln SNP гена TLR2(Arg753Gln) и гомозиготного генотипа -299Asp/Asp SNP

гена TLR2(Arg753Gln), что свидетельствует о важном влиянии данных генов на неблагоприятное течение и исход ЧМТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

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

Ступин Ю.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

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

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Pellot J.E., Jesus O.D. Cerebral contusion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. PMID 32965818. Bookshelf ID: NBK562147.
2. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н. Носительство генетического полиморфизма (TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu) и концентрация IL-1 β , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом. Дальневосточный медицинский журнал. 2016. 1. 59-62. URL: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20161/2016114.aspx> (дата обращения: 04.07.2022).
3. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н. Носительство генетического полиморфизма толл-рецепторов и концентрация IL-1 β , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом. Успехи современного естествознания. 2015. 7. 7–11. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479> (дата обращения: 04.07.2022).
4. Adatia K., Newcombe V.F.J., Menon D.K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome. Neurocrit Care. 2021. 34(1). 312-324. doi: 10.1007/s12028-020-00994-4.
5. Nasi D., di Somma L., Gladi M., Moriconi E., Scerrati M., Iacoangeli M., Dobran M. New or Blossoming Hemorrhagic Contusions After Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: Analysis of Risk Factors. Front Neurol. 2019. 9. 1186. doi: 10.3389/fneur.2018.01186.
6. Emami P., Czorlich P., Fritzsche F.S., Westphal M., Rueger J.M., Lefering R., Hoffmann M. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. J Neurosurg. 2017. 126(3). 760-767. doi: 10.3171/2016.1.JNS152385.
7. Jha R.M., Elmer J., Zusman B.E., Desai S., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Intracranial pressure trajectories: A novel approach to informing severe traumatic brain injury phenotypes. Crit. Care Med. 2018. 46(11). 1792–1802. doi: 10.1097/CCM.0000000000003361.
8. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J., Synnot A., Donoghue E.L., Ripatti S. et al. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: A living systematic review of non-apolipoprotein E single-nucleotide polymorphisms. J. Neurotrauma. 2021. 38(8). 1107-1123. doi: 10.1089/neu.2017.5583.
9. Zeiler F.A., Thelin E.P., Donnelly J., Stevens A.R., Smielewski P., Czosnyka M. et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: A speculative synthesis. Nat. Rev. Neurol. 2019. 15. 25–39. doi: 10.1038/s41582-018-0105-9.
10. McFadyen C.A., Zeiler F.A., Newcombe V., Synnot A., Steyerberg E., Gruen R.L. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: A living systematic review and meta-analysis. J. Neurotrauma. 2021. 38(8). 1124-1136. doi: 10.1089/neu.2018.6052.
11. Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В.В. Крылова. Москва : АБВ-пресс. 2018. 783 с. ISBN 978-5-903018-43-7.

12. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
13. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. 25(3). 31–6. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
14. Lisianyi N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2019. 25(1). 5-11. doi: 10.25305/unj.155107.

References:

1. Pellot J.E., Jesus O.D. Cerebral contusion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. PMID 32965818. Bookshelf ID: NBK562147.
2. Krohaleva Yu.A., Stambovskaya N.N. Carriage of genetic polymorphisms in TLR2, TLR3 and the concentration of IL-1B, IL-6 in plasma of patients with cerebral stroke *Far East Medical Journal*. 2016. 1. 59-62. URL: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20161/2016114.aspx> (date of the application: 04.07.2022). in Russian.
3. Krohaleva Yu.A., Stambovskaya N.N. The prevalence of genetic polymorphisms of toll-like receptors and the concentration of IL-1 β , IL-6 in plasma of patients with cerebral stroke. *Advances in current natural sciences*. 2015. 7. 7–11. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479> (дата обращения: 04.07.2022). in Russian.
4. Adatia K., Newcombe V.F.J., Menon D.K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome. *Neurocrit Care*. 2021. 34(1). 312-324. doi: 10.1007/s12028-020-00994-4.
5. Nasi D., di Somma L., Gladi M., Moriconi E., Scerrati M., Iacoangeli M., Dobran M. New or Blossoming Hemorrhagic Contusions After Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: Analysis of Risk Factors. *Front Neurol*. 2019. 9. 1186. doi: 10.3389/fneur.2018.01186.
6. Emami P., Czorlich P., Fritzsche F.S., Westphal M., Rueger J.M., Lefering R., Hoffmann M. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. *J Neurosurg*. 2017. 126(3). 760-767. doi: 10.3171/2016.1.JNS152385.
7. Jha R.M., Elmer J., Zusman B.E., Desai S., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Intracranial pressure trajectories: A novel approach to informing severe traumatic brain injury phenotypes. *Crit. Care Med*. 2018. 46(11). 1792–1802. doi: 10.1097/CCM.0000000000003361.
8. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J., Synnot A., Donoghue E.L., Ripatti S. et al. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: A living systematic review of non-apolipoprotein E single-nucleotide polymorphisms. *J. Neurotrauma*. 2021. 38(8). 1107-1123. doi: 10.1089/neu.2017.5583.
9. Zeiler F.A., Thelin E.P., Donnelly J., Stevens A.R., Smielewski P., Czosnyka M. et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: A speculative synthesis. *Nat. Rev. Neurol*. 2019. 15. 25–39. doi: 10.1038/s41582-018-0105-9.
10. McFadyen C.A., Zeiler F.A., Newcombe V., Synnot A., Steyerberg E., Gruen R.L. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: A living systematic review and meta-analysis. *J. Neurotrauma*. 2021. 38(8). 1124-1136. doi: 10.1089/neu.2018.6052.
11. *Neurosurgery and neuroreanimation* / edited by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press. 2018. 783. in Russian.
12. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
13. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. 25(3). 31–6. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
14. Lisianyi N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2019. 25(1). 5-11. doi: 10.25305/unj.155107.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_69

УДК 616.98:578.834.1]-07:613.2

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

ИЗМЕНЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614000, ул. Петропавловская, д. 26

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», Пермь, 614990, ул. Пушкина, д. 96

Цель исследования. Выявление изменений нутритивного статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) со среднетяжелым и тяжелым течением.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2020-2021 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование с изучением нутритивного статуса у 246 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Из них первая группа – 142 чел. со среднетяжелым течением – находилась на лечении в инфекционном отделении, вторая группа – 104 чел. с тяжелым течением – госпитализирована в отделение интенсивной терапии. На 1, 10 и 21 день у пациентов с COVID-19 проводилась оценка нутритивного статуса с использованием антропометрических, лабораторных, клинических методов, позволяющих оценить соматический пул белка, выявить степень нутритивной недостаточности и выраженность системных нарушений.

Результаты. На момент поступления в обеих группах зафиксированы нарушения нутритивного статуса от легкой до тяжелой степени. У всех пациентов к 10 дню госпитализации отмечалось снижение количества белков висцерального пула – общего белка, альбумина, трансферрина, что указывает на их активное потребление в рамках формирования синдрома гиперметаболизма – гиперкатаболизма при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Зафиксировано повышение основных лабораторных маркеров печеночной, почечной недостаточности, а также зависимость данных дисфункций с выявленным недостатком белковых макронутриентов, что явилось предиктором тяжелого течения COVID-19.

Заключение. COVID-19 оказывает прямое влияние на развитие выраженных метаболических нарушений и формирование нутритивной недостаточности, в связи с чем проведение нутритивной поддержки должно быть обязательным компонентом терапии у пациентов вне зависимости от тяжести заболевания.

Ключевые слова. Новая коронавирусная инфекция, нутритивный статус

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

NUTRITIONAL CHANGES IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

¹E.A. Wagner State Medical University of Perm, 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614000,

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

The aim. Detection of changes in nutritional status in patients with moderate and severe novel coronavirus infection (COVID-19).

Methods. On the basis of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Perm in 2020 - 2021. a comprehensive clinical and laboratory study was conducted to study the nutritional status in 246 patients with a new coronavirus infection (COVID-19). Of these, the first group - 142 people. with a moderate course - was treated in the infectious diseases department, the second group - 104 people. with a severe course - hospitalized in the intensive care unit. On days 1, 10, and 21, the nutritional status was assessed in patients with COVID-19 using anthropometric, laboratory, and clinical methods to assess the somatic protein pool, identify the degree of nutritional deficiency and the severity of systemic disorders.

Results. At the time of admission, nutritional status disorders from mild to severe were recorded in both groups. By the 10th day of hospitalization, all patients showed a decrease in the amount of visceral pool proteins - total protein, albumin, transferrin, which indicates their active consumption as part of the formation of hypermetabolism syndrome - hypercatabolism, regardless of the severity of the disease. An increase in the

main laboratory markers of liver and kidney failure was recorded, as well as the dependence of these dysfunctions on the identified lack of protein macronutrients, which was a predictor of the severe course of COVID-19.

Conclusion. COVID-19 has a direct impact on the development of severe metabolic disorders and the formation of nutritional insufficiency, therefore, nutritional support should be a mandatory component of therapy for patients, regardless of the severity of the disease.

Keywords. New coronavirus infection, nutritional status.

В настоящее время в мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Согласно данным официальной статистики, к осени 2022 г., данной патологией переболело более 630 миллионов жителей земли, у 6,5 миллионов зарегистрированы летальные исходы. Манифестация системной воспалительной реакции (СВР) в результате вирусной инфекции, такой как COVID-19, может приводить к выраженным нарушениям обменных процессов [1-4]. Основные метаболические проявления СВР выражаются синдромом гиперметаболизма – гиперкатаболизма со сложными нарушениями белкового, липидного, углеводного обменов. Возникшие изменения обмена веществ и неполноценность питания при прогрессировании способствуют формированию полиорганной недостаточности, которую следует рассматривать как наиболее тяжелую форму СВР [1, 5, 6]. В связи с вышесказанным, адекватная коррекция метаболических нарушений, а также полноценное обеспечение энергопластических потребностей могут улучшить результаты лечения респираторной системы на фоне COVID-19 [7]. Следует отметить, что важность изучения вопросов нутритивной поддержки отражена в ряде появившихся публикаций, посвященных терапии данной инфекции, к настоящему времени изданы рекомендации Европейского общества [8-10]. Таким образом, своевременная и адекватная коррекция метаболических нарушений и полноценная нутритивная поддержка больных COVID-19 с учетом клинической картины, тяжести заболевания, проводимой респираторной интенсивной терапии, является неотъемлемой составляющей лечения этой патологии и требует детального изучения.

В связи с этим, **целью исследования** было выявление изменений нутритивного статуса у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы: На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2020-2021 гг. проведено проспективное клинико-лабораторное исследование и изучение нутритивного статуса 492 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, осложненной развитием пневмоний со среднетяжелым и тяжелым течением. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (2020 г.). Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения в работу явились возраст пациентов от 20 до 80 лет, лабораторное подтверждение инфекции COVID-19, наличие вирусной пневмонии, подтвержденной рентгенологически или КТ, критерии тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, соответствующие актуальной версии методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критерии исключения – возраст пациентов менее 20 лет, беременность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний.

Мужчины составили $61,2 \pm 2,2\%$ (301 чел.), женщины – $38,8 \pm 2,2\%$ (191 чел.). Возраст больных варьировал от 20 до 80 лет, в среднем – 61,2 года (58,7; 67,2). У всех обследованных методом ПЦР проводилось выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК. Методом механического отбора из 492 пациентов сформирована 1 группа – 142 чел. ($57,7 \pm 5,2\%$) – больные, имевшие среднетяжелое течение, находившиеся на лечении в специализированном инфекционном отделении, и вторая группа – 104 чел. ($42,3 \pm 5,2\%$) – лица с тяжелым течением, госпитализированные в отделение интенсивной терапии (ОРИТ).

Интенсивная терапия у пациентов 2 группы осуществлялась согласно актуальной версии временных методических рекомендаций [11]. Нутритивную поддержку проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ [5]. Больные на неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) получали

энтеральное питание в режиме сиппинга пероральными энтеральными диетами в сочетании с больничным столом. У пациентов на инвазивной ИВЛ зондовое энтеральное питание через назогастральный доступ проводили диетами типа «Стандарт» и «Диабет». Пациенты средней степени тяжести (1 группа) получали традиционный больничный стол.

На 1, 10 и 21 день госпитализации у всех пациентов выполнялись общие клинико-биохимические исследования. Степень выраженности полиорганной недостаточности у пациентов 2 группы оценивалась по шкале SOFA. Оценки нутритивного статуса проводилась с использованием антропометрических методов (масса, рост, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность плеча на уровне средней трети, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча). Лабораторные методы включали определение абсолютного количества лимфоцитов, общего белка, альбумина, трансферрина, С-реактивного белка. С целью клинической оценки степени нутритивной недостаточности использовалась шкала NRS-2002, рекомендуемая научными обществами ФАР, ESPEN, ASPEN. Оценивались дни пребывания в ОРИТ, стационаре, ИВЛ, а также летальные исходы в обеих группах.

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

Результаты и их обсуждение. Пациенты первой и второй групп госпитализировались в среднем на 5 день заболевания (3;6) и (2;8) соответственно. У всех обследованных отмечались в различных сочетаниях такие симптомы как гипертермия, миалгии, изменение вкуса и запаха, снижение аппетита, расстройство функций желудочно-кишечного тракта, что характерно для клинического течения COVID-19, согласно данным отечественной и зарубежной литературы [7, 8, 9]. Показанием для перевода в ОРИТ являлось прогрессирование дыхательной недостаточности и синдрома полиорганной недостаточности. В первой группе больных выполнялась инсуффляция кислорода через носовые канюли. Во второй группе на продленной ИВЛ находилось 43 пациента ($41,4 \pm 4,8\%$), у 24 чел. ($23,0 \pm 4,1\%$) проводилась НИВЛ, у 37 чел. ($35,6 \pm 4,7\%$) – высокопоточная ИВЛ. Уровень СПОН по шкале SOFA на момент госпитализации составила во 2 группе – 5-6 баллов.

Средний койко-день в первой группе составлял 22 дня ($19,5; 24,5$), во второй – 25 дней ($22,5; 27,5$), из них 19 ($17,1; 22$) в ОИТ. Летальные исходы в 1 группе были зарегистрированы у $3,5 \pm 1,5\%$ (5 чел.), вследствие прогрессирования СПОН на фоне COVID-19. Во 2 группе у – $42,3 \pm 4,8\%$ (44 чел.) ($p=0,000$), на фоне тяжелого течения основного заболевания, прогрессирования СПОН и декомпенсации сопутствующей патологии.

В обеих группах у каждого второго пациента была выявлена сердечно-сосудистая патология и нарушение обмена веществ (ожирение) (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующая патология, выявленная в группах 1 и 2

Виды сопутствующей патологии	абс, $\% \pm m$		Р
	Группа 1	Группа 2	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, варикозная болезнь)	67 $47,1 \pm 4,2$	50 $48,0 \pm 4,9$	0,889
Хроническая патология дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	16 $11,2 \pm 2,6$	2 $1,9 \pm 1,3$	0,001
Эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 и 2 типа)	18 $12,6 \pm 2,8$	26 $25,0 \pm 4,2$	0,015
Заболевание мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит)	24 $16,9 \pm 3,1$	4 $3,8 \pm 1,9$	0,000

Ожирение 1-2 степени	16 11,2±2,6	12 11,5±3,1	0,941
Анемия 1-2 степени	6 4,2±1,7	3 2,8±1,6	0,549
Онкологические заболевания	-	6 5,7±2,3	-
Хроническая патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты)	8 5,6±1,9	1 0,9±0,9	0,029

Достаточно часто в первой группе регистрировались хронические поражения дыхательной системы, пищеварительного тракта и мочевыделительной системы. Во второй группе чаще отмечены нарушения эндокринной системы и онкологическая патология (табл. 1). Однако на момент госпитализации, обострения сопутствующей патологии не определялось.

У пациентов обеих групп, при поступлении в стационар проведена оценка нутритивного статуса по шкале NRS 2002, которая составила ≥ 3 балла. При оценке индекса массы тела (ИМТ) в 1 группе часто регистрировалось ожирение 1 и 2 степени в 34,5±4,0% (49 чел.) и 25,3±3,6% (36 чел.) случаев соответственно, реже отмечался нормальный ИМТ – в 23,3±3,5% (33 чел.) и повышенное питание – в 16,1±3,1% (23 чел.). Во второй группе нормальный показатель ИМТ определялся в 25,1±4,2% случаев (26 чел.), повышенное питание в - 15,3±3,5% (16 чел.), ожирение 1 и 2 степени зафиксировано в - 1,9±1,3% (2 чел.) и 27,9±4,4% (29 чел.) соответственно. Во второй группе больных выявлены лица, с пониженным питанием в 12,5±3,2% случаев (13 чел.) и гипотрофией 1 степени в - 13,5±3,4% (14 чел.).

Следует отметить, что лица старше 60 лет в обеих группах имели различные нарушения нутритивного статуса по шкале NRS 2002, что подтверждало мнение ряда отечественных авторов об исходно высоком риске развития питательной недостаточности у пациентов старшей возрастной группы, страдающих коморбидной хронической патологией [8, 12].

Учитывая средний возраст наших пациентов и наличие сопутствующей патологии, а также данные отечественных и зарубежных авторов о том, что исходно пожилой возраст, отягощенный коморбидный фон, неадекватная коррекция нутритивного статуса являются факторами риска неблагоприятного исхода или снижение качества жизни [13-15], следующим этапом нашей работы было выявление нарушений нутритивного статуса больных.

Следуя актуальным рекомендациям на момент поступления, были зафиксированы нарушения нутритивного статуса от легкой до тяжелой степени в обеих группах, причем в группе 2 они носили более выраженный характер (рис.1 и 2).

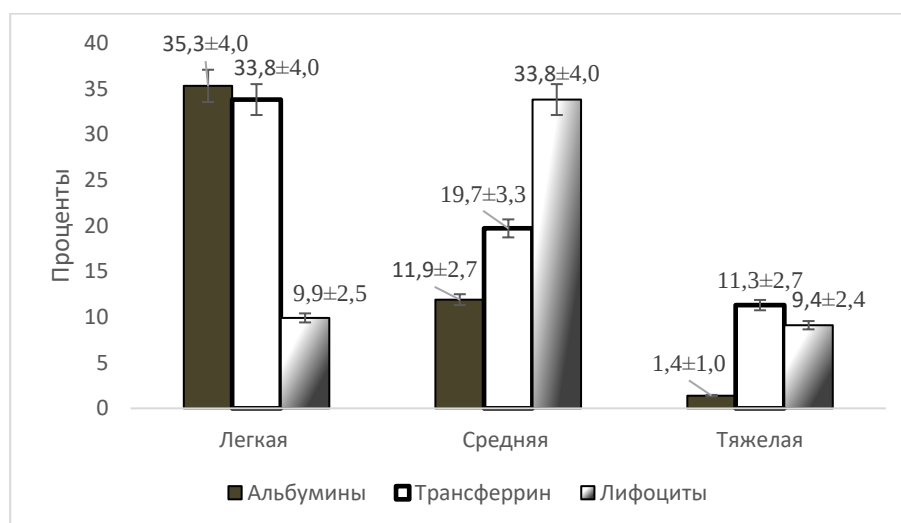


Рис. 1. Степени тяжести нутритивной недостаточности на момент госпитализации в 1 группе (% ± m)

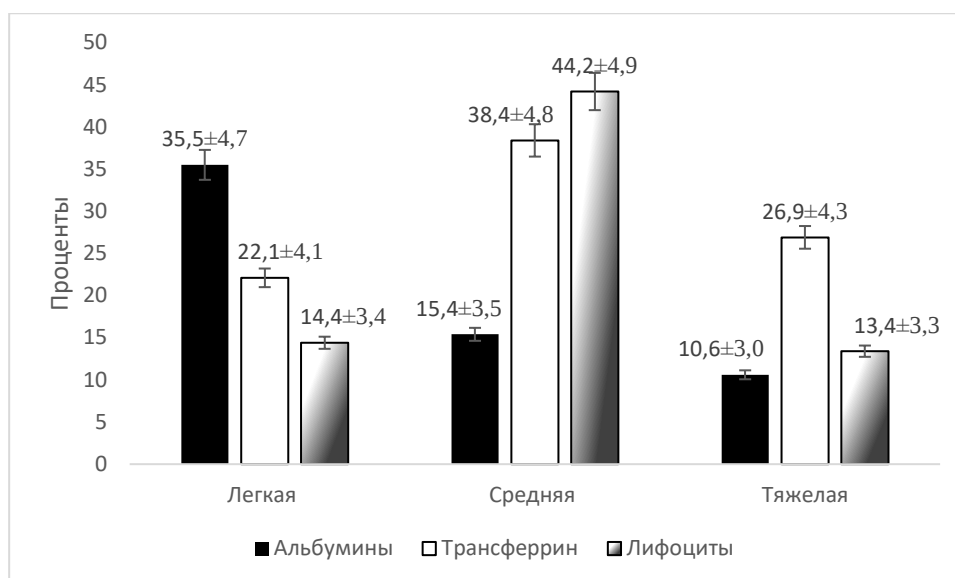


Рис. 2. Степени тяжести нутритивной недостаточности на момент госпитализации во 2 группе (% ± m)

В отечественной литературе имеются данные о формировании нарушений обменных процессов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией в отделениях интенсивной терапии [5, 7]. Подобные исследования у среднетяжелых больных не проводились. Известны результаты работ, свидетельствующие о том, что лихорадка и дыхательная недостаточность увеличивают расход энергии и потребность в белке [3, 7, 9], изоляция и строгий постельный режим определяют снижение мышечной массы, а прогрессирование цитокинового шторма приводит к преобладанию катаболической направленности процессов метаболизма [8]. Следовательно, вопрос о необходимости и обоснованности проведения нутритивной поддержки у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, вызывает интерес клиницистов. Полученные нами результаты показали, что вирусная инфекция оказывает прямое влияние на развитие выраженных метаболических нарушений и формирование нутритивной недостаточности у всех пациентов, имеющих сопутствующую патологию и COVID-19.

В связи с этим, следующим этапом нашей работы было выявление изменений уровня макронутриентов в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровней макронутриентов и показателей органной дисфункции в первой и второй группах Me (Q1; Q3)

Маркеры белкового обмена	Группа 1	Группа 2	P
Общий белок	Норма 65-85 г/л		
1 сутки	63,7 (61,2; 67,6)	59,0 (53,4; 64,6)	0,005
10 сутки	60,8 (56,9; 65,2)	58,2 (54,9; 63,4)	0,075
21 сутки	66,1 (61,2; 67,6)	55,7 (51,2; 60)	0,000
Альбумин	Норма 30-45 г/л		
1 сутки	36,1 (32,7; 39,2)	33,4 (29,7; 36,2)	0,032
10 сутки	30,1 (26,7; 33,5)	30,3 (27; 33,6)	0,912
21 сутки	30,9 (29,1; 31,7)	27,9 (26,5; 30,3)	0,000
Трансферрин	Норма 2,0-3,6 г/л		
1 сутки	2,0 (1,8; 2,1)	1,8 (1,6; 1,9)	0,000
10 сутки	1,86 (1,6; 2,0)	1,9 (1,8; 2,0)	0,504
21 сутки	1,98 (1,9; 2,1)	1,8 (1,7; 2,0)	0,000
Аланиновая трансаминаза	Норма 0-40 ЕД/л		
1 сутки	43,0 (33,5; 51,5)	49,7 (39; 84,4)	0,025
10 сутки	48,5 (42; 61,5)	58,7 (46,5; 95,4)	0,020

21 сутки	40,0 (31,5;48,5)	48,5 (43,1; 67,4)	0,000
Аспарагиновая трансаминаза	Норма 0-40 ЕД/л		
1 сутки	34,0 (29;42)	59,6 (46,1; 86,6)	0,000
10 сутки	50,2 (43,7;65)	79,4 (58,3;98,6)	0,000
21 сутки	36,5 (27;44)	49,5 (41; 68,6)	0,000
Креатинин	Норма 60-115 ммоль/л		
1 сутки	79,0 (68,5; 97,5)	82,3 (71; 106)	0,321
10 сутки	115,5 (108,5;122)	142,9 (115;169)	0,004
21 сутки	87,5 (71,5;102,5)	132,0 (115; 182)	0,000
Мочевина	Норма 2,7-7,3 ммоль/л		
1 сутки	5,45 (4,7; 6,9)	9,4 (6,65; 12,1)	0,000
10 сутки	7,45 (6,7;8,8)	10,4 (7,5;13,8)	0,003
21 сутки	5,9 (4,6; 7,0)	8,25 (5,25; 13,0)	0,002
С-реактивный белок	Норма 0-1 мг/л		
1 сутки	53,9 (15,3; 85,6)	98,6 (65,4;211)	0,000
10 сутки	68,9 (52,3;126,1)	136,3 (95,4; 269,9)	0,000
21 сутки	2,7 (0,5; 9,55)	46,2 (26,6; 86,4)	0,000

На момент госпитализации в обеих группах определялось снижение общего белка, а во второй группе зарегистрирована уменьшение альбумина и трансферрина. К 10 дню нахождения в стационаре отличия по состоянию макронутриентов в обеих группах исчезли, отмечалось понижение количества всех белков висцерального пула, что указывало на активное их разрушение (или системное потребление жизненно важных белков организмом) при данной патологии вне зависимости от тяжести заболевания. Следует отметить, что в это время наблюдалось обострение хронической патологии, появление осложнений и летальные исходы в первой группе пациентов, а также более половины неблагоприятных исходов во второй группе ($3,5 \pm 1,5\%$ и $25,9 \pm 4,3\%$ соответственно) ($p=0,000$). К 21 дню в обеих группах отмечалась положительная динамика по концентрации макронутриентов в крови. Однако в 1 группе они достигали лишь нижних границ нормы, за исключением трансферрина, который не возвращался к нормальным показателям, также, как и значения белков во второй группе (табл. 2).

Абсолютное количество лимфоцитов на момент госпитализации было исходно низким в первой и второй группах 0,8 (0,7; 1,0) и 0,2 (0,1; 0,6) соответственно, к 10 дню – 0,6 (0,4; 0,7) и 1,4 (0,8; 2,1), к 21 дню – 1,7 (1,3; 2,4) и 2,4 (1,9; 4,0). Количество лейкоцитов, также изменялось в динамике заболевания. В первой группе лейкопения нарастала к 10 дню заболевания, составив $3,5 \times 10^9/\text{л}$ (3,1;4,3), 1 день – $5,0 \times 10^9/\text{л}$ (3,9; 6,4), 21 день – $6,4 \times 10^9/\text{л}$ (4,9; 8,3). Во 2 группе показатели лейкоцитов увеличивались с течением заболевания, в соответствии с развитием большого числа осложнений – 1 сутки – $3,4 \times 10^9/\text{л}$ (2,9; 4,0), 10 – $11,1 \times 10^9/\text{л}$ (6,7; 16,0), 21 – $12,0 \times 10^9/\text{л}$ (9,1; 15,5).

По данным литературы известно, что в результате метаболических нарушений и прогрессирующей питательной недостаточности повреждается структура легочной паренхимы, снижаются эластичность волокон легочной ткани и продукция сурфактанта, увеличиваются проницаемость легочного эпителия, атрофия альвеолярной перегородки [13, 14]. Усиленный расход белков мышц и мышечная дистрофия прежде всего, негативно влияют на сократительную способность дыхательных мышц, сначала снижая их тонус, а затем и силу сокращения, усиливая проявления острой дыхательной недостаточности, развитие синдрома респираторного дистресса у взрослого. Следовательно, необходимость проведения адекватной нутритивной поддержки пациентов важна не только при тяжелом течении инфекции, но и при среднетяжелой форме COVID-19.

Развитие синдрома гиперкатаболизма с распадом тканевых белков, выявленного у обследованных нами больных с COVID-19 в 1 и 2 группах способствует формированию синдрома полиорганной недостаточности, что было описано ранее в отечественной литературе [15]. У пациентов обеих групп определялся синдром цитолиза разной степени

выраженности и длительности (табл. 2). Так, на момент госпитализации отмечалось повышение показателей аланиновой трансаминазы (АЛТ), которые к 10 дню возрастали, а к 21 дню, уменьшаясь, достигали лишь верхних границ нормы в первой группе и оставались высокими во второй. К 10 дню заболевания имел место подъем аспарагиновой трансаминазы (АСТ) с последующей медленной нормализацией данного показателя. Также к 10 дню нахождения в стационаре отмечались максимальные изменения показателей очищения – мочевины и креатинина у пациентов обеих групп (табл. 2).

В целом, у всех обследованных нами больных со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции были зафиксированы повышения основных лабораторных маркеров печеночной, почечной недостаточности, а также зависимость данных дисфункций с выявленным ранее недостатком белковых макронутриентов, в первой группе – $r=0,596$, $p=0,004$ и во второй группе – $r=0,741$ $p=0,000$ соответственно. Следовательно, синдром гиперкатаболизма с распадом тканевых белков является предиктором тяжелого течения COVID-19 в обеих группах.

Уровень С-реактивного белка ожидаемо повышался в обеих группах, не возвращаясь к нормальным показателям к 21 дню инфекции (табл. 2). Выявлена его корреляция с тяжестью заболевания, что характеризовалось объемом легочного поражения, распространенностью воспалительной инфильтрации ($r=0,641$, $p=0,000$).

Таким образом, проявления СБР в результате коронавирусной инфекции приводят к выраженным нарушениям метаболических процессов не только у пациентов с тяжелым течением заболевания, но и при среднетяжелом течении болезни. Основные метаболические нарушения СБР проявляются развитием синдрома гиперметаболизма – гиперкатаболизма, который был выявлен нами у всех обследованных больных. Зарегистрированные явления комплексного нарушения обмена основных белков, вследствие их распада в тканях, формирование синдрома полиорганной недостаточности у данных пациентов, указывают на необходимость адекватной нутритивной поддержки у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением данной инфекции. Следует отметить, что необходимы дальнейшие исследования данной проблемы у пациентов с различными коморбидными состояниями.

Выводы:

1. У пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания выявляются изменения нутритивного статуса.
2. Основными показателями нарушения нутритивного статуса при COVID-19 являются изменения уровня альбумина, трансферрина, абсолютного числа лимфоцитов.
3. Предиктором тяжелого течения COVID-19 является синдром гиперкатаболизма с распадом тканевых белков, что требует включения нутриентов в комплексную терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Николенко В. В. – (30%) разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи.

Прелоус И. Н. – (30%) анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи.

Белкина Е. В. – (25%) сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Воробьева Н. Н. – (10%) окончательное утверждение для публикации.

Неболсина А. П. – (5%) анализ литературы по теме исследования, доработка рукописи.

Сведения о финансировании исследования.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., Ерпулева Е.В., Лапицкий А.В., Лекманов А.У., Луфт А.В., Назаров В.И., Попова Т.С., Расновская Н.Ф., Сергеева А.М., Тропская Н.С., Трофимов П.А., Шестопалов А.Е. Руководство по клиническому питанию. М.: Арт-Экспресс 3-е изд. 2016. 492.
2. Николенко А.В, Лейдерман И.Н., Николенко В.В. Скрининг ключевых маркеров обмена белка и микронутриентов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с острой патологией органов брюшной полости. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. 4.81-87. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-81-87
3. Лейдерман И.Н., Ярощевский А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. 3. 59–66. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-59- 66
4. Николенко В.В., Белкина Е.В., Прелоус И.Н., Якушева М.В., Зернина М.Г., Голикова Е.В. Изменения нутритивного статуса у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, М., 2022. 122-123.
5. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» Клинические рекомендации. Утверждены Президиумом ФАР 8 сентября 2018 г. Доступна с: <http://far.org.ru/recomendationdownload>. Anutrition ventilation.
6. Хубутя М.Ш, Поповой Т.С., Салтанова А.И. Парентеральное и энтеральное питание: Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2014.
7. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М., Никитюк Д.Б., Петриков С.С., Петрова М.В., Погожева А.В., Попова Т.С., Проценко Д.Н., Рык А.А., Свиридов С.В., Стародубова А.В., Стец В.В., Тармаева И.Ю., Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Шестопалов А.Е., Яковлева А.В. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 А.В. Клиническое питание и метаболизм. 2020. 1(2).56-91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>.
8. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2020. 3. 70-75. DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003170/>.
9. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020). Доступно с: https://ott.ru/files/news/common/2020/20200317_karantin/voz_covid_19_vremennoe_rukovodstvo_13032020.pdf.
10. Практическое руководство по налаживанию питания для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и другие заявления от экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма Rocco Barazzoni, Stephan C Bischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; одобрен Советом ESPEN. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 4-6 (27.03.2020) Доступно с: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf/.
12. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыша Т.В., Мандель И.А., Минец А.И., Колышкина Н.А., Голобокова Я.Б. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Общая реаниматология. 2022.18(1).4-10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>
13. Гельфанда Б.Р., Заболотских И.Б. Интенсивная терапия: Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа. 2019.

14. Сobotка Л. Основы клинического питания. Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального питания. М., 2015.
15. Лейдерман И.Н., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю., Кузьмин А.С., Ахимов П.С., Баринаева С.А., Каншаов Н.З., Мазурок В.А. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. 3. 61-68.

References:

1. Luft V.M., Afonchikov V.S., Dmitriev A.V., Erpuleva E.V., Lapitskiy A.V., Lekmanov A.U., Luft A.V., Nazarov V.I., Popova T.S., Rasnovskaya N.F., Sergeeva A.M., Tropkaya N.S., Trofimov P.A., Shestopalov A.E. Clinical Nutrition Guide. M.: «Art-Ekspress». 3-e izd. 2016. 492. in Russian.
2. Nikolenko A.V., Leyderman I.N., Nikolenko V.V. Screening of key markers of protein and micronutrient metabolism in icu patients with acute pathology of the abdominal organs. Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova. 2019. 4.81-87. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-81-87. in Russian.
3. Leyderman I.N., Yaroshetskiy A.I. Discussing protein requirements of intensive care unit (ICU) patients. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018. 3.59-66. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-59-66. in Russian.
4. Nikolenko V.V., Belkina E.V., Prelous I.N., Yakusheva M.V., Zernina M.G., Golikova E.V. Changes in nutritional status in vaccinated and unvaccinated patients with COVID-19 coronavirus infection. In: Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats. Proceedings of the XIV Annual All-Russian Congress on infectious diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Moscow, 2022. 122-123. in Russian.
5. Metabolic monitoring and nutritional support during long-term mechanical ventilation. All-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators" Clinical recommendations. Approved by the FAR Presidium on September 8, 2018. Available from: [http://far.org.ru/recomendation/download/Anutrition ventilation](http://far.org.ru/recomendation/download/Anutrition%20ventilation), Access date 02.06.2021. in Russian.
6. Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanova A.I. Parenteral and enteral nutrition: National guidelines. M., GEOTAR-Media, 2014. in Russian.
7. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N., Krylov K.Yu., Kryukov E.V., Luft V.M., Nikityuk D.B., Petrikov S.S., Petrova M.V., Pogozheva A.V., Popova T. S., Protsenko D.N., Ryk A.A., Sviridov S.V., Starodubova A.V., Stets V.V., Tarmaeva I.Yu., Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Shestopalov A.E., Yakovleva A.V. Nutritional support for patients with coronavirus infection COVID-19 A.V. Clinical nutrition and metabolism. 2020. 1(2).56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278> in Russian.
8. Pasechnik I.N. Nutritional support of critically ill patients with coronavirus infection. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology Anesteziologiya I Reanimatologiya. 2020.3.70-75. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003175> in Russian.
9. World Health Organization. Recommendations for the Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) for Suspected COVID-19: Interim Guidance (translation into Russian from March 21, 2020). Available from: https://ott.ru/files/news/common/2020/20200317_karantin/voz_covid_19_vremennoe_rukovodstvo_13032020.pdf. in Russian.
10. Practical Nutrition Guidelines for Persons with SARS-CoV-2 Infection and Other Statements from European Association for Clinical Nutrition and Metabolism Experts Rocco Barazzoni, Stephan C Bischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; approved by the ESPEN Council. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
11. Ministry of health of the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection.

Version 4-6 (27.03.2020). Available from: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf/ in Russian.

12. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., Mandel I.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Golobokova Y.B. Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19. General Reanimatology. 2022.18(1).4-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10.
13. Intensive care: National leadership. Brief edition. Eds. B.R. Gelfand, I.B. Zabolotskikh. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR-Media, 2019. in Russian.
14. Fundamentals of clinical nutrition. Lecture materials for the courses of the European Association for Parenteral Nutrition. Ed. L. Sobotki. M., 2015. in Russian.
15. Leiderman I.N., Lesteva N.A., Kasherininov I.Yu., Kuzmin A.S., Ahimov P.S., Barinova S.A., Kanshaov N.Z., Mazurok V.A. Prognostic value of serum albumin and urea nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a singlecenter, prospective, cohort study. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2021. 3. 61–68. (In Russ) DOI:10.21320/1818-474X-2021-3-61-68 in Russian.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2022_4_79

УДК: 616.8-009.7-039.13

¹Вишнякова Е.М., ²Широков В.А.

СКЛЕРОТОМ И СКЛЕРОТОМНЫЕ БОЛИ – АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А²Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, городское поселение Мытищи, улица Семашко, 2

Резюме. В статье проанализированы теоретические и экспериментальные вопросы склеротома и склеротомной боли с позиций современного развития науки.

Ключевые слова: склеротом, склеротомные боли, соматические отраженные боли, Таксономия боли от Международной ассоциации по изучению боли (IASP).

¹Vishnyakova E.M., ²Shirokov V.A.

SCLEROTOM AND SCLEROTOMIC PAIN - ACTUALIZATION OF THE PROBLEM

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

"Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia

² Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

Abstract. The article analyzes the theoretical and experimental issues of sclerotome and sclerotomy pain from the standpoint of the modern development of science.

Keywords. Taxonomy of pain according to the International Association for the Study of Pain (IASP), sclerotom, sclerotomal pain, somatic referred pain.

Склеротомная боль (СБ) описывается в литературе как особая глубинная боль в соматических тканях на расстоянии от источника СБ, находящегося в тканях опорно-двигательного аппарата. Пациенты сравнивают ее с зубной болью из-за тупого, ноющего, мозжащего характера, эмоционально негативной окраски, а также используют дескриптор «тошнотворная» из-за выраженных сопутствующих вегетативных симптомов (головокружение, тошнота). Дополнительными явлениями в зоне СБ могут быть изменения мышечного тонуса, текстуры и цвета тканей, болезненность при пальпации поверхностных и/или глубинных структур (мышц, костных выступов) [1, 2]. СБ в теле распространяется от своего источника вверх или вниз, а иногда в обоих [3] направлениях по достаточно устойчивым, воспроизводимым, индивидуальным для каждого пациента векторам и создает ощущение боли по типу «расщепления», «локальной-отраженной боли» или по типу растекающейся, протяженной, монолитной боли. Иногда СБ может быть «обезглавленной», то есть не иметь локальной боли непосредственно в своем источнике. Характерным для СБ является: различная подверженность структур опорно-двигательного аппарата к генерации СБ, зависимость от силы и характера стимула в источнике СБ, наличие болевого анамнеза и психосоциального контекста, отсроченное начало и окончание после нанесения воздействия в источнике боли (рис. 1) [4, 5]. Несколько работ демонстрируют, что боль может индуцироваться

в структурах с неврологическим дефицитом чувствительности при травме спинного мозга, нерва [6], в зоне медикаментозной анестезии и в фантомной конечности [7, 8].

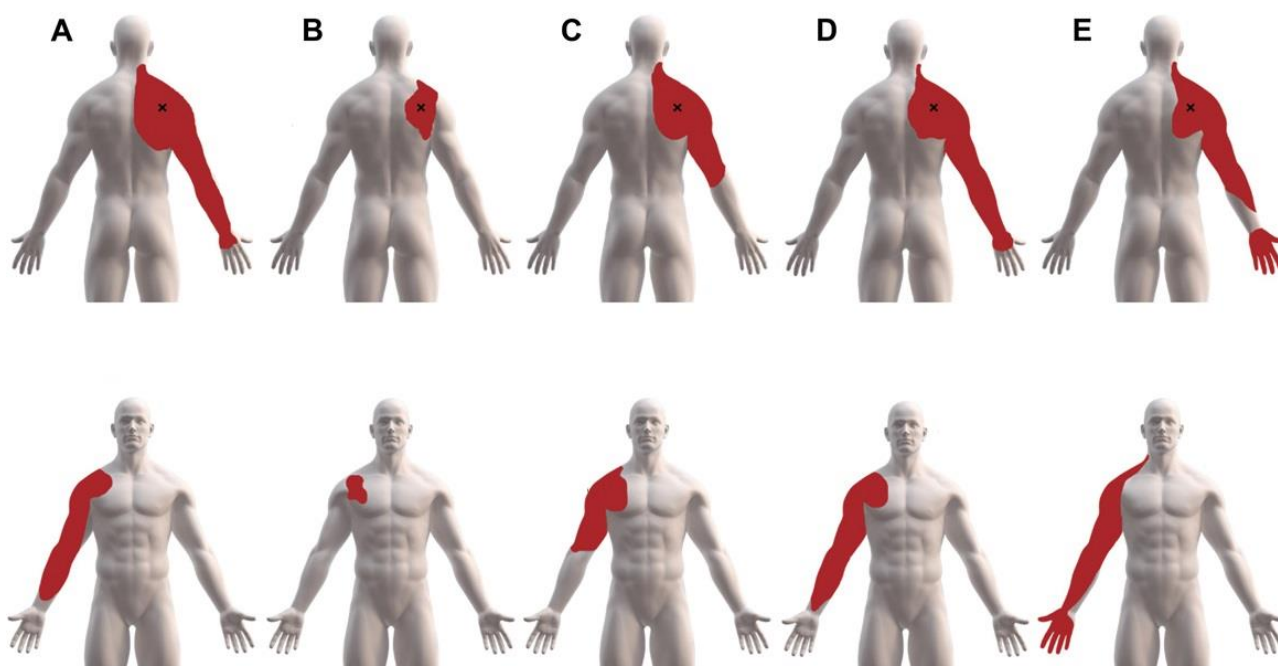


Рис. 1. Распространение боли от подостной мышцы при провоцировании:

А) инъекцией гипертонического физиологического раствора; В) и С) болезненным давлением в течение 5 и 60 секунд, соответственно; D) и Е) на 2-й день после повторной 60-секундной стимуляции давлением у здоровых участников и у бессимптомных участников с переломом плеча в анамнезе, соответственно.

СБ как таковая отсутствует в актуальной версии Таксономии боли Международной ассоциации по изучению боли (IASP), в которой приводится систематизация болевых синдромов согласно современным достижениям в алгологии [9]. Вероятнее всего, в Таксономии она представлена аналогом - отраженной соматической болью. В изданиях IASP (книги, публикации, предыдущие версии Таксономии) не удастся установить фактическую замену СБ отраженной соматической болью, но все же мы нашли контент, где между этими болями ставится знак равенства [10].

Термин СБ базируется на представлении о склеротоме, как о структуре, идентичной дерматому и миотому, то есть метамерам тела с сегментарной иннервацией спинным мозгом. Понятие «склеротом» предложили В. Инман и Дж. Сондерс (V. Inman and J. Saunders) в 1944 г. [11]. Опираясь на эксперименты Келлгрена и других исследователей [12], они повторили опыты по отраженной боли от структур опорно-двигательного аппарата и обнаружили, как им показалось верным, четкую метамерную закономерность расположения зон отраженных болей. После этого полученные рисунки отраженных болей ученые соединили с известной из анатомии схемой иннервации надкостницы скелета и ввели понятие «склеротом», проиллюстрировав его соответствующей схемой, ставшей эталоном для всех последующих изображений склеротома. Следует отметить, что идея изобретения была не новой – для восполнения пробела по метамерной иннервации глубоких соматических тканей Инман и Сондерс предложили схемы отраженной боли как доказательство существования склеротома по аналогии с рядом ученых, которые по метамерному рисунку высыпаний у больных с опоясывающим лишаем, зон анестезии при последовательной ризотомии у обезьян и т.п., создали понятие о дерматоме и миотоме [13]. Отличие концепции изобретения состояло в использовании механистического подхода, в результате которого появился гибридный склеротом, а не экспериментально доказанная связь между сегментарными нервными и сегментарными соматическими структурами. Этот факт, по нашему мнению, является одним из важных недочетов, которые пока оставляют

склеротом в статусе идеи, не прошедшей верификацию, и ограничивающих его применение в науке и практике. В дальнейшем отраженную боль в структурах опорно-двигательного аппарата стали называть склеротомной или отраженной склеротомной (Z. Isaac, C.W. Slipman) [14] и рассматривать СБ с позиций «эмбриональной» памяти.

Термины «склеротом» и «СБ» широко встречаются в медицинской литературе разного времени, в основном по заболеваниям опорно-двигательного аппарата, где используются с позиции: 1) сегментарной иннервации и 2) эмбрионального единства структур опорно-двигательного аппарата [15]. Слово «склеротом» нами используется в статье для обозначения одного склеротома, а также всего набора склеротомов, как это встречается в литературе.

1. Склеротом и СБ с позиции сегментарной иннервации.

Первоначальное представление о склеротоме Инмана и Сондерса как о зоне опорно-двигательного аппарата, иннервируемой одним сегментом спинного мозга, является до сих пор очевидным фактом, а схема склеротомной иннервации «кочует» почти 80 лет из издания в издание, включая высокорейтинговые и авторитетные. Если дерматом и миотом перепроверялись множество раз с использованием различных моделей, то склеротом, оставался консервативным и аксиоматичным с момента создания. Исходная иллюстрация склеротома, раскрашенная из черно-белого в цветное, нарисованная заново с помощью компьютерной графики, с внесением модификаций, например, включение в схему склеротома связочных структур скелета, всегда просматривается в своих репродукциях.

Парадокс изображения склеротома состоит в том, что оно существует автономно от других изображений отраженных соматических болей, включая СБ, хотя является частным вариантом изображения отраженной соматической боли, ограниченным пределами некоторых костей скелета. Лучше обстоит дело со СБ, в схемах которой почти не имеется различий с отраженными соматическими болями, схож перечень территорий, включая голову, позвоночник, грудную клетку [16].

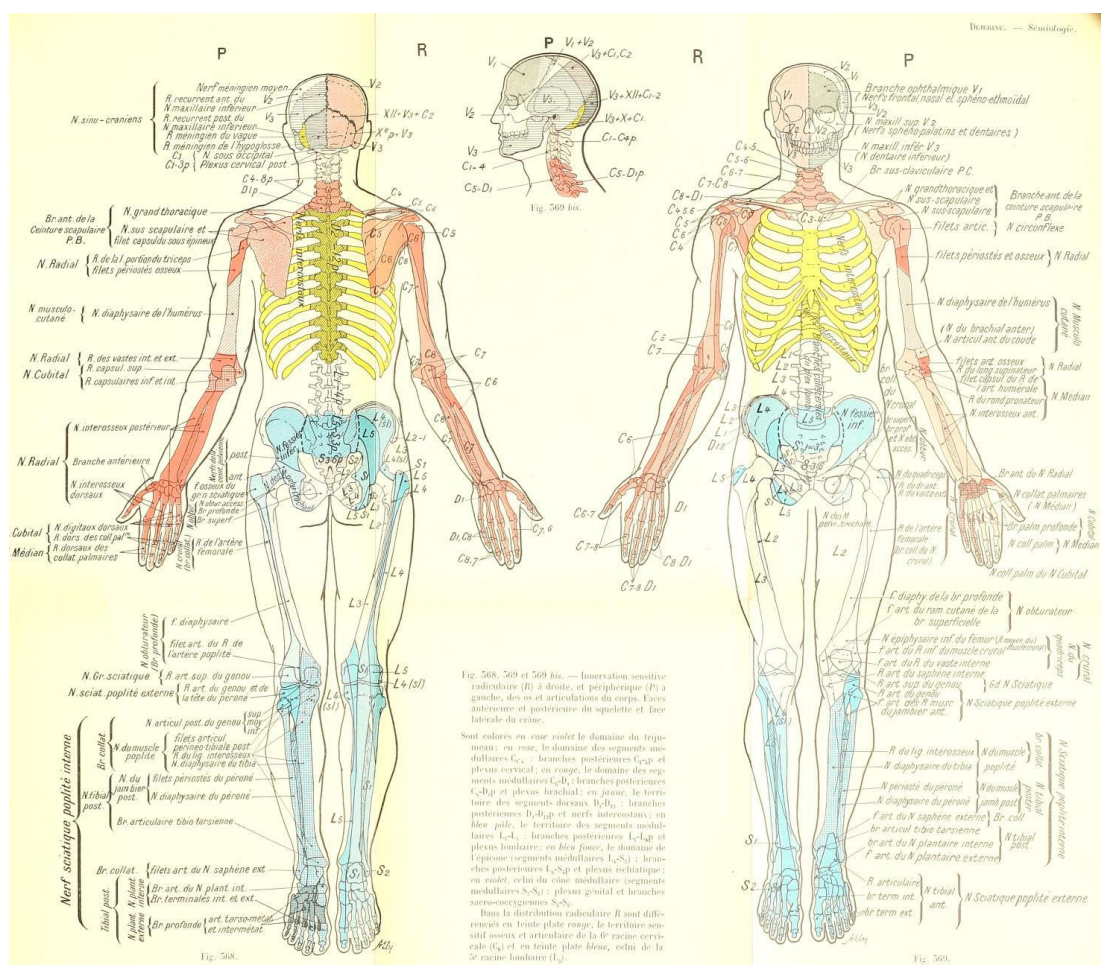


Рис. 2. Схема иннервации надкостницы.

В знаменательной статье, где Инманом и Сондерсом предложено понятие «склеротом», приведены их опыты с мышцами, надкостницей, капсулами суставов, связочным аппаратом и фасцией. Описания и обсуждения вариантов отраженной боли от этих структур в статье нет, а дана схема склеротома, на которой авторы, как мы уже отмечали, выборочно представили рисунки метамеров (склеротомов) костей конечностей, верхнего и нижнего плечевого пояса. Исходя из этого, можно сделать предположение, что схема стала источником утрированного, «вырванного» из контекста статьи определения склеротома как «участка кости, иннервируемого одним сегментом спинного мозга», которое мы встречаем в более поздней литературе. Названное определение противоречит клинической картине при СБ - пациент не может локализовать, находится ли СБ в пределах мышц, связок, фасций или кости [17, 18].

Литературные источники статьи Инмана и Сондерса отсылают читателей к анатомическим схемам (Ж. Дежерин, 1926) [19], положенным в основу создания склеротома. Из рисунков понятно, что авторы разместили зоны отраженной боли в анатомических областях иннервации надкостницы для установления логической связи между корешком и метамером глубоких соматических тканей, согласно их представлению, что распространение болей следовало именно надкостничным зонам (рис. 2). Учитывая тот факт, что в опытах, описанных в статье, манипуляций с корешками не было, можно говорить об умозрительном создании в схеме склеротома соотношения склеротомов с определенными корешками на базе заимствования привязки зон иннервации надкостницы к конкретными нервными корешкам. Был ли использованный подход основан на том, что Инман и Сондерс уже знали, что отраженная боль не воспроизводится при раздражении корешка, заключить сложно, так как в литературе этот факт не встречается.

Если проанализировать схемы отраженной соматической боли, в том числе СБ и склеротомов, за период, составляющий около 130 лет от времени создания первых схем до сегодняшнего момента, то можно отметить, что они отображают различный рисунок распределения болей от мышц, связок, сухожилий, суставов, межпозвонковых дисков, надкостницы, а значит единой схемы склеротома как метамера глубоких соматических не создано. В развитии темы «сегментарного» склеротома существовали попытки назвать его отдельные части собственными названиями, например, «фасциотом», «остеотом», а также схемы объемного рисунка склеротомов в форме многоугольников в толще соматических тканей [20, 21]. Как мы уже упоминали выше, СБ ощущается в глубоких слоях сомы диффузно, из-за чего указанное носит теоретический характер.

Наилучшим графическим представлением отраженных болей, а значит и склеротома, является градуированная карта, где паттерн боли от какой-либо структуры опорно-двигательного аппарата обозначен в виде зоны с учетом их частоты встречаемости у разных индивидов. Карта на основе популяционной вариабельности носит универсальный характер за счет обобщения индивидуальных различий и устраняет один из критикуемых недостатков изображений склеротома – «идеализированность», т. е. игнорирование непостоянства, которой, следует заметить, не лишены рисунки дерматома и миотома [22, 23]. Практическую значимость также имеют схемы, на которых показана вариабельность частоты СБ, но при разной интенсивности боли у одного индивида.

Виду того, что схемы отраженных склеротомных паттернов востребованы в практике для картирования боли при разных клинических ситуациях – миофасциальном, суставном, дискогенном болевом синдроме, энтезопатии, патологии костей и т.д., было бы полезным создание карт других симптомов, которые сосуществуют в месте локализации отраженной боли и не делать различий между СБ и отраженной соматической болью, объединив их по названием последней.

Перечисленные проблемы в вопросах «сегментарного» склеротома и СБ все же являются менее значимыми по сравнению с той, которая касается патогенетических основ СБ и склеротома – СБ как доказательство существования склеротома имеет ряд недочетов теоретического и экспериментального обоснования и проявляет иннервацию метамера тела совершенно иным способом, чем доказательства дерматома и миотома.

Согласно определению в неврологии, сегмент спинного мозга представляет собой участок спинного мозга, образующий пару корешков, то есть, – это отрезок серого вещества спинного мозга без проводящих путей, межсегментарные короткие связи белого вещества, корешки и спинномозговые нервы, расположенные в его пределах. Базовые модели сегментарной иннервации миотома и дерматома были получены воздействием на сегментарные структуры, относящиеся в периферической нервной системе, в основном на спинномозговой нерв, часто называемый корешком, которое вызывало либо дефицит («вычитание», выпадение) функции нервной системы – например, появление паралича или анестезии, либо ирритацию (раздражение, гиперфункция) – например, появление сокращения мышцы или болей в коже. В отличие от этого, СБ в эксперименте при раздражении корешков не воспроизводится, хотя известно, что опорно-двигательный аппарат имеет богатую болевую иннервацию и других чувствительных «входов» в спинной мозг, кроме задних корешков, от соматических структур нет. Модели склеротома, полученные «вычитанием» иннервации глубоких соматических тканей в литературе также встречаются – например, схема корешковой иннервации надкостницы является не чем иным, как остеотомом (составляющей частью склеротома) в самом чистом виде – но они не рассматриваются как доказательство склеротома!

Исходя из данных литературы, следует заключить, что появление боли при экспериментальной или патологической (воспаление, травма и т.д.) стимуляции тканей опорно-двигательного аппарата с возникновением СБ имеет непонятный биологический смысл и патогенез. Последний чаще описывается как возникновение иллюзии, ошибочного/абберрантного восприятия головным мозгом сбоев деятельности нейронов в заднем роге спинного мозга в результате произошедших с ними нейропластических изменений. В настоящее время известно, что эти изменения, с формированием центральной сенситизации, гипервозбудимости нейронов рога [24], которые предполагаются в качестве основного звена патогенеза СБ, описываются при любой боли, следовательно, – это скорее универсальная, неспецифическая реакция нервной системы на боль. Специфическое же реагирование клеток заднего рога состоит, вероятно, в том, от каких чувствительных соматических или нервных структур поступает болевая информация, а также в какие нейрональные микро- и макросети центральной нервной системы она передается и там перерабатывается [25]. Хотя болевая импульсация как от поверхностных, так и глубоких структур сомы поступает в конечной итоге в задний рог, только вторая способна вызывать изменения в работе определенных клеток, ведущие к возникновению отраженных соматических болей.

Современные карты строения заднего рога спинного мозга, полученные на основе генетических исследований с использованием мощных математических моделей [26, 27, 28], показывают точную текущую и генеалогическую гистологическую характеристику клеток, их медиаторный и нейропластический потенциал [29, 30], но как и прежде, не разоблачают истинный механизм функционирования сегмента в норме и патологии. На современном этапе развития науки представляется, что для понимания работы механизмов всего сегментарного аппарата нервной системы потребуются модели, объединяющие различные морфологические и функциональные данные, наподобие тех, которые используется в коннектомике головного мозга для определения связанности [31].

Одна из загадок «сегментарного» склеротома состоит в том, что не понятно, является ли вообще СБ доказательством его существования. Идея Инмана и Сондерса связать отраженную боль с сегментарной иннервацией необычна: если дерматом был доказан путем воздействия на сегментарные нервные структуры, то склеротом – воздействием на рецепторы, для которых нет сегментарной принадлежности. В ожидании разгадки нерешенных вопросов склеротома и СБ от новых экспериментальных методик, следует предложить еще раз проанализировать накопленный опыт. Возможно, были проигнорированы факты экспериментов по корешковой боли, которые показывали, что спровоцированная сегментарная боль носит не только поверхностный, но и глубокий характер, часто

распространяется за границы дерматомов, что даже дало повод говорить о существовании «динатомов» – зон метамеров тела для корешковой боли [32, 33]. Тогда глубокая боль, как часть поверхностно-глубинного болевого синдрома при радикулярной боли, возможно, и есть доказательство «сегментарного» склеротома, а если сепарировать из карт динатомов глубокую боль, то у нас появится возможность увидеть, как выглядит искомый склеротом на основе ирритативной модели. Побочным выводом такого положения вещей может стать логичное представление о корешковой боли как о дерматомно-склеротомной. Интригу добавляет тот факт, что в патогенезе корешковой боли принимают участие *pervi perzogum* корешка [33], а значит, формально или нет, но корешковая боль отчасти является по определению еще и отраженной. Дальнейшая расстановка понятий ставит вопрос о местоположении «склеротома Инмана и Сондерса». Нужно признать, что модель метамера глубокой сомы при раздражении корешка против таковой в спинном мозге не является аналогом, поэтому «склеротом Инмана и Сондерса», проявляющий по базовым научным представлениям сегментарную иннервацию на уровне заднего рога, во избежание путаницы, можно бы называть «дорсохорносклеротомом».

Также требует проверки привлекательная гипотеза отраженных соматических болей, основанная на представлении о тагматической структуре [35] – функциональной единице синергичных мышц, иннервируемой несколькими смежными сегментами спинного мозга. Выходящая за рамки сегмента спинного мозга, она пока предложена только для мышц, но есть вероятность существования сенсомоторных межсегментарных структур и для других частей опорно-двигательного аппарата, объединяющих смежные области сомы. В этом случае предположение об отраженных болях как об иллюзии, ментальной ошибке переносится к противоположному логическому полюсу – наоборот, мозг верно и четко воспринимает отраженную боль – дополнительную к местной боли, распространяющуюся из пробужденных к боли, латентных межсегментарных структур, расположенных продольно в спинном мозге. Перечисленное адекватно объясняет определяющие признаки отраженной боли – то есть то, что она возникает в том месте, который иннервирует нерв, отличный от того, который иннервирует источник, – особенно в тех случаях, когда это наблюдается за пределами одного метамера, – и наводит на рассуждения об эффектах иерархичной чувствительной и двигательной иннервации глубоких слоев сомы. На самой первой ступени этой пирамиды, применимо к алгологии, стоят зоны сомы, которые иннервируются периферической и сегментарной нервной системой (корешок, сплетение, нерв, задний рог), проявляющие свою активность местной болью. Далее стоят межсегментарные структуры, которые вовлекаются при более сильном раздражении сомы и проявляют свои эффекты в виде отраженной соматической боли.

2. Склеротом и СБ с позиции связи структур, развивающихся из склеротома эмбриона.

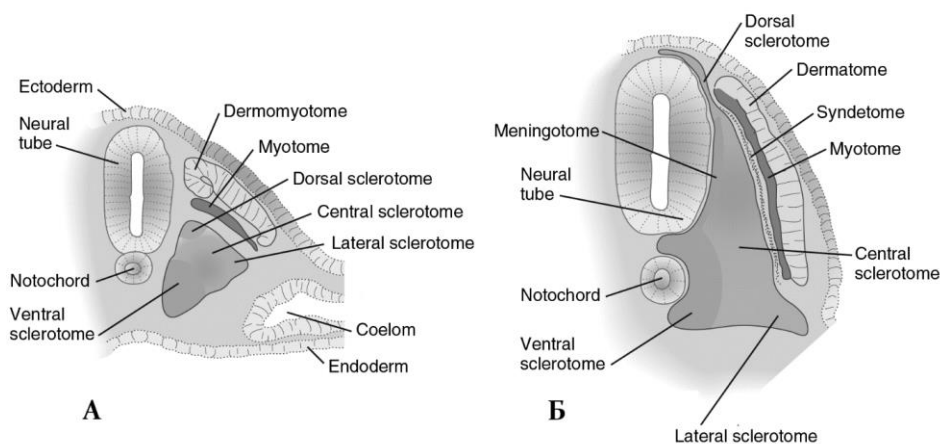


Рис. 3. Склеротом на ранней (А) и поздней (Б) стадиях развития.

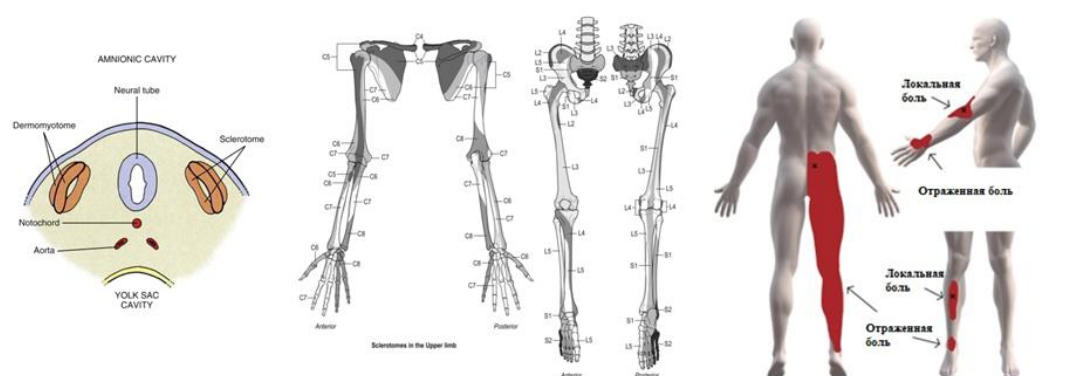
Латеральный склеротом является зачатком для дистальных частей ребер, некоторых сухожилий; дорсальный – дорсальной части дуг и остистых отростков позвонков;

центральный – поперечных отростков, ножек и ventральных частей дуг позвонков, проксимальных частей ребер; медиальный (менинготом) – мозговых оболочек и кровеносных сосудов мозговых оболочек позвоночника; ventральный – тел позвонков и межпозвонковых дисков [35].

Ввиду того, что в понятие СБ включают боль, исходящую (источник СБ, локальная соматическая боль) и ощущаемую (собственно отраженная склеротомная боль) в пределах структур опорно-двигательного аппарата, то между источником и местом СБ, а также между соматическими тканями в месте СБ, гипотетически предполагается связь, согласно их происхождению из одного и того же тканевого зачатка эмбриона – склеротома, и некая «эмбриональная память» о своем происхождении, объясняющая возникновение СБ. В настоящее время не существует доказательств, которые глобально подтверждают или опровергают эти предположения, но имеются факты логических нестыковок в эмбриологическом подходе к объяснению патогенеза СБ.

Во-первых, нужно отметить, что правомочность включения мышц и связок в описание СБ является сомнительной. Мышцы не могут быть объединены эмбриологическим происхождением с костями и связками в пределах именно склеротома. На ранних этапах развития эмбриона существуют общие клетки-предшественницы для всего опорно-двигательного аппарата – клетки сомита, из которых далее образуется дерматомиотом и склеротом, то есть, когда склеротом сформирован, его клеточный пул уже отделен от клеток-предшественниц мышц. Сказанное дает формальный повод говорить скорее не о СБ, а о сомитной боли, если бы таковая была когда-нибудь постулирована. Но, так как сомит содержит еще и клетки-предшественницы для дермы, которая не входит в опорно-двигательный аппарат, то идея эмбриологического единства на стадии сомита структур опорно-двигательного аппарата является не логичной (рис. 3). Синдетом также является отдельным клеточным пулом, который состоит из клеток-предшественниц для связочного аппарата.

Во-вторых, если проследить в какие клетки и структуры превращается склеротом в сформированном организме, то выясняется, что он образует позвонки, фиброзное кольцо межпозвонковых дисков, ребра, затылочную кость (из так называемых затылочных сомитов, состоящая из клеток, идентичных склеротомным), а не весь опорно-двигательный аппарат. Интересно, что «склеротом Иммана и Сондерса», который включает только кости конечностей, таза и лопатки, развивается из латеральной мезодермы стенки тела и дермы (часть лопатки), а не из склеротома.



1) sclerotome
эмбриональный зачаток
костей и хрящей
позвочника, ребер,
межпозвонковых дисков и
фасеточных суставов

2) sclerotome - структура тела с
сегментарной иннервацией,
предполагалась теоретически в
дополнении к дерматому и
миотому. Термин ввел Immanand и
Saunders (1944) на основании зон
локализации болей при
раздражении тканей опорно-
двигательного аппарата

3) sclerotome pain (referral)
зона распространения
склеротомных болей термин в
Таксономии представлен
отраженной соматической болью

Рис. 4. Омонимы и полисемия «sclerotome».

Результатом развития представлений о склеротоме в разных аспектах привело к многоплановому пониманию терминов, где используется слово «sclerotome». Омонимы и полисемия «sclerotome» создает дополнительные трудности при их использовании в контексте склеротома и СБ (рис. 4).

Несмотря на то, что бурный экспериментальный интерес в том виде, который был до 60-х годов 20 века к отраженным соматическим болям в общем, и к СБ – в частности, почти сошел на нет [37], в ближайшем будущем нас ждет новый виток открытий в этой области знаний. Современные методы генетической идентификации клеточных элементов в нервной системе, экспериментальных моделей, компьютерной симуляции процессов, вероятно, уже в скором времени прольют свет на загадку склеротома и СБ.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Вишнякова Е.М. – 80% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Широков В.А. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009. 147(1-3). 17-19. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020.
2. McCall I.W., Park W.M., O'Brien J.P. Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1979. 4(5). 441-446. doi: 10.1097/00007632-197909000-00009.
3. Falace D.A., Reid K., Rayens M.K. The influence of deep (odontogenic) pain intensity, quality, and duration on the incidence and characteristics of referred orofacial pain. *J Orofac Pain*. 1996. 10. 232–9.
4. Kellgren J.H. Observations on referred pain arising from muscle. *Clin Sci*. 1938. 3. 175–90.
5. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022. 163(Suppl 1). S29-S45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
6. Whitty C.W., Willison R.G. Some aspects of referred pain. *Lancet*. 1958. 2. 226–31.
7. Harman J.B. The localization of deep pain. *Br Med J*. 188–92.
8. Laursen R.J., Graven-Nielsen T., Jensen T.S., Arendt-Nielsen L. The effect of compression and regional anesthetic block on referred pain intensity in humans. *Pain*. 1999. 80(1-2). 257-263. doi:10.1016/s0304-3959(98)00214-0.
9. International Association for the Study of Pain (IASP). Recommendations for Pain Treatment Services. Access on 14 March. 2011. http://www.iasppain.org /AM/Template.cfm?Section=Pain_Treatment_Facilities.
10. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998. 23(20). 2235-2242. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
11. Inman V.T., Saunders J.B.D. Referred pain from skeletal structures. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1944. 99. 660-7.
12. Leoni D., Falla D., Heitz C., et al. Test-retest Reliability in Reporting the Pain Induced by a Pain Provocation Test: Further Validation of a Novel Approach for Pain Drawing Acquisition and Analysis. *Pain Pract*. 2017. 17(2). 176-184. doi: 10.1111/papr.12429.
13. Bogduk N. The physiology of deep somatic pain. *Australasian Musculoskeletal Medicine*. 2002. 7. 6-15.

14. Slipman C.W., Derby R., Simeone F.A., Mayer T.G. Interventional Spine: An Algorithmic Approach. 2007. 613-20.
15. Seffinger M. Foundations of Osteopathic Medicine: philosophy, science, clinical applications, and research. 4th Edition. Philadelphia. LWW. 2019. 1024 p.
16. Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmell J.P. Bonica's Management of Pain. 5th Edition. Philadelphia. LWW. 2018. 1896 p.
17. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022. 163(Suppl 1). S29-S45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
18. Hockaday J.M., Whitty C.W.M. Patterns of referred pain in the normal subject. *Brain*. 1967. 90. 481–96.
19. Déjerine, J. *Sémiologie des affections du système nerveux*. 2th Edition. Vol 1-2. Paris. Masson. 1926. 1219 p.
20. Gebhart G.F., Schmidt R.F. editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag. 2013. 4425 p.
21. Stecco C., Pirri C., Fede C., et al. Dermatome and fasciatome. *Clin Anat*. 2019. 32(7). 896-902. doi: 10.1002/ca.23408.
22. Rigoard Ph. *Atlas of anatomy of the peripheral nerves. The Nerves of the Limbs*. Switzerland. Springer International Publishing. 2017. 28-32.
23. Schirmer C.M., Shils J.L., Arle J.E., et al. Heuristic map of myotomal innervation in humans using direct intraoperative nerve root stimulation. *J Neurosurg Spine*. 2011. 15(1). 64-70. doi: 10.3171/2011.2. SPINE1068.
24. Gebhart G.F., Schmidt R.F. editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag. 2013. 4425 p.
25. Cousins M.J., Bridenbaugh P.O. *Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1998. 879-914.
26. Hoheisel U., Mense S., Simons DG., Yu XM. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett*. 1993. 153(1). 9-12. doi:10.1016/0304-3940(93)90064-r.
27. Diatchenko L, Parisien M., Esfahani J. Omics approaches to discover pathophysiological pathways contributing to human pain. *Pain*. 2022. 163. 69-S78. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002726.
28. Boyle K., Gradwell M., Yasaka T., et al. Defining a Spinal Microcircuit that Gates Myelinated Afferent Input: Implications for Tactile Allodynia Article Defining a Spinal Microcircuit that Gates Myelinated Afferent Input: Implications for Tactile Allodynia. *Cell Reports*. 2019. 28. 526-540. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.040.
29. Russ D., Cross R., Li, Li, et al. A harmonized atlas of mouse spinal cord cell types and their spatial organization. *Nature Communications*. 2021. 12. 5722. doi: 10.1038/s41467-021-25125-1.
30. Häring M., Zeisel A., Hochgerner H., et al. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci*. 2018. 21. 869–880. doi: 10.1038/s41593-018-0141-1.
31. Kennedy H., Van Essen D., Christen Y. *Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain*. Springer. 2016 p. doi: 27910.1007/978-3-319-27777-6.
32. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998. 23(20). 2235-2242. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
33. Murphy D.R., Hurwitz E.L, Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: Does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropractic and Osteopathy*. 2009. 17(9). 1-9. doi: 10.1186/1746-1340-17-9.
34. Bove, G., & Light, A. (1997). The nervi nervorum: Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum*, 6, 181–190.

35. Han D.G. On the segmental and tagmatic phenomena inferred from referred pain and autonomic concomitants. *Med Hypotheses*. 2010. 74(4). 729-31. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.053.
36. Carlson B.M. *Human Embryology and Developmental Biology: With Student consult Online Access*. 6th Edition. USA. Elsevier. 2018. 496 p.
37. Гаде Ф. Сегментарная иннервация: графический синтез соответствий между дерматомами, миотомами, склеротомами и висцеротомами. Систематический обзор научных работ и публикаций о дерматомах, миотомах, склеротомах и висцеротомах для разработки графического синтеза соматовисцеральных соответствий. *Российский остеопатический журнал*. 2019. 3–4 (46-47). 150–163. doi: 10.32885/2220-0975-2019-3-4-150-163.

References:

1. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009. 147(1-3). 17-19. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020.
2. McCall I.W., Park W.M., O'Brien J.P. Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1979. 4(5). 441-446. doi: 10.1097/00007632-197909000-00009.
3. Falace D.A., Reid K., Rayens M.K. The influence of deep (odontogenic) pain intensity, quality, and duration on the incidence and characteristics of referred orofacial pain. *J Orofac Pain*. 1996. 10. 232–9.
4. Kellgren J.H. Observations on referred pain arising from muscle. *Clin Sci*. 1938. 3. 175–90.
5. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022. 163(Suppl 1). S29-S45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
6. Whitty C.W., Willison R.G. Some aspects of referred pain. *Lancet*. 1958. 2. 226–31.
7. Harman J.B. The localization of deep pain. *Br Med J*. 188–92.
8. Laursen R.J., Graven-Nielsen T., Jensen T.S., Arendt-Nielsen L. The effect of compression and regional anesthetic block on referred pain intensity in humans. *Pain*. 1999. 80(1-2). 257-263. doi:10.1016/s0304-3959(98)00214-0.
9. International Association for the Study of Pain (IASP). Recommendations for Pain Treatment Services. Access on 14 March. 2011. http://www.iasppain.org /AM/Template.cfm?Section=Pain_Treatment_Facilities.
10. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998. 23(20). 2235-2242. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
11. Inman V.T., Saunders J.B.D. Referred pain from skeletal structures. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1944. 99. 660-7.
12. Leoni D., Falla D., Heitz C., et al. Test-retest Reliability in Reporting the Pain Induced by a Pain Provocation Test: Further Validation of a Novel Approach for Pain Drawing Acquisition and Analysis. *Pain Pract*. 2017. 17(2). 176-184. doi: 10.1111/papr.12429.
13. Bogduk N. The physiology of deep somatic pain. *Australasian Musculoskeletal Medicine*. 2002. 7. 6-15.
14. Slipman C.W., Derby R., Simeone F.A., Mayer T.G. *Interventional Spine: An Algorithmic Approach*. 2007. 613-20.
15. Seffinger M. *Foundations of Osteopathic Medicine: philosophy, science, clinical applications, and research*. 4th Edition. Philadelphia. LWW. 2019. 1024 p.
16. Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmell J.P. *Bonica's Management of Pain*. 5th Edition. Philadelphia. LWW. 2018. 1896 p.
17. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022. 163(Suppl 1). S29-S45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002690.
18. Hockaday J.M., Whitty C.W.M. Patterns of referred pain in the normal subject. *Brain*. 1967. 90. 481–96.

19. Déjerine, J. *Sémiologie des affections du système nerveux*. 2th Edition. Vol 1-2. Paris. Masson. 1926. 1219 p.
20. Gebhart G.F., Schmidt R.F. editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag. 2013. 4425 p.
21. Stecco C., Pirri C., Fede C., et al. Dermatome and fasciatome. *Clin Anat*. 2019. 32(7). 896-902. doi: 10.1002/ca.23408.
22. Rigoard Ph. *Atlas of anatomy of the peripheral nerves. The Nerves of the Limbs*. Switzerland. Springer International Publishing. 2017. 28-32.
23. Schirmer C.M., Shils J.L., Arle J.E., et al. Heuristic map of myotomal innervation in humans using direct intraoperative nerve root stimulation. *J Neurosurg Spine*. 2011. 15(1). 64-70. doi: 10.3171/2011.2.SPINE1068.
24. Gebhart G.F., Schmidt R.F. editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag. 2013. 4425 p.
25. Cousins M.J., Bridenbaugh P.O. *Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1998. 879-914.
26. Hoheisel U., Mense S., Simons DG., Yu XM. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett*. 1993. 153(1). 9-12. doi:10.1016/0304-3940(93)90064-r.
27. Diatchenko L, Parisien M., Esfahani J. Omics approaches to discover pathophysiological pathways contributing to human pain. *Pain*. 2022. Volume 163. S69-S78. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002726.
28. Boyle K., Gradwell M., Yasaka T., et al. Defining a Spinal Microcircuit that Gates Myelinated Afferent Input: Implications for Tactile Allodynia Article Defining a Spinal Microcircuit that Gates Myelinated Afferent Input: Implications for Tactile Allodynia. *Cell Reports*. 2019. 28. 526-540. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.040.
29. Russ D., Cross R., Li, Li, et al. A harmonized atlas of mouse spinal cord cell types and their spatial organization. *Nature Communications*. 2021. 12. 5722. doi: 10.1038/s41467-021-25125-1.
30. Häring M., Zeisel A., Hochgerner H., et al. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci*. 2018. 21. 869–880. doi: 10.1038/s41593-018-0141-1.
31. Kennedy H., Van Essen D., Christen Y. *Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain*. Springer. 2016 p. doi: 27910.1007/978-3-319-27777-6.
32. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A., Huston C.W., Sterenfeld E.B. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998. 23(20). 2235-2242. doi: 10.1097/00007632-199810150-00019.
33. Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: Does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropractic and Osteopathy*. 2009. 17(9). 1-9. doi: 10.1186/1746-1340-17-9.
34. Bove, G., & Light, A. (1997). The nervi nervorum: Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum*, 6, 181–190.
35. Han D.G. On the segmental and tagmatic phenomena inferred from referred pain and autonomic concomitants. *Med Hypotheses*. 2010. 74(4). 729-31. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.053.
36. Carlson B.M. *Human Embryology and Developmental Biology: With Student consult Online Access*. 6th Edition. USA. Elsevier. 2018. 496 p.
37. Gadet Ph. Segmental innervation: a graphic synthesis of correspondence between dermatomes, myotomes, sclerotomes and viscerotomes. Systematic review of existing works and publications about dermatomes, myotomes, sclerotomes and viscerotomes aimed to design a graphic synthesis of somato-visceral correspondences. *Russian Osteopathic Journal*. 2019. 3–4 (46–47). 150–163. in Russian. doi: 10.32885/2220-0975-2019-3-4-150-163.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_90

УДК: 005.7:65.011:614.2

Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В.

**ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА**

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

Резюме: В современных условиях развития системы здравоохранения медицинская деятельность рассматривается как комплекс взаимосвязанных процессов, направленный на поддержание и восстановление здоровья, который проводится в медицинских организациях. Перед современным руководителем стоит задача по управлению деятельностью и ресурсами медицинской организации с использованием современных подходов, в том числе с применением принципов бережливых технологий, которые обеспечат высокую результативность и эффективность работы всей организации.

Ключевые слова: бережливые технологии, процессный подход, инструменты бережливого производства, инфоцентр, проекты по улучшениям.

Evstafeva Y.V., Bobrovich V.V., Romanova E.N., Andreeva E.V.

**EFFECTIVE MANAGEMENT OF A MEDICAL ORGANIZATION USING
THE PRINCIPLES OF LEAN MANUFACTURING***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Abstract: In modern conditions of development of the healthcare system, medical activity is considered as a complex of interrelated processes aimed at maintaining and restoring health, which is implemented in medical organizations. A modern manager is faced with the task of managing the activities and resources of a medical organization using modern approaches, including the application of the principles of lean technologies that will ensure high efficiency and efficiency of the organization.

Key words: lean technologies, process approach, lean production tools, infocenter, improvement projects.

В современных условиях сохранение населения, здоровье и благополучие людей является национальной целью Российской Федерации [1]. Решение одной из ключевых задач – повышение ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет к 2030 г. путем сохранения и укрепления здоровья населения, сокращения прямых и косвенных потерь общества от заболеваемости, инвалидности и смертности возможно достичь при условии наиболее рационального и эффективного использования имеющихся материальных и кадровых ресурсов и создания эффективных механизмов управления в здравоохранении [2-4].

Эффективное управление медицинской организацией возможно через реализацию процессного подхода управления и проектов по улучшениям с применением инструментов бережливого производства [2-7].

Определение процесса представлено в стандарте ISO 9001: это совокупность взаимосвязанных и взаимодействующих видов деятельности, преобразующая входы в выходы [8]. Однако недостатком данного определения является отсутствие указания, что процесс – это систематичные, повторяющиеся действия. Если при наблюдении в деятельности медицинской организации были отмечены единичные, не повторяющиеся процессы, это повод к исключению таких процессов, т.е. устранение потерь.

Процессный подход, как теория управления, начал формироваться еще в XX веке. В соответствии с этой теорией деятельность организации представлена набором различных процессов. Для эффективного управления организацией необходимо всю деятельность представлять в виде процессов и управлять ими. В системе менеджмента качества процессный подход рассматривается как ключевой элемент улучшения качества. Данный подход позволяет руководителю результативно управлять организацией. Существует множество

определений процессного подхода. Так, А. Файоль обозначает процессный подход как непрерывную серию управленческих функций: планирования, организации, мотивации и контроля. Ф. Тейлор дает следующее определение – поточный метод организации труда, в основе которого лежит разделение на производственные задания и определение способов их более быстрого выполнения. Г. Форд – конвейерный метод организации труда с более обоснованным предписанием последовательностей для выполнения задач. Е. П. Романюк, И. А. Мисинева дают современное определение процессному подходу: последовательность строго прописанных операций и алгоритм действий, которые в свою очередь должны быть обеспечены всеми необходимыми материальными и трудовыми ресурсами в целях получения конечного благоприятного результата [9]. Определение из стандарта ISO 9001 – систематическая идентификация и менеджмент применяемых организацией процессов и прежде всего обеспечение их взаимодействия. Для эффективной деятельности необходимо одновременно управлять множеством процессов в организации. Все процессы взаимосвязаны и взаимозависимы: так, выход одного процесса является входом следующего. Процессный подход выступает одним из восьми принципов менеджмента качества, когда цель достигается эффективнее, если деятельность и соответствующие ресурсы управляются как процесс [8].

Исторически сложилось, что организационная структура большинства медицинских организаций строится на функциональном подходе в решении управленческих задач [5]. Устройство таких медицинских организаций представлено структурными подразделениями, отделениями, каждое из которых отвечает за выполнение определенных функций (например, отделения профилактики, стационарные отделения, лаборатории, отделения функциональной диагностики, рентгенологические отделения, организационно-методические отделы и т.д.). Организация рассматривается не как набор процессов, а как комплекс подразделений (Рис. 1). Как правило, выполнение узких задач приводит к индивидуализации подразделений медицинской организации и нарушению их взаимодействия. В подразделениях работа направлена на выполнение только своих показателей и отсутствует заинтересованность в конечном результате работы организации (например, в достижении общих показателей деятельности медицинской организации: охват граждан профилактическими медицинскими осмотрами, доля граждан, прошедших диспансеризацию, уровень заболеваемости, уровень смертности трудоспособного населения от болезней системы кровообращения и т.д.). В такой организации преобладают вертикальные пути передачи информации: сверху – приказы, распоряжения, снизу – отчеты, запросы. Возникают протяженные линии коммуникации, управленческие решения запаздывают. И как итог, снижается качество и доступность медицинской помощи.

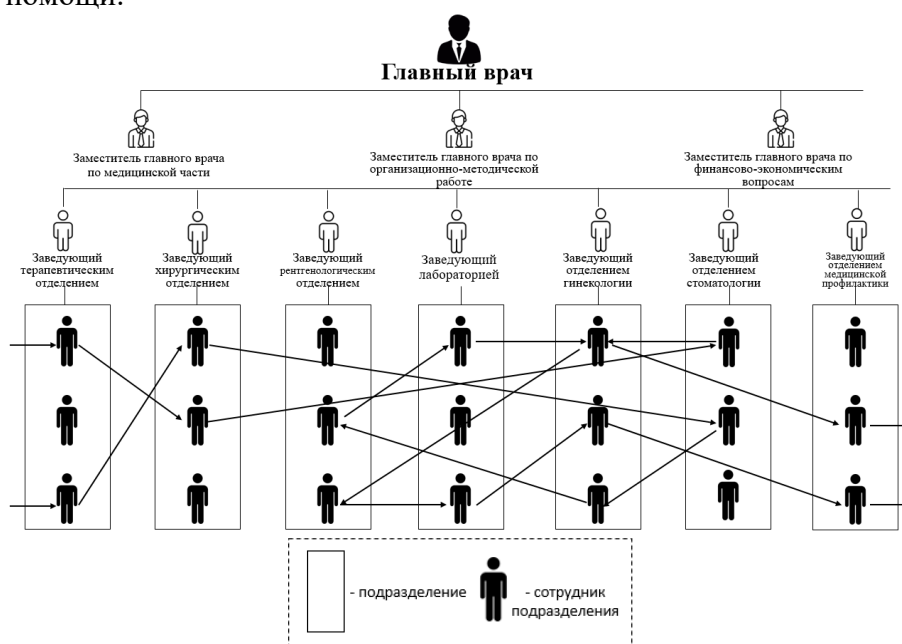


Рис. 1. Схема функционального подхода в управлении организацией.

Применение процессного подхода позволяет руководителю сосредоточить внимание на процессах, выполняемых организацией для достижения основных целей. При этом подразделения рассматриваются и управляются не как отдельные структурные единицы со своими обособленными задачами, а как участники единого процесса. Деятельность всей организации рассматривается как комплекс взаимосвязанных процессов (Рис. 2). Если рассмотреть все процессы в медицинской организации, то визуально это будет выглядеть как сложная, переплетенная сеть. Для оптимизации процесса и создания ценности для пациента и медицинских работников, принятие управленческих решений и внедрение изменений проводятся в рамках процесса, что может снизить результаты работы отдельного подразделения, при этом повысив достижение глобальных целей всей организации.

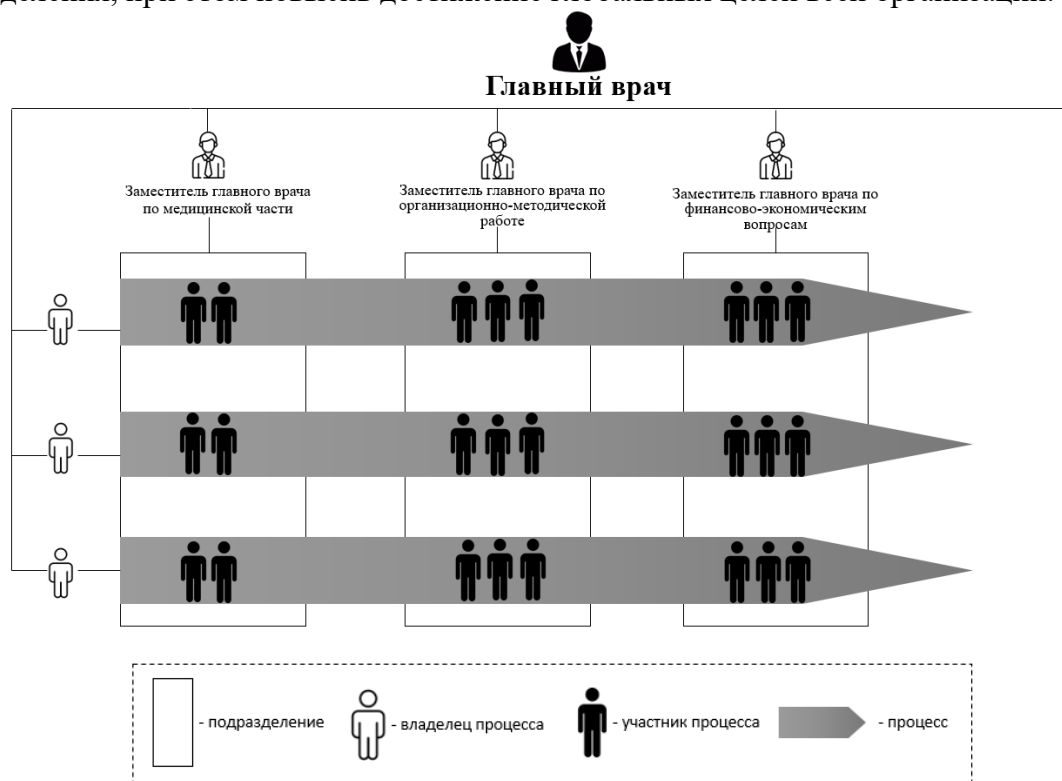


Рис. 2. Схема процессного подхода в управлении организацией.

При внедрении процессного подхода происходит создание горизонтальных связей в организациях. В одном процессе могут быть задействованы сотрудники из разных подразделений. Например, процесс диспансеризации взрослого населения, в котором принимают участие терапевтический кабинет, кабинет акушера-гинеколога, кабинет забора крови, рентгенологический кабинет и т.д. Участники процесса могут напрямую взаимодействовать между собой, самостоятельно координировать деятельность в рамках процесса и решать проблемы без привлечения вышестоящего руководства. Данные преимущества позволяют более оперативно решать возникающие вопросы.

В отличие от функционального подхода, процессная деятельность позволяет объединить работу разных подразделений, которые будут концентрироваться на результатах работы организации в целом. Процессный подход меняет понятие структуры организации. Основным элементом становится процесс. В соответствии с одним из принципов процессного подхода организация представлена не подразделениями, а процессами.

В каждой организации выделяют два вида процессов: основные и вспомогательные процессы. Основные процессы связаны непосредственно с превращением труда в готовую продукцию или услугу (например, процесс приема участкового врача-терапевта, процесс забора крови и др.). Вспомогательные процессы – перемещение предметов труда, ремонт оборудования, уборка помещений и т.д. (например, процесс подготовки регистратором

амбулаторных карт, процесс пополнения запасов лекарственных средств и медицинских изделий в кабинете врача и др.).

Процессный подход имеет ключевые компоненты (Рис. 3). *Входами* процесса являются элементы (материалы, оборудование, документация, информация, персонал, финансы и пр.), претерпевающие изменения в ходе выполнения действий. *Выходами* процесса являются ожидаемые результаты (материальный продукт, так и различного рода услуги или информация), ради которых предпринимаются действия. *Ресурсами* являются компоненты, необходимые для процесса (оборудование, документация, финансы, персонал, инфраструктура, среда и пр.). *Владелец* процесса определяется одним из самых главных компонентов. У каждого процесса должен быть свой владелец. Это человек, имеющий в своем распоряжении необходимое количество ресурсов и отвечающий за конечный результат (выход) процесса. *Поставщики* обеспечивают входные элементы процесса, а *потребители* заинтересованы в получении выходных элементов. У процесса могут быть как внешние, так и внутренние поставщики, и потребители. Если у процесса нет поставщиков, то процесс не будет выполнен. Если у процесса нет потребителей, то процесс не будет востребован. *Показатели* процесса необходимы для получения информации о его работе и принятии соответствующих управленческих решений. Показатели процесса – это набор количественных или качественных параметров, характеризующих сам процесс и его результат (выход).

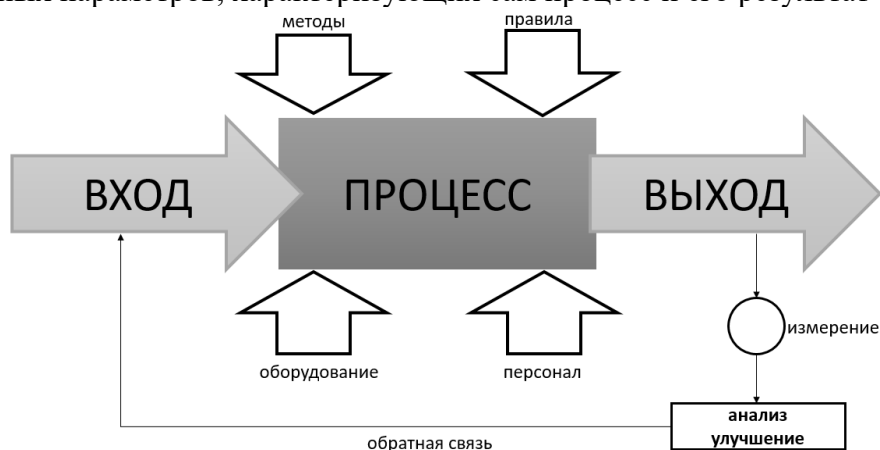


Рис. 3. Ключевые элементы процессного подхода.

Таким образом внедрение и реализация процессного подхода в управлении медицинской организацией позволит координировать действия структурных подразделений, участвующих в одном процессе, повысить результативность и эффективность работы организации, устранить барьеры между функциональными подразделениями, исключить невостребованные процессы, сократить временные и материальные затраты.

Настроить процессы в медицинской организации возможно через реализацию проектов по улучшениям. Выполнение проектов по улучшениям проводится с использованием инструментов бережливого производства и позволяет выполнить критерии Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Одной из основных задач, которую позволяет решить открытие и реализация проекта, является формирование потоков пациентов. Целями обращения пациентов в медицинскую организацию могут являться обращение по заболеванию, прохождение профилактического медицинского осмотра, диспансеризации, получение платных медицинских услуг. При этом пациенты, имеющие признаки инфекционных заболеваний, не должны пересекаться с другими потоками пациентов. Для таких пациентов необходимо выделение отдельного входа и подразделения в медицинской организации для оказания помощи в неотложной форме. Вместе с тем необходимо формирование потоков для персонала в организации. Одним из актуальных направлений является проект, направленный на сокращение сроков ожидания пациентами медицинской помощи и соблюдение требований Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в рамках сроков предоставления

медицинской помощи. Реализация данного проекта позволит повысить доступность медицинской помощи для пациентов и как следствие – удовлетворенность пациентов. Основным эффектом проекта по улучшениям является стандартизация процессов в медицинской организации. Стандартизация – это деятельность по разработке обязательных для исполнения стандартов (алгоритмов, регламентов, инструкций т.д.) улучшенных процессов с целью единообразия действий персонала медицинской организации, что приведет к повышению ценности как для пациентов, так и для персонала. Одной из задач проектов по улучшениям является оптимизация рабочего пространства, которая обеспечивает безопасность, удобство сотрудников и пациентов в медицинской организации. Как правило для достижения этой цели используют инструмент – «система 5С». Открытие и реализация проекта позволяет детально рассмотреть деятельность не только подразделений, но и отдельных сотрудников и произвести выравнивание нагрузки между ними (например, в терапевтическом кабинете – между врачом и средним медицинским работником), а также распределить функции персонала внутри отдельных структурных подразделений. Выполнение проекта позволяет оптимизировать не только работу персонала, но и более продуктивно использовать здания, медицинское оборудование и изделия, финансовые ресурсы медицинской организации, что в целом приводит к повышению эффективности деятельности медицинской организации. Современные тенденции в здравоохранении диктуют не только создание результативных моделей процессов, но и тиражирование опыта по реализации проектов по улучшениям в другие медицинские организации [10].

Идеальными условиями выполнения проекта по улучшению считается внедрение бережливых технологий на все уровни системы организации медицинской помощи и участие всех сотрудников медицинской организации. Внедрение принципов бережливого производства должно происходить от руководителя к участникам процессов (персоналу организации). Для этого необходимо соответствующее обучение как руководителей, так и персонала медицинской организации. Без личного участия и заинтересованности руководителя невозможна реализация проектов по улучшениям в организации.

Реализация проекта происходит в несколько этапов. Первый этап – «Подготовка и открытие проекта» продолжительностью 2-3 недели; второй этап – «Диагностика и целевое состояние» – 4-5 недель; третий этап – «Внедрение улучшений» – 8-10 недель; заключительный четвертый этап – «Закрепление результатов и закрытие проекта» – 3-4 недели.

На этапе *подготовки и открытия* проекта определяются приоритетные проблемные направления для улучшений. Для этого используется ряд подходов:

- принятие решения на общем собрании после открытого обсуждения;
- проведение анкетирования пациентов и/или сотрудников медицинской организации, по результатам которого определяется направление проекта;
- использование листов проблем и листов предложений, которые размещаются в холле медицинской организации, на которых каждый может написать проблемы и предложения по организации медицинской помощи; по результатам анализа данных листов принимается решение об открытии проекта;
- использование лучших практик, которые были получены по результатам реализации проектов в других медицинских организациях. Открытие проекта фиксируется приказом (распоряжением) руководителя медицинской организации о реализации проекта по улучшению.

Следующим шагом первого этапа является формирование команды проекта по улучшению. Приказом (распоряжением) руководителя медицинской организации утверждаются задачи и цели деятельности рабочей группы проекта, ее полномочия и состав. В рабочую группу рекомендуется включать сотрудников, наиболее заинтересованных в улучшениях на предприятии, опытных сотрудников, знающих проблемы отдельных процессов. Первый этап завершается оформлением стенда проекта, наполнение которого осуществляется в течение всего процесса реализации проекта по улучшению, и формированием паспорта проекта. Цель создания информационного стенда – информирование сотрудников медицинской организации о ходе реализации проекта.

Информационный стенд проекта размещается в месте проведения совещаний (проектная комната Обеи). Паспорт проекта – краткая характеристика проектной работы, содержащая описание основных частей работы с обязательным указанием названия проекта, рамок проекта, вовлеченных лиц, обоснования выбора направления по улучшению, цели (целевые показатели), планового эффекта, ключевых событий проекта.

Для оценки реализации проекта и достижения целевых показателей создается инфоцентр. Инфоцентр – инструмент декомпозиции целей, используемый для визуального управления процессами в организации, который позволяет рассматривать деятельность отдельного структурного подразделения или в целом медицинской организации с позиций ключевых показателей эффективности: S – безопасности, Q – качества, D – исполнения заказа, C – финансовых затрат, M – корпоративной культуры (SQDCM) [11]. Данный инструмент за счет визуального представления результатов проекта, выраженных в показателях, позволяет выявлять проблемы и повышать скорость принятия управленческих решений, а также формирует качественные каналы постоянной обратной связи для руководителей различных уровней управления медицинской организации (главный врач, главная медицинская сестра, заведующие отделениями др.). Так, инфоцентр позволяет визуализировать и повышать прозрачности всех процессов, оперативно выявлять потери и проблемы, принимать управленческие решения, повышать кросс-функциональную коммуникацию между персоналом и руководством.

На втором этапе проекта по улучшению проводится *диагностика и устанавливается целевое состояние процессов*. Основным инструментом диагностики является картирование потока создания ценности и анализ текущего состояния процесса. Далее с применением инструментов бережливого производства проводится выявление проблем и работа с ними. Результатом является составление карты целевого состояния процесса. Данный этап завершается стартовым совещанием, на котором рабочая команда защищает проект по улучшению и предлагает план мероприятий («дорожная карта») по достижению целевого состояния, который утверждается руководителем медицинской организации или представителем органа исполнительной власти в сфере здравоохранения.

На третьем этапе осуществляется *выполнение плана мероприятий* согласно установленным срокам. Необходимым условием на данном этапе является периодическая оценка достижения целевых показателей процесса, и корректировка выполнения плана мероприятий при выявлении отклонений.

На четвертом этапе необходим *постоянный мониторинг устойчивости улучшений и проведение корректирующих действий*. Для проведения мониторинга устойчивости улучшений, которые были внедрены в результате реализации проекта, необходимо придерживаться плана проведения наблюдения (Рис. 4).

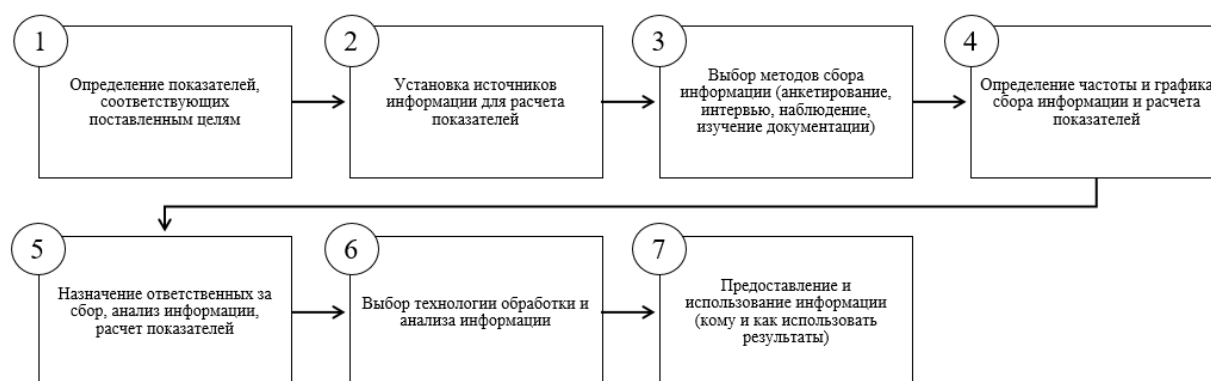


Рис. 4. План проведения мониторинга устойчивости улучшений проекта.

Результатом проекта является стандартизация процесса для сохранения и стабилизации достигнутых результатов в организации. Разработанные и внедренные стандарты должны пересматриваться не реже одного раза в год и обновляться по мере необходимости.

Таким образом, медицинскую деятельность необходимо рассматривать как комплекс взаимосвязанных процессов, направленный на поддержание и восстановление здоровья, реализующийся в медицинской организации. Перед современным руководителем стоит задача по управлению деятельностью и ресурсами медицинской организации с использованием процессного подхода, который обеспечит высокую результативность и эффективность работы организации. Реализация проектов по улучшениям с использованием инструментов бережливого производства в медицинских организациях позволит соблюсти приоритет интересов и права пациентов, улучшить организацию оказания медицинской помощи, повысить качество и доступность медицинской помощи, удовлетворенность как пациентов, так и медицинских работников.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В.

Анализ литературы по теме исследования – Романова Е.Н., Андреева Е.В.

Написание текста – Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В.,

Редактирование – Романова Е.Н., Андреева Е.В.

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

Долевое участие каждого автора:

Евстафьева Ю.В. – 25%

Романова Е.Н. – 25%

Бобрович В.В. – 25%

Андреева Е.В. – 25%

Список литературы:

1. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> (Дата обращения: 16 октября 2022).
2. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Патрушев М.А. Философия развития здравоохранения: Практика проектного управления. М.: Медицинское информационное агентство. 2021.
3. Указ Президента РФ от 02.07.2021 № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_389271/ (Дата обращения: 16 октября 2022).
4. Тегза В.Ю., Ивченко Е.В. Научное обоснование совершенствования управления в медицинских организациях на основе процессного подхода в условиях цифровизации здравоохранения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Эффективное управление и контроль в здравоохранении». Санкт-Петербург. 2022. 92-97.
5. Иванов А.И., Сударев И.В., Никифоров С.А., Гандель В.Г. Процессный подход при оказании медицинской помощи. Ремедиум. 2010. 10. 51-54.
6. Чолоян С.Б., Екимов А.К., Павловская О.Г., Шеенкова М.В., Дмитриева И.В., Байгазина Е.Н., Данилова Л.В. Современное управление медицинской организацией на основе процессного подхода в российских научных публикациях. Менеджер здравоохранения. 2019. 8. 14-24.
7. Гритчина И.А., Загородский А.Н. Управление медицинской организацией с применением принципов процессного, системного подходов и маркетинга. Заместитель главного врача. 2015. 4. 48-59.

8. Приказ Росстандарта от 28.09.2015 № 1391-ст «ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194941/ (Дата обращения: 16 октября 2022).
9. Романюк Е. П., Мисинева И. А. Использование инновационных технологий управления на основе процессного подхода в деятельности учреждений здравоохранения. Материалы XXIV Международной научно-практической конференции, посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. Красноярск. 2020. 746-747.
10. Методические рекомендации «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_343850/ (Дата обращения: 16 октября 2022).
11. Эффективный инфоцентр. Рабочая тетрадь участника. URL: http://government.itcvo.ru/content/catalog_image/xposts/170/effektivni_infotsentr._rabochaa_tetrad_uchastnika_1.pdf (Дата обращения: 16 октября 2022).

References:

1. Decree of the President of the Russian Federation of July 21, 2020 No. 474 "On the National Development Goals of the Russian Federation for the period up to 2030". Available on: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> (Access date 16 Oct 2022). in Russian.
2. Najgovzina N.B., Filatov V.B., Patrushev M.A. Philosophy of healthcare development: Practice of project management. M. Publishing House «Medical Information Agency» LLC. 2021. in Russian.
3. Decree of the President of the Russian Federation of July 2, 2021 No. 400 "On the National Security Strategy of the Russian Federation". Available on: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_389271/ (Access date 16 Oct 2022). in Russian.
4. Tegza V.Ju., Ivchenko E.V. Scientific rationale for improving management in medical organizations based on a process approach in the context of digitalization of healthcare. Materials of the All-Russian scientific and practical conference "Effective management and control in healthcare". Saint Petersburg. 2022. 92-97. in Russian.
5. Ivanov A.I., Sudarev I.V., Nikiforov S.A., Gandel' V.G. Process approach in the provision of medical care. Remedium. 2010. 10. 51-54. in Russian.
6. Cholojan S.B., Ekimov A.K., Pavlovskaja O.G., Sheenkova M.V., Dmitrieva I.V., Bajgazina E.N., Danilova L.V. Modern management of a medical organization based on a process approach in Russian scientific publications. Health care manager. 2019. 8. 14-24. in Russian.
7. Gritchina I.A., Zagorodskij A.N. Management of a medical organization using the principles of process, system approaches and marketing. Deputy' chief physician. 2015. 4. 48-59 in Russian.
8. Order of Rosstandart dated September 28, 2015 No. 1391-st "GOST R ISO 9001-2015. National standard of the Russian Federation. Quality management systems. Requirements". Available on: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194941/ (Access date 16 Oct 2022). in Russian.
9. Romanjuk E. P., Misineva I. A. The use of innovative management technologies based on a process approach in the activities of healthcare institutions. Materials of the XXIV International Scientific and Practical Conference dedicated to the memory of the general designer of rocket and space systems Academician M. F. Reshetnev. Krasnoyarsk. 2020. 746-747. in Russian.
10. Guidelines "A new model of a medical organization providing primary health care". Available on: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_343850/ (Access date 16 Oct 2022). in Russian.
11. Effective information center. Participant's workbook. Available on: http://government.itcvo.ru/content/catalog_image/xposts/170/effektivni_infotsentr._rabochaa_tetrad_uchastnika_1.pdf. (Access date 16 Oct 2022). in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_98

УДК 617.7-085:615.36

Ланда И.В., Таскина Е.С., Харинцева С.В.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНАЛАМИНА®
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

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

Резюме. В связи с высокой распространенностью заболеваний заднего отрезка глаза поиск эффективных методов их лечения особенно актуален. В последние годы широко применяется нейропротекторная терапия, которая считается перспективным направлением благодаря патогенетически доказанному механизму действия. Применение биогенных пептидов в офтальмологии, в том числе детской, позволяет активировать процессы репарации и межклеточного взаимодействия клеток сетчатки. В литературном обзоре представлены данные о строении и фармакологическом действии препарата Ретиналамин®, а также о результатах его применения при различных офтальмологических заболеваниях.

Ключевые слова: Ретиналамин®, нейропротекция, биогенные пептиды, пептидные биорегуляторы.

Landa I.V., Taskina E.S., Kharintseva S.V.

EFFICACY OF RETINALAMIN® IN VARIOUS OPHTHALMOLOGICAL DISEASES*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 6720000*

Abstract. Due to the high prevalence of the posterior eye segment diseases, the search for effective methods of their treatment is especially relevant. In recent years, neuroprotective therapy has been widely used, which is considered a promising direction due to a pathogenetically proven mechanism of action. The use of biogenic peptides in ophthalmology, including pediatric ophthalmology, makes it possible to activate the processes of reparation and intercellular interaction of retinal cells. The literature review presents data on the structure and pharmacological action of Retinalamin®, as well as the results of its use in various ophthalmic diseases.

Keywords: Retinalamin®, neuroprotection, biogenic peptides, peptide bioregulators.

Дистрофические заболевания заднего отрезка глаза, такие как диабетическая ретинопатия, миопическая болезнь, возрастная макулярная дегенерация, глаукома, тапеторетинальная абiotрофия являются распространенными причинами нарушения зрения и слепоты во всем мире. В настоящее время отмечается тенденция к росту частоты данных заболеваний, в том числе и в более молодом возрасте [1-4]. По результатам проведенного мета-анализа за период с 1990 по 2020 гг. был сформулирован прогноз, в котором к 2050 г. около 61 миллиона человек будут слепыми, а примерно 474 миллиона будут иметь умеренные и тяжелые нарушения зрения [5]. В связи с этим поиск лекарственных средств, позволяющих осуществлять патогенетически обоснованное безопасное лечение пациентов с дегенеративными заболеваниями сетчатки и зрительного нерва, является актуальной задачей современной офтальмологии.

Перспективным направлением в лечении офтальмологических заболеваний является применение препаратов с нейропротекторным действием, эффективность которых подтверждена в ходе рандомизированных контролируемых исследований. Для достижения клинически значимого эффекта нейропротекторы должны иметь специфические точки приложения в структурах сетчатки, эффективно преодолевать гематоретинальный барьер и достигать фоторецепторы в терапевтических концентрациях. В офтальмологической практике нейропротекторы представлены препаратами прямого действия, которые непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя факторы клеточного повреждения. К ним относятся неферментные антиоксиданты, антигипоксантаы, α-агонисты,

природные витамины и флавоноиды, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы глутаматных рецепторов, а также биогенные пептиды [6, 7].

Механизм действия Ретиналамина®. Первые исследования по изучению эффективности и безопасности пептидных биорегуляторов в офтальмологии были проведены в рамках проекта Центрального военно-медицинского управления Минобороны СССР в 1980-х г., основной задачей которых была разработка нового препарата для улучшения функций сетчатки после воздействия лазерного оружия [7]. В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон предложили теорию пептидной биорегуляции с участием биогенных пептидов направленных на поддержание структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций. Согласно предложенной концепции пептидные биорегуляторы способны осуществлять трансмембранный перенос информации, необходимой для развития, взаимодействия и функционирования клеток, что способствует восстановлению утраченных функций и торможению местных патологических процессов [6, 7]. Регуляторные пептиды характеризуются отсутствием токсичности, аллергенности, иммуногенности, канцерогенности и тератогенности, что позволяет использовать их у пациентов разных возрастных групп как при монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения [6, 7].

Препараты, полученные из тканей головного мозга и сетчатки крупного рогатого скота, выполняют функцию нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. В настоящее время в офтальмологической практике используется Ретиналамин® производства ООО «Герофарм» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение ЛС-000684, который не имеет аналогов [7, 8]. Вопрос обоснованности применения данного препарата при различной офтальмологической патологии остается актуальным для изучения. Ретиналамин® представляет собой лиофилизат, полученный путем уксусно-кислой экстракции из сетчатки глаза крупного рогатого скота и содержащий комплекс водорастворимых низкомолекулярных полипептидных фракций с молекулярной массой от 1000 до 10000 дальтон. Учитывая малые размеры молекул, препарат способен проникать через гематоретинальный барьер в ткани сетчатки [8].

Ретиналамин® оказывает тканеспецифический цитопротекторный эффект на фоторецепторы, ганглиозные клетки и пигментный эпителий сетчатки. Механизм действия препарата обусловлен стабилизацией клеточных мембран, регулированием процессов перекисного окисления липидов, нормализацией энергетических процессов и обмена веществ внутри клетки, антикоагулянтной и антиагрегантной активностью. Также препарат обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, которое выражается в увеличении экспрессии рецепторов на Т- и В-лимфоцитах и стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов. Более того, Ретиналамин® оказывает активирующее действие на клетки сетчатки, стимулируя процессы их функционального взаимодействия. Репаративное действие Ретиналамина® в отношении поврежденных структур глазного дна и сосудистой стенки обусловлено нормализацией внутриклеточного синтеза белка [9, 10].

Согласно инструкции по применению, Ретиналамин® имеет несколько путей введения: парабульбарно или внутримышечно по 5 мг 1 раз в сутки, курс лечения составляет 10 дней. Препарат растворяют в 1-2 мл воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида или 0,5% раствора Прокаина (Новокаина). Альтернативный способ введения препарата был предложен Исайкиной Н.В. и соавторами. 20 крысам породы Wistar эпиретинально через прокол плоской части цилиарного тела вводили 0,25 % раствор Ретиналамина® (содержимое флакона 5 мг предварительно растворяли в 2 мл физиологического раствора) в дозе 0,01 мл. Общая продолжительность эксперимента составила 21 день, в ходе которого проводился наружный осмотр, офтальмоскопия с фоторегистрацией и гистологическое исследование глаз после энуклеации. Полученные результаты подтверждают безопасность эпиретинального введения с возможностью создания депо препарата у диска зрительного нерва [11]. Астахов Ю.С. и соавторы в ходе рандомизированного слепого контролируемого исследования продемонстрировали клиническую эффективность эндоназального введения Ретиналамина® при открытоугольной глаукоме I-II стадий с компенсированным внутриглазным давлением и

возрастной макулярной дегенерацией [12]. Метод эндоназального электрофореза имеет преимущества в виде неинвазивности, отсутствия болевых ощущений и аллергических реакций [12]. По отдаленным результатам эффективности и безопасности лечения Ретиналамином® внутримышечный способ введения препарата считается наиболее оптимальным, учитывая тканеспецифическое действие регуляторных пептидов, а также минимальные риски осложнений [13].

Применение Ретиналамина® при первичной открытоугольной глаукоме. В основе прогрессии глаукоматозного процесса лежит 3 основных звена патогенеза, которые включают механическое повреждение диска зрительного нерва, дисциркуляторные и метаболические расстройства. Эффективность терапии нейропротекторными препаратами может быть оценена только в условиях компенсированного внутриглазного давления [14, 15, 16].

Егоров Е.А. и соавторы выявили положительную динамику по ряду показателей (острота зрения, поля зрения и внутриглазное давление по Маклакову) через 3 месяца после 10-ти дневного курса внутримышечного введения препарата в дозировке 5 мг. Комплексное офтальмологическое обследование проводилось в момент обращения пациента, а затем через 10 дней, 1 и 3 месяца после лечения. Наибольшая эффективность нейропротекторного лечения была зафиксирована у пациентов с I-II стадиями компенсированной открытоугольной глаукомы [16]. В 2019 году было проведено рандомизированное исследование, при котором было зарегистрировано достоверное улучшение периметрических (среднее отклонение – MD и стандартное отклонение паттернов – PSD) и электрофизиологических (амплитуды и латентности компонентов P50 и N95) показателей, стабилизация средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки. В основную группу входили 180 пациентов (355 глаз) в возрасте $65 \pm 8,2$ года. Ретиналамин® вводился двухкратно с интервалом в 6 месяцев, период наблюдения составил 12 месяцев. При этом статистически значимого улучшения остроты зрения, изменения офтальмотонуса и средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в процессе лечения не было выявлено [17].

Алексеев В.Н. и соавторы провели эксперимент на кроликах породы Серая шиншилла, у которых смоделировали адреналин-индуцируемую глаукому. Далее проводили лечение сформированного глаукоматозного симптомокомплекса биогенными пептидами или эпителином и проводили морфометрический анализ клеток сетчатки. В ходе исследования был выявлен нейропротекторный эффект пептидов на мелкие и средние ганглиозные клетки, а также повышение активности мюллеровских клеток [18].

Согласно данным Астахова Ю.С. и соавторов, у пациентов с I-II стадиями глаукомы после лазерного и хирургического лечения, получавших курс эндоназального электрофореза с введением Ретиналамина®, отмечалось достоверное повышение остроты зрения с 0,74 до 0,84, снижение процента абсолютных и относительных скотом с 7,7% до 7,1%, увеличение толщины слоя нервных волокон, а также повышение толерантности зрительного нерва к нагрузкам по результатам электрофизиологических исследований. [12]

Применение Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации. В настоящее время возрастная макулярная дегенерация относится к мультифакториальным заболеваниям, патогенез которой не в полной мере изучен.

Предложено 4 основных звена патогенеза:

- первичное физиологическое повреждение пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха в процессе старения;
- активация окислительных процессов в сетчатке и развитие воспалительной реакции;
- генетически детерминированный запуск развития заболевания;
- дисциркуляторные нарушения в тканях сетчатки [19].

Астахов Ю.С. и соавторы показали, что у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, получавших препарат при помощи эндоназального электрофореза, статистически значимо улучшалась острота зрения, уменьшалось количество относительных и абсолютных скотом, стабилизировалась толщина сетчатки макулярной области, повышалась функциональная активность сетчатки в макулярной области, а также стабилизировалась

площадь отложения липофусцина на аутофлюоресценции глазного дна. При этом максимальный эффект от лечения наступает через 3 месяца и имеет тенденцию к снижению через 6 месяцев. По этой причине авторами рекомендовано повторять курс лечения каждые 6 месяцев [12].

Нероев В.В. и соавторы получили схожие результаты по эффективности внутримышечных инъекций Ретиналамина® у пациентов с различными стадиями «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации по данным мультифокальной электроретинографии. Кратность курсов лечения составила 1 и 2 раза в течение полугода. Положительная динамика функционального состояния сетчатки наблюдалась на 2 месяце после лечения. Наибольший терапевтический результат регистрировался на 5 месяце после повторного курса лечения препаратом (через 3 месяца) и характеризовался повышением плотности Р1 компонента мультифокальной электроретинографии, наиболее выраженным в центральном кольце, соответствующем фовеолярной зоне. При атрофической форме возрастной макулярной дегенерации положительная динамика макулярной функции появлялась на 5 месяце после двукратного введения препарата с интервалом в 3 месяца [20].

В метаанализе 11 отечественных рандомизированных клинических исследований за период 2006-2017 годы была показана эффективность применения Ретиналамина® у пациентов с «сухой» возрастной макулярной дегенерацией. На фоне лечения статистически значимо повышалась острота зрения, регистрировалась нормализация периметрических и электроретинографических показателей. Положительная динамика выявлялась в течение 3 месяцев после курса лечения и сохранялась при повторном введении препарата в интервале 3-6 месяцев [21].

Егоров Е.А. и соавторы оценили эффективность и переносимость Ретиналамина® у 4172 пациентов в возрасте старше 18 лет с «сухой» или «влажной» формами возрастной макулярной дегенерации, первичной открытоугольной глаукомой с компенсированным внутриглазным давлением, диабетической ретинопатией и миопической болезнью. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев с назначением двух курсов лечения. В ходе исследования отмечена положительная динамика периметрических индексов, увеличение остроты зрения и периферических границ поля зрения, уменьшение количества скотом в сроки 1 и 3 месяцев от начала терапии. При проведении двух последовательных курсов с интервалом в 3 месяцев наблюдалась стабилизация оцениваемых показателей и хорошая переносимость лечения с отсутствием нежелательных эффектов [22].

Подтвержденным рядом исследований положительный терапевтический эффект Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации обусловлен выраженным цитопротекторным влиянием на пигментный эпителий сетчатки, нормализацией про- и противовоспалительных факторов, ингибированием токсического влияния ацидоза и продуктов перекисного окисления липидов, активацией взаимодействия клеток сетчатки [12, 19, 20, 21].

Применение Ретиналамина® при диабетической ретинопатии. Важными критериями успешного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии является максимальный контроль уровня глюкозы в крови и артериального давления, а также коррекция липидного обмена. При сахарном диабете возникает эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению функционирования гематоофтальмического барьера. Повреждение тканей сетчатки на фоне гипергликемии происходит последовательно от небольших начальных изменений в виде повышенной проницаемости ретинальных сосудов (непролиферативная ретинопатия) до изменений, связанных с окклюзией сосудов и прогрессией ишемических повреждений (препролиферативная ретинопатия), а затем до наиболее тяжелой стадии с развитием неоваскуляризации и фиброгенеза (пролиферативная ретинопатия) [23, 24].

Канюкова Ю. В. доказала эффективность проведения панретиальной лазерной коагуляции у пациентов с диабетической ретинопатией различных стадий в сочетании с применением Ретиналамина®. На фоне данного лечения зафиксирована статистически значимая стабилизация прогрессии диабетических изменений на сетчатке и нормализация

зрительных функций (повышение остроты зрения на 0,15-0,3, улучшение параметров электроретинографии) [24].

Габдрахманова А.Ф. и соавторы провели оценку гемодинамики глаза у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией на фоне лечения Ретиналамином®. Препарат был включен в состав комплексной терапии и вводился парабульбарно по 0,5 мл (2,5 мг) в оба глаза 1 раз в сутки в течение 10 дней. По результатам исследования было выявлено, что включение в состав комплексной терапии нейпротектора Ретиналамина® улучшает показатели регионарной гемодинамики, что проявляется в снижении компенсаторно повышенных линейных скоростных показателей кровотока и уменьшения индекса резистентности. При сахарном диабете Ретиналамин®, вероятнее всего, оказывает терапевтическое воздействие благодаря протекторному влиянию на эндотелий сосудов, что приводит к нормализации глазной гемодинамики и уменьшению гипоксии тканей сетчатки [25].

Применение Ретиналамина® при отслойке сетчатки. По данным многоцентрового открытого сравнительного контролируемого рандомизированного исследования офтальмопротектора Ретиналамина® в период с 2009 по 2014 гг. наблюдалась положительная динамика зрительных функций в виде повышения остроты зрения, улучшения показателей светочувствительности сетчатки, визоконтрастометрии и электроретинографии у пациентов с регматогенной и травматической отслойкой сетчатки в режиме ежедневного парабульбарного введения в течение 10 дней с момента прилегания сетчатки после успешной хирургии [26].

Применение Ретиналамина® при катаракте. Александрова Т.Е. и соавторы провели рандомизированное исследование катарактостатического эффекта Ретиналамина® при местном парабульбарном введении у пациентов с поствоспалительной хориоретинальной дистрофией. Препарат вводился в дозировке 5 мг через день курсом 10 дней, оценка плотности хрусталика и зрительных функций проводилась ежегодно после каждого повторного курса восстановительного лечения на протяжении 4 лет. Согласно полученным данным, включение Ретиналамина® в состав комплексного лечения поствоспалительной хориоретинальной дистрофии оказывает статистически значимое торможение темпов созревания катаракты [27].

Заключение. Нейпротекторная терапия препаратами пептидной структуры является перспективным методом лечения пациентов с различными заболеваниями заднего отрезка глаза. В основу биологической регуляции положен принцип «пептидного каскада», заключающийся в том, что экзогенное введение регуляторных пептидов или их эндогенный выброс ведёт к высвобождению веществ, для которых исходный пептид служит индуктором. По этой причине, положительная динамика от применения данных препаратов наступает не сразу, а имеет отсроченный во времени эффект.

Назначение современного препарата Ретиналамин® с адресным, патогенетически обоснованным эффективным терапевтическим действием в комплексной терапии ряда офтальмологических заболеваний обеспечивает сохранение фоторецепторов сетчатки, ганглионарных клеток и волокон зрительного нерва, что способствует стабилизации и/или улучшению зрительных функций. Согласно результатам исследований Ретиналамин® позволяет увеличивать период трудоспособности, снижает процент инвалидизации, а также повышает качество жизни пациентов. Таким образом, проведя анализ доступной литературы можно заключить, что Ретиналамин® имеет широкий спектр показаний для назначения в офтальмологической практике как с профилактической, так и с лечебной целью.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Ланда И.В. – 40% (подбор и анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Таскина Е.С. – 30 % (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Харинцева С.В. – 30% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание обзора литературы не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Li J.Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschitz M.M., Holz F.G., Finger R.P. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020. 104(8). 1077-1084. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
2. Gallo Afflitto G., Aiello F., Cesareo M., Nucci C.J. Primary Open Angle Glaucoma Prevalence in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glaucoma*. 2022. 31(10). 783-788. DOI: 10.1097/IJG.0000000000002083.
3. Hansen M.H., Hvid-Hansen A., Jacobsen N., Kessel L. Myopia prevalence in Denmark – a review of 140 years of myopia research. *Acta Ophthalmol*. 2021. 99(2). 118-127. DOI: 10.1111/aos.14562.
4. Sacchetti M., Mantelli F., Merlo D., Lambiase A.J. Systematic Review of Randomized Clinical Trials on Safety and Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol*. 2015. 2015. 737053. DOI: 10.1155/2015/737053.
5. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021. 9(2). 130-143. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3.
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины (25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований). Санкт-Петербург. Наука. 1998.
7. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020. 98(3). 165-177. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
8. Егоров Е.А., Еричев В.П., Страхов В.В., Петров С.Ю., Романова Т.Б., Васина М.В., Зинина В.С., Макарова А.С., Казанова С.Ю., Ярцев А.В. Структурно-функциональные изменения сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при компенсированном внутриглазном давлении на фоне ретинопротекторной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2019. 135(3). 20-30.
9. Сайдашева Э.И. Нейроретинопротекция в педиатрической офтальмологической практике. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017. 12(4). 204-209. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-204-209.
10. Антонов А.А., Макарова А.С., Решикова В.С. Экспериментальные исследования эффективности Ретиналамина. *Национальный журнал Глаукома*. 2017. 16(3). 98-102.
11. Исайкина Н.В., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Возможность применения ретиналамина методом эпиретинального введения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. 6. [дата обращения 15.11.2022]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23992>.
12. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения Ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2013. 5(2). 45-49.
13. Харинцева С.В. Ретинопротекторная терапия диабетического макулярного отека у пожилых людей. *Успехи геронтологии*. 2011. 24(3). 521-523.
14. Страхов В.В., Егоров Е.А., Еричев В.П., Ярцев А.В., Петров С.Ю., Дорофеев Д.А. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований. *Вестник офтальмологии*. 2020. 136(5). 58-66. DOI: 10.17116/oftalma202013605158.
15. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. Нейропротекторная терапия глаукомы: методические рекомендации. Москва. Апрель, 2012. 4-10.

16. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2014. 15(4). 188.
17. Егоров Е.А., Еричев В.П., Страхов В.В., Петров С.Ю., Романова Т.Б., Васина М.В., Зинина В.С., Макарова А.С., Казанова С.Ю., Ярцев А.В. Структурно-функциональные изменения сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при компенсированном внутриглазном давлении на фоне ретинопротекторной терапии. Вестник офтальмологии. 2019. 135(3). 20-30. DOI: 10.17116/ofalma201913503120.
18. Алексеев В.Н. Чурилина Н.Ю. Павлова Е.А. Морфометрическое обоснование нейрпротекторного действия пептидов при первичной открытоугольной глаукоме. Успехи современного естествознания. 2008. 2. 89-91.
19. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В., Даутова З.А. Современный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации сухой формы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014. 9(2). 141-144
20. Нероев В.В., Зайцева О.В., Охоцимская Т.Д., Цапенко И.В., Лантух Е.П. Эффективность Ретиналамина у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при различной кратности курсов внутримышечных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2016. 9(1). 39-46. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-39-46.
21. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии "сухой" формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. 4. 219-225. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-69-79.
22. Егоров Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. 35-38. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-1-35-38.
23. Жалалова Д.З., Косимов Ж., Мансуров Ш., Жабборов Ш. Эпидемиология, распространённость, факторы риска и прогрессирования диабетической ретинопатии. Science and innovation. 2022. 3. 356-36. DOI: 10.5281/zenodo.6806147.
24. Канюкова Ю.В. Результаты проведения панретиальной лазерной коагуляции у больных сахарным диабетом в сочетании с применением Ретиналамина. Кубанский научный медицинский вестник. 2011. 1(124). 51-54.
25. Габдрахманова А.Ф., Галлямова Г.Р., Александров А.А. Состояние гемодинамики глаза при диабетической ретинопатии и офтальмонейропротекция. Медицинский вестник Башкортостана. 2014. 9(2). 110-114.
26. Астахов Ю.С., Белова Т.В., Бойко Э.В., Луковская Н.Г., Рябцева А.А., Сайгина Е.А., Терехова И.В., Фокина Д.В. Эффективность Ретиналамина в комплексном лечении регматогенной отслойки сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2016. 9(4). 69-77. DOI: 10.17816/OV9469-77.
27. Александрова Т.Е., Александров Е.И. К вопросу о пептидных биорегуляторах: Ретиналамин обладает катарактостатическим эффектом? Офтальмологические ведомости. 2008. 1(4). 52-56.

References:

1. Li J.Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschwitz M.M., Holz F.G., Finger R.P. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2020. 104(8). 1077-1084. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
2. Gallo Afflitto G., Aiello F., Cesareo M., Nucci C.J. Primary Open Angle Glaucoma Prevalence in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. Glaucoma. 2022. 31(10). 783-788. DOI: 10.1097/IJG.0000000000002083.
3. Hansen M.H., Hvid-Hansen A., Jacobsen N., Kessel L. Myopia prevalence in Denmark – a review of 140 years of myopia research. Acta Ophthalmol. 2021. 99(2). 118-127. DOI: 10.1111/aos.14562.

4. Sacchetti M., Mantelli F., Merlo D., Lambiase A.J. Systematic Review of Randomized Clinical Trials on Safety and Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol.* 2015. 2015. 737053. DOI: 10.1155/2015/737053.
5. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021. 9(2). 130-143. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3.
6. Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Cytomedins (25 years of experience in experimental and clinical studies). St. Petersburg. The science. 1998. in Russian.
7. Khavinson V.Kh. Medicinal peptide preparations: past, present, future. *Clinical medicine.* 2020. 98(3). 165-177. in Russian. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
8. Egorov E. A., Elichev V. P., Strakhov V. V., Petrov S. Yu., Romanova T. B., Vasina M. V., Zinina V. S., Makarova A. S., Casanova S.Yu., Yartsev A.V. Structural and functional changes in the retina in patients with primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure during retinoprotective therapy. *Bulletin of ophthalmology.* 2019. 135(3). 20-30. in Russian.
9. Saydasheva E.I. Neuroretinoprotection in pediatric ophthalmic practice. *Russian pediatric ophthalmology.* 2017. 12(4). 204-209. in Russian. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-204-209.
10. Antonov A.A., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Experimental studies of the effectiveness of Retinalamin. *National Journal of Glaucoma.* 2017. 16(3). 98-102. in Russian.
11. Isaikina N.V., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. The possibility of using Retinalamine by epiretinal administration. *Modern problems of science and education.* 2015. 6. in Russian. [cited 15.11.2022]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23992>.
12. Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. Experience in the use of Retinalamin in the treatment of glaucoma neuroopticopathy and age-related macular degeneration. *Ophthalmological records.* 2013. 5(2). 45-49. in Russian.
13. Kharintseva S.V. Retinoprotective therapy for diabetic macular edema in the elderly. *Advances in Gerontology.* 2011. 24(3). 521-523. in Russian.
14. Strakhov V.V., Egorov E.A., Elichev V.P., Yartsev A.V., Petrov S.Yu., Dorofeev D.A. The effect of long-term retinoprotective therapy on the progression of glaucoma according to structural and functional studies. *Bulletin of ophthalmology.* 2020. 136(5). 58-66. in Russian. DOI: 10.17116/oftalma202013605158.
15. Egorov E.A., Egorov A.E., Brezhnev A.Yu. Neuroprotective therapy of glaucoma: guidelines. Moscow. April, 2012. 4-10. in Russian.
16. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. The effectiveness of Retinalamin in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology.* 2014. 15(4). 188. in Russian.
17. Egorov E.A., Elichev V.P., Strakhov V.V., Petrov S.Yu., Romanova T.B., Vasina M.V., Zinina V.S., Makarova A.S., Casanova S.Yu., Yartsev A.V. Structural and functional changes in the retina in patients with primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure during retinoprotective therapy. *Bulletin of ophthalmology.* 2019. 135(3). 20-30. in Russian. DOI: 10.17116/oftalma201913503120.
18. Alekseev V.N., Churilina N.Yu., Pavlova E.A. Morphometric substantiation of the neuroprotective effect of peptides in primary open-angle glaucoma. *Successes of modern natural science.* 2008. 2. 89-91. in Russian.
19. Fedotova T.S., Khokkanen V.M., Trofimova S.V., Dautova Z.A. A modern approach to the treatment of dry age-related macular degeneration. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2014. 9(2). 141-144. in Russian.
20. Neroev V.V., Zaitseva O.V., Okhotsimskaya T.D., Tsapenko I.V., Lantukh E.P. Efficacy of Retinalamin in patients with dry form of age-related macular degeneration with different frequency rates of intramuscular injections. *Russian ophthalmological journal.* 2016. 9(1). 39-46. in Russian. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-39-46.

21. Elichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of retinoprotective therapy for the "dry" form of AMD using the drug Retinalamin® on the dynamics of visual acuity of breast cancer. Clinical ophthalmology. 2017. 4. 219-225. in Russian. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-69-79.
22. Egorov E.A. Experience in the use of Retinalamin in various ophthalmic diseases. breast cancer. Clinical ophthalmology. 2017. 35-38. in Russian. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-1-35-38.
23. Zhalalova D.Z., Kosimov Zh., Mansurov Sh., Zhabborov Sh. Epidemiology, prevalence, risk factors and progression of diabetic reptinopathy. Science and innovation. 2022. 3. 356-36. in Russian. DOI: 10.5281/zenodo.6806147.
24. Kanyukova Yu.V. The results of panretinal laser coagulation in patients with diabetes mellitus in combination with the use of Retinalamine. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2011. 1(124). 51-54. in Russian.
25. Gabdrakhmanova A.F., Galliamova G.R., Aleksandrov A.A. The state of eye hemodynamics in diabetic retinopathy and ophthalmoneuroprotection. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014. 9(2). 110-114. in Russian.
26. Astakhov Yu.S., Belova T.V., Boiko E.V., Lukovskaya N.G., Ryabtseva A.A., Saigina E.A., Terekhova I.V., Fokina D.V. The effectiveness of Retinalamin in the complex treatment of rhegmatogenous retinal detachment. Ophthalmological records. 2016. 9(4). 69-77. in Russian. DOI: 10.17816/OV9469-77.
27. Alexandrova T.E., Alexandrov E.I. To the question of peptide bioregulators: does Retinalamin have a cataractostatic effect? Ophthalmological records. 2008. 1(4). 52-56. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_107

УДК 616.831-005.4:575.174

Ma-Van-dэ A.Ю., Витковский Ю.А.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

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

Резюме. Ишемический инсульт является мультифакториальным заболеванием, патогенез которого тесно связан с генетической предрасположенностью. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о повышенном риске развития ишемического инсульта при наличии отягощённого семейного анамнеза. Установлено, что развитие острой церебральной ишемии в возрасте до 65 лет повышает риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у ближайших родственников в 4 раза. Также известно, что инсульт, возникший в молодом возрасте, в большей степени связан с носительством различных генетических полиморфизмов, нежели с наличием факторов сердечно-сосудистого риска. В обзоре литературы представлены современные данные по острой цереброваскулярной патологии и ее связи с носительством различными полиморфных вариантов генов: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), генов, регулирующих функцию эндотелия, фолатный обмен, ионные каналы.

Ключевые слова. Цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт, сердечно-сосудистая патология, эндотелиальная дисфункция, РААС, генетический полиморфизм, SNP, ионные каналы, фолатный обмен.

Ma-Van-de A. Yu., Vitkovsky Yu. A.

ISCHEMIC STROKE AS A GENETICAL DISEASE

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, Russia, 672000

Abstract. Ischemic stroke is a multifactorial disease, the pathogenesis of which is closely related to genetic predisposition. The results of the conducted studies indicate an increased risk of ischemic stroke in the presence of an aggravated family history. It has been established that the development of acute cerebral ischemia under the age of 65 increases the risk of acute cerebrovascular accident in the next of kin by 4 times. It is also known that stroke occurring at a young age is more associated with the carriage of various genetic polymorphisms than with the presence of cardiovascular risk factors.

The literature review presents current data on acute cerebrovascular pathology and its relationship with the carriage of various polymorphic variants of genes: the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), genes that regulate endothelial function, folate metabolism, and ion channels.

Keywords. Cerebrovascular diseases, acute stroke, ischemic stroke, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, RAAS, genetic polymorphism, SNP, ion channels, folate metabolism.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности взрослого населения. [1]. Особое место среди сердечно-сосудистой патологии занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), одним из видов которого является ишемический инсульт (ИИ). Инфаркт мозга в различных сосудистых бассейнах проявляется вариабельной очаговой неврологической симптоматикой в виде двигательных, когнитивных, чувствительных, координаторных и других расстройств. У выживших пациентов в большинстве случаев сохраняется неврологический дефицит. [2]. Ежегодно почти 500 000 человек в Российской Федерации переносят ишемический инсульт. В структуре смертности данная нозология занимает второе место среди болезней системы кровообращения и первое среди неврологической патологии. [3]. Предполагается, что к 2030 году инсульт будет являться основной причиной смерти, достигая восьми миллионов случаев в год. [4].

Модификация известных факторов риска не всегда позволяет избежать возникновения ИИ. Поэтому в настоящее время актуальны исследования связанные с поиском связи между

носителем различных вариантов генов и развитием мозговой катастрофы. Исследование роли генетического профиля в развитии острой церебральной ишемии в настоящий период времени является приоритетным направлением в вопросах профилактики, лечения, прогноза исхода заболевания и реабилитации.

Генетический полиморфизм и ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ренин-ангиотензин альдостероновая система (РААС) играет ведущую роль в регуляции системного и локального кровотока, артериального давления, а также водно-электролитного баланса посредством коррекции секреции натрия почками. [5].

Одним из ведущих участников ренин-ангиотензин альдостероновой системы является ангиотензиноген (AGT). Ангиотензиноген синтезируется в печени, с помощью ренина преобразуется в ангиотензин I, который под действием ангиотензин превращающего фермента (АСЕ) конвертируется в ангиотензин II. Ангиотензин II обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышает экспрессию тромбоцитарного фактора роста, ингибирует фибринолитическую активность и способствует тромбогенезу. Также установлено, что ангиотензин II способствует отложению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке и их дальнейшему окислению, что неминуемо приводит к образованию атеросклеротической бляшки. [6].

Ген ангиотензиногена имеет длину 12 т. п. н., расположен на плече 1q42.2 хромосомы, в кодирующей области гена имеется 4 интрона и 5 экзонов. Мутации в гене AGT в большинстве случаев возникают в результате замены тиминового нуклеотида (Т) на цитозинный нуклеотид (С) в положении +704 в экзоне 2. [7].

Нарушение на любом этапе функционирования РААС приводит к развитию таких патологических состояний как артериальная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, нарушение липидного обмена, системы гемостаза. В свою очередь возникновение выше указанных состояний является фактором риска развития острой церебральной ишемии [8].

По результатам проведенного мета-анализа установлено, что среди жителей Китайской Народной Республики чаще выявляется ассоциация M235T-полиморфизма гена AGT с риском возникновения ишемического инсульта среди различных половозрастных групп. [9]. Аналогичное исследование проводилось в Египте, где также была выявлена связь между носительством полиморфизма T235T гена AGT и риском возникновения ишемического инсульта среди взрослого населения [10]. В работе Эль Альфи М. с соавторами было установлено, что среди мексиканцев молодого возраста до 44 лет, которые перенесли ишемический инсульт неуточненной этиологии, чаще, чем в контрольной группе условно здоровых людей выявляется носительство полиморфизма гена AGT M235T и T174M [7].

Активно ведутся работы в области различных генетических полиморфизмов гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). На сегодняшний день установлено более 160 различных генетических вариантов гена АСЕ, которые могут быть ассоциированы с риском возникновения ишемического инсульта. [11].

Ангиотензин-превращающий фермент играет ведущую роль в развитии артериальной гипертензии, атеросклероза. Установлено, что наличие D\I (делеционного\инсерционного) полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ предрасполагает к раннему возникновению ишемического инсульта. [12]. Исследование, проведенное в 2021 году индийскими учеными, показало, что сам факт носительства аллели D повышает риск развития инсульта в несколько раз. [13].

Генетический полиморфизм и эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальной дисфункции, как одному из звеньев в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, уделяется особое внимание. В ответ на поступающие извне сигналы эндотелиальные клетки синтезируют биологически активные молекулы. Благодаря данному механизму эндотелий принимает участие в таких процессах как пролиферация клеток, регуляция сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости. [14].

Эндотелин 1 (ЭТ-1) – бициклический полипептид, состоящий из 21 аминокислоты, продуцируемый эндотелиальными клетками, обладает мощным вазоконстрикторным эффектом. Помимо вазоконстрикции эндотелин участвует в процессах воспаления, активации свободных радикалов и тромбоцитов, клеточной пролиферации. [15]. Оказывая непосредственное влияние на сосудистую стенку, ЭТ-1 вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии. По данным нескольких исследований установлено, что у лиц с ишемическим инсультом уровень эндотелина в плазме крови резко повышен. [16]. Исследования полиморфизма гена эндотелина среди мужского населения Китая выявили, что пациенты, перенесшие ИИ, чаще являются носителями аллели T rs5370 и аллели G rs2070699. [17].

Оксид азота (NO) также участвует в регуляции функций эндотелия. Различные гены синтезируют несколько его форм: NOS1 (нейрональная NOS), NOS2 и NOS3 (эндотелиальная NOS). Механизм его действия осуществляется путем снижения уровня внутриклеточного кальция, что в свою очередь ингибирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, также установлено, что оксид азота снижает адгезивную способность лейкоцитов. В синтезе оксида азота принимает участие синтаза окиси азота (eNOS), участвующая в процессах тромбообразования и атерогенеза. [18]. Установлены различные полиморфные варианты гена, которые несут ответственность за развитие таких заболеваний и состояний как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гипергомоцистеинемия, тромбозы различной локализации [19]. В ряде исследований выявлена ассоциация носительства полиморфных вариантов гена eNOS (G894T, VNTR, T786C) с повышенной вероятностью развития ишемического инсульта. [20].

Генетический полиморфизм и нарушение фолатного обмена. Одним из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ишемического инсульта, является гипергомоцистеинемия. [21]. Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота с сульфгидриловым основанием, синтезирующаяся из метионина. Образование данной аминокислоты происходит несколькими путями: 1) перенос сульфатной группы при помощи пиридоксина; 2) реметилирование при участии цианокобаламина и фолиевой кислоты (ФК). Обмен гомоцистеина регулируется при помощи активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолат) под действием фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). При снижении активности данного фермента уровень гомоцистеина в крови достоверно повышается [22]. На основании результатов проведённых исследований установлено, что гипергомоцистеинемия имеет генетическую предрасположенность. [23]. Повышенный уровень гомоцистеина в крови неминуемо ведет к повреждению эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции, на фоне чего возрастает риск тромбозов. [24]. В проведённом метаанализе П. Кумаром с соавторами, включавшем 67 исследований, установлено, что носительство генетического полиморфизма C677T гена MTHFR связано с повышенным шансом возникновения ишемического инсульта, в особенности у лиц молодого возраста без фоновой патологии. [25]. Так же известно, что риск развития ишемического инсульта связан с носительством генетического полиморфизма A1298C гена MTHFR. Вероятностькратно возрастает при межгенном взаимодействии с C677T. [26].

Генетический полиморфизм кальциевых каналов. Кальциевые каналы представлены в различных органах и системах, где присутствует гладкомышечная мускулатура: сосудистое русло, кардиомиоциты, железы внешней и внутренней секреции, органы дыхания и. т. д. Ca^{2+} - каналы обеспечивают регуляцию поступления ионов Ca^{2+} в клетку, что в свою очередь влияет на процессы её возбуждения и покоя. Среди изучаемых генов, ответственных за функционирование кальциевых каналов, наиболее исследованным является CACNA1C. Ген CACNA1C расположен на 12-й хромосоме в локусе 12q13.3. Установлено, что данный ген экспрессируется в миокарде, в ткани головного мозга, легких, сосудах и в органах репродуктивной системы. [27]. В настоящий момент проводятся исследования, целью которых является изучение генетического полиморфизма кальциевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма,

эпилепсии, синдрома дефицита внимания, аутизма, шизофрении, биполярном аффективном расстройстве, онкопатологии [28, 29, 30, 31, 32].

Также необходимо отметить, что носительство полиморфных вариантов генов кальциевых каналов рассматривается в патогенезе ишемического инсульта. В исследовании Корте Н. с соавторами было установлено, что повышенная экспрессия гена TMEM16A приводит к увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} в стенке микроциркуляторного русла головного мозга при острой церебральной ишемии, тем самым провоцируя ангиоспазм в зоне ишемической полутени (пенумбры). В следствии ангиоспазма закономерно увеличивается очаг поражения, что неминуемо приводит к более выраженному неврологическому дефициту и менее благоприятному прогнозу восстановления. [33].

Заключение. В настоящий момент активно проводятся исследования с целью выявления различных генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием ишемического инсульта среди различных групп населения. Благодаря данным работам стало возможным выявление мутации генов, наличие которых повышает шансы развития острой церебральной ишемии у пациента. Отдельно необходимо отметить исследования, направленные на изучение генетических полиморфизмов ионных каналов, в том числе кальциевых. Дальнейшая работа в данном направлении является перспективной и будет способствовать более глубокому пониманию этиопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Достижения в области исследования генетической предрасположенности к инсульту открывают новые возможности в вопросах ранней профилактики заболевания, в особенности у населения трудоспособного, молодого возраста.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 80% (разработка концепции и дизайна обзора литературы, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание обзора литературы не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (дата обращения: 11.10.2022).
2. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidental vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau. Romanian. 2018.
3. Гусев Е. И., Коновалов А.Н., Гехт А. Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019.
4. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova. 2019.
5. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. Hypertens Res. 2009. 32(7). 533-536.
6. Wang S. Q., Wu Y. Q., Cheng X. S., Cheng K. C. Relationship between angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism and coronary artery disease. Journal of Nanchang University (Medical Science). 2010. 50(8). 8–11.
7. El Alfy M. S., Ebeid F., Kamal T. M., Eissa D. S., Ismail E. A. R., Mohamed S. H. Angiotensinogen M235T gene polymorphism is a genetic determinant of cerebrovascular and cardiopulmonary morbidity in adolescents with sickle cell disease. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2019. 28(2). 441–449.

8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2018). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. <http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017>. (Accessed 27. 04. 2022).
9. Qiu X. J., Liu X., et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene*. 2013. 529 (1). 73-79.
10. Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Cerda-Mancillas M.C., et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene*. 2019. 688. 163-170.
11. Bhushan S., Xiao Z., Gao K., et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Curr Probl Cardiol*. 2022. 2:101162.
12. Shin B.S., Oh S.Y., Kim Y.S., Kim K.W. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand*. 2008. 117. 237-243.
13. Goyal A., Saluja A., Saraswathy KN., Bansal P., Dhamija RK. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India*. 2021. 69(5). 1217-1221.
14. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. *Артериальная Гипертензия*. 2008. 14(4). 315-319.
15. Musa A., Abir R. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology*. 2016. 11(3). 191-210.
16. Kumar A., Vivekanandhan S., Srivastava A., Tripathi M., Padma Srivastava M.V., Saini N., et al. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: A case-control study and meta-analysis. *Neurol Res*. 2014. 36. 786-794.
17. Estrada V., Egido J., Fernández-Durango R., Fernández Cruz, A., Moya, J., Téllez, M. J. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *American Journal of Hypertension*. 1994. 7(12). 1085–1089.
18. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biol*. 2018. 14 (4). 618-625.
19. Ko N. U., Rajendran P., Kim H., et.al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008. 39 (4). 1103-1108.
20. An, L., Shen, Y., Chopp, M., Zacharek, A. Deficiency of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Exacerbates Brain Damage and Cognitive Deficit in A Mouse Model of Vascular Dementia. *Aging and disease*. 2021. 12(3). 732–746.
21. Huang L.W, Li L.L, Li J., Chen X.R, Yu M. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischemic stroke: a case-control study in the southwest of China. *J Int Med Res*. 2022. 50(2):3000605221081632.
22. Malinow M.R., Bostom A.G., Kraus R.M. *Circulation*. 1999. 99. 178–182
23. Zaric B.L., Obradovic M., V Bajic., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovi E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem*. 2019. 26 (16). 2948–2961.
24. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. 34–41.
25. Kumar P., Mishra A., Prasad MK., Verma V., Kumar A. Relationship of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Variation With Susceptibility of Patients With Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022. 14(8):e28218.
26. Wei. L.K., Au A., Menon S., et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017. 26(11). 2482-2493.
27. Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена CACNA1C в развитии некоторых состояний в практике врача. *Клиническая медицина*. 2020. 13-19.
28. Rodan L.H., Spillmann R.C., Kurata H.T. Phenotypic expansion of CACNA1C-associated

- disorders to include isolated neurological manifestations. *Genet Med.* 2021. 23(10). 1922-1932.
29. Smedler E., Pålsson E., Hashimoto K., Landén M. Association of CACNA1C polymorphisms with serum BDNF levels in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2021. 218(2). 77-79.
 30. Chen M., Jiang Q., Zhang L. CACNA1C Gene rs1006737 Polymorphism Affects Cognitive Performance in Chinese Han Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022.18. 1697-1704.
 31. Zhang H., Pushkarev B., Zhou J., et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore).* 2021. 100(8):e24825.
 32. Korte N., Ilkan Z., Pearson CL., et al. The Ca²⁺-gated channel TMEM16A amplifies capillary pericyte contraction and reduces cerebral blood flow after ischemia. *J Clin Invest.* 2022. 132(9):e154118.
 33. Maiques O., Macià A., Moreno S., et al. Immunohistochemical analysis of T-type calcium channels in acquired melanocytic naevi and melanoma. *Br J Dermatol.* 2017.176 (5). 1247–1258.

References:

1. WHO publishes statistics on the leading causes of death and disability worldwide for the period 2000–2019. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (date of access: 10.11.2022). In Russian.
2. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau. Romanian. 2018.
3. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. Neurology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. In Russian.
4. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova. 2019.
5. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res.* 2009. 32(7). 533-536.
6. Wang S.Q., Wu Y.Q., Cheng X.S., Cheng K.C. Relationship between angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism and coronary artery disease. *Journal of Nanchang University (Medical Science).* 2010. 50(8). 8–11.
7. El Alfy M.S., Ebeid F., Kamal T.M., Eissa D.S., Ismail E.A.R., Mohamed S.H. Angiotensinogen M235T gene polymorphism is a genetic determinant of cerebrovascular and cardiopulmonary morbidity in adolescents with sickle cell disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019. 28(2). 441–449.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2018). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. <http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017>. (date of access: 27. 04. 2022).
9. Qiu X.J., Liu X., et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene.* 2013. 529 (1). 73-79.
10. Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Cerda-Mancillas M.C., et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene.* 2019. 688. 163-170.
11. Bhushan S., Xiao Z., Gao K., et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Curr Probl Cardiol.* 2022. 2:101162.
12. Shin B.S., Oh S.Y., Kim Y.S., Kim K.W. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand.* 2008. 117. 237-243.
13. Goyal A., Saluja A., Saraswathy KN., Bansal P., Dhamija RK. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India.* 2021. 69(5). 1217-1221.
14. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and arterial hypertension. Arterial hypertension. 2008.14(4). 315-319. In Russian.
15. Musa A., Abir R. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology.* 2016. 11(3). 191-210.

16. Kumar A., Vivekanandhan S., Srivastava A., Tripathi M., Padma Srivastava M.V., Saini N., et al. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: A case-control study and meta-analysis. *Neurol Res.* 2014. 36. 786-794.
17. Estrada V., Egido J., Fernández - Durango R., Fernández Cruz, A., Moya, J., Téllez, M. J. High plasma levels of endothelin - 1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *American Journal of Hypertension.* 1994. 7(12). 1085–1089.
18. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biol.* 2018. 14 (4). 618-625.
19. Ko N. U., Rajendran P., Kim H., et.al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008. 39 (4). 1103-1108.
20. An L., Shen, Y., Chopp, M., Zacharek, A. Deficiency of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Exacerbates Brain Damage and Cognitive Deficit in A Mouse Model of Vascular Dementia. *Aging and disease.* 2021. 12(3). 732–746.
21. Huang L.W, Li L.L, Li J., Chen X.R, Yu M. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischemic stroke: a case-control study in the southwest of China. *J Int Med Res.* 2022. 50(2):3000605221081632.
22. Malinow M.R., Bostom A.G., Kraus R.M. *Circulation.* 1999. 99. 178–182
23. Zaric B.L., Obradovic M., V Bajic., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovi E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem.* 2019. 26 (16). 2948–2961.
24. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value (literature review). *Clinical laboratory diagnostics.* 2019. 34–41. In Russian.
25. Kumar P., Mishra A., Prasad M.K., Verma V., Kumar A. Relationship of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Variation with Susceptibility of Patients with Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2022. 14(8):e28218.
26. Wei. L.K., Au A., Menon S., et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017. 26(11). 2482-2493.
27. Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Loginova E.N. The role of reduced CACNA1C gene expression in the development of certain conditions in physician practice. *Clinical medicine.* 2020. 13-19. In Russian.
28. Rodan L.H., Spillmann R.C., Kurata H.T. Phenotypic expansion of CACNA1C-associated disorders to include isolated neurological manifestations. *Genet Med.* 2021. 23(10). 1922-1932.
29. Smedler E., Pålsson E., Hashimoto K., Landén M. Association of CACNA1C polymorphisms with serum BDNF levels in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2021. 218(2). 77-79.
30. Chen M., Jiang Q., Zhang L. CACNA1C Gene rs1006737 Polymorphism Affects Cognitive Performance in Chinese Han Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022.18. 1697-1704.
31. Zhang H., Pushkarev B., Zhou J., et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore).* 2021. 100(8):e24825.
32. Korte N., Ilkan Z., Pearson C.L., et al. The Ca²⁺-gated channel TMEM16A amplifies capillary pericyte contraction and reduces cerebral blood flow after ischemia. *J Clin Invest.* 2022. 132(9):e154118.
33. Maiques O., Macià A., Moreno S., et al. Immunohistochemical analysis of T-type calcium channels in acquired melanocytic naevi and melanoma. *Br J Dermatol.* 2017.176 (5). 1247–1258.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_114

УДК: 576.32/36

Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А.

ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ.
БЕТА-СУБЪЕДИНИЦА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а***Резюме.** Выполнен обзор литературы по натриевым каналам, рассмотрено строение и физиологические функции бета-субъединицы потенциал-управляемых натриевых ионных каналов биологических мембран.**Ключевые слова:** потенциал-управляемые натриевые каналы, натриевый ток, бета-субъединица, молекулы клеточной адгезии, общая физиология натриевых каналов.

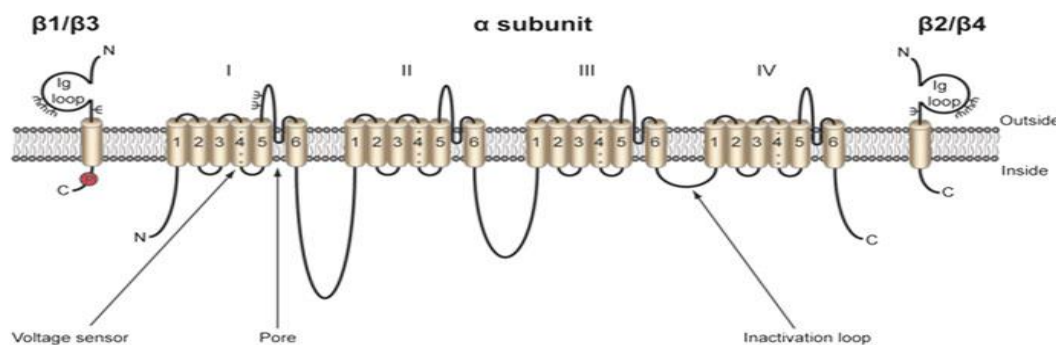
Pokoeva Z.A., Pushkarev B.S., Bol'shakova O.V., Vitkovsky Yu.A.

VOLTAGE-GATED SODIUM ION CHANNELS. BETASUBUNIT

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

Summary. The paper is literature review of ionic sodium channels, the structure of sodium channels and physiological functions of the betasubunit are considered.**Key words:** voltage-gated sodium channels, sodium current, beta subunit, cell adhesion molecules, general physiology of sodium channels.

Потенциал-управляемые Na^+ -каналы (Nav) состоят из встроенного в мембрану макромолекулярного комплекса, включающего паровозобразующую α -субъединицу и вспомогательные β -субъединицы (рисунок 1), компоненты которого определяют первостепенную физиологическую функцию Nav – это формирование и распространение потенциала действия в электрически возбудимых клетках [1, 2].

**Рис. 1.** Структура потенциал-зависимого натриевого канала [3].

В течение последних двадцати лет, прошедших с момента первоначального изучения потенциал-зависимых натриевых каналов, знания об их роли в физиологии и патофизиологии значительно расширились. Так, стало понятно, что первостепенную функциональную нагрузку несет α -субъединица, в то время как β -субъединицы являются дополнительными и выполняют регуляторную функцию в работе канала, оказывая, таким образом, влияние на кинетику его работы [4].

Отметим, что структурная организация альфа-субъединицы натриевого канала была подробно рассмотрена в предыдущей статье [5]. В данном обзоре внимание акцентировано на строении и функциональных особенностях β -субъединиц Nav -канала.

β -субъединицы Nav -каналов (~30-40 кДа) изначально были обнаружены как вспомогательные белки [6], однако проведенные исследования последнего десятилетия

предоставили убедительные доказательства того, что эти белки не являются просто вспомогательными субъединицами канала, а являются многофункциональными сигнальными белками, выполняя как «проводящие», так и «непроводящие» функции в клеточной сигнализации [7, 8]. Фундаментальный, но до сих пор нерешенный вопрос состоит в том, чтобы определить точную функцию β -субъединиц. Современные данные подтверждают, что они регулируют локализацию и функцию α -субъединиц, а также влияют на биофизические свойства канала, модифицируя тем самым свойства ворот канала. В свою очередь, изменения в биофизических свойствах канала, включая особенности кинетики активации или инактивации, могут привести к увеличению или потере функции канала, что влечёт за собой резкие изменения клеточной возбудимости, приводящие к потенциально опасным для жизни заболеваниям [9-14]. Известно, что β -субъединицы, образуя комплекс с порообразующей α -субъединицей Nav-каналов, играют важную роль в регуляции плотности натриевого тока, увеличивая пиковую плотность тока Nav-каналов, вероятно, за счет увеличения количества каналов в плазматической мембране [9, 15].

Начиная с первоначального сообщения о клонировании $\beta 1$ -субъединицы в 1992 году [16], многочисленные исследования показали, что все пять β -субъединиц изменяют кинетику α -субъединиц. Следовательно, они влияют на многие из ключевых конформационных изменений (активация и инактивация), которые претерпевают Nav-каналы во время цикла потенциала действия. Как и α -субъединицы, β -субъединицы в высокой степени экспрессируются в возбудимых клетках, включая центральные и периферические нейроны, клетки скелетных и сердечных мышц [15, 17]. Важно отметить, что все больше данных указывает на широкую экспрессию β -субъединиц в традиционно низковольтных клетках, включая стволовые клетки, глию, эндотелиальные клетки сосудов и другие [18, 19].

Известно, что β -субъединицы сердечных потенциал-зависимых ионных каналов (VGSC, *cardiac voltage-gated ion channels*) способны к модуляции множественных изоформ родственных потенциал-зависимых калиевых каналов, что позволяет предположить, что обладают способностью распространять свое влияние на другие потенциал-зависимые каналы [20, 21].

Специфичность строения субъединиц, потенциал-управляемых Na^+ -каналов, обусловлена генетически. Альфа-субъединицы Nav-канала кодируются 10 генами [6, 8, 9]. Семейство β -субъединиц кодируется 4 генами, SCN1B-SCN4B [22]. На основании этого разработана следующая классификация, которая представлена в таблице 1 [9].

Таблица 1

Классификация потенциал-зависимых Na^+ -каналов (бета-субъединица)

Название канала	Кодирующий ген	Лocus хромосомы человека	Локализация
Гены β-субъединиц Nav			
Nav β 1	SCN1B	19q13	ЦНС, ПНС, скелетные мышцы
Nav β 1B	SCN1B	19q13	ЦНС, ПНС, сердце, надпочечники, скелетные мышцы
Nav β 2	SCN2B	11q23	ЦНС, ПНС, сердце
Nav β 3	SCN3B	11q23	ЦНС, сердце, почки, надпочечники
Nav β 4	SCN4B	11q23	ЦНС, ПНС, сердце, надпочечники, щитовидная железа

Таким образом, существует пять типов β -субъединиц Nav-каналов: $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ и $\beta 4$, из которых $\beta 1$ имеет два альтернативных варианта сплайсинга: $\beta 1A$ и $\beta 1B$. SCN1B кодирует $\beta 1A$ и $\beta 1B$ -субъединицу, тогда как субъединицы $\beta 2$, $\beta 3$ и $\beta 4$ кодируются SCN2B-SCN4B, соответственно [7, 9, 19]. $\beta 1$ - и $\beta 3$ -субъединицы проявляют наибольшее сходство последовательностей друг с другом и более отдаленно связаны с $\beta 2$ и $\beta 4$. В то время как $\beta 1$ и $\beta 3$ нековалентно связываются с α -субъединицей через их N- и C-концевые домены, $\beta 2$ и $\beta 4$ дисульфидно связаны с α -субъединицами Nav-каналов (рис. 2) [23, 24].

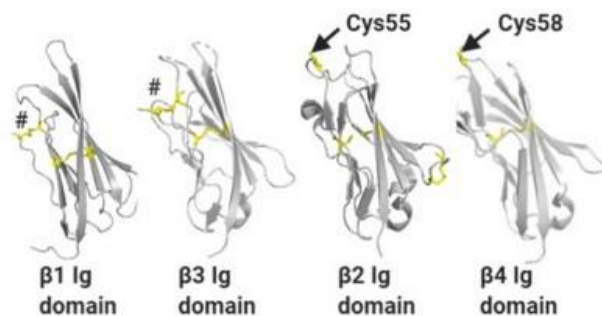


Рис. 2. Структуры с атомарным разрешением для доменов Ig: $\beta 1$ -4.

Отдельные дисульфидные связи, стабилизирующие N-концевые нити $\beta 1$ и $\beta 3$, помечены хэштегами, а также на рисунке указаны свободный открытый остаток Cys (цистеин) на $\beta 2$ (Cys55) и $\beta 4$ (Cys58) [7].

Четыре β -субъединицы ($\beta 1$ – $\beta 4$) представляют собой трансмембранные белки, имеющие одинаковую топологию (Рис. 3):

- 1) большой внеклеточный N-концевой домен иммуноглобулина(Ig-loop)V-типа;
- 2) одиночный трансмембранный домен (TMD, *single transmembrane domain*);
- 3) небольшой внутриклеточный C-концевой домен.

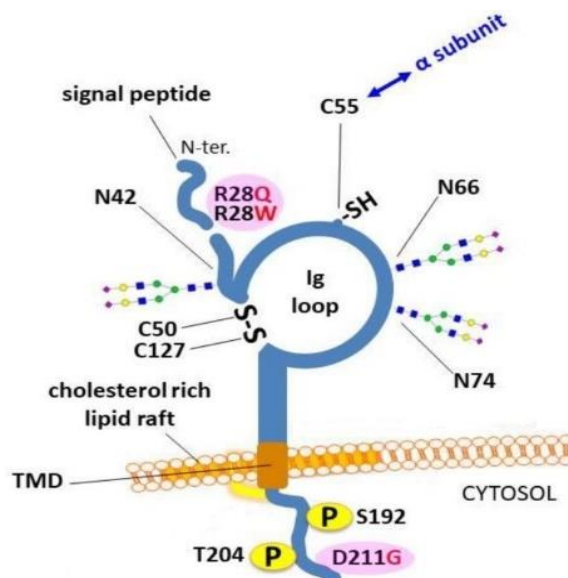


Рис. 3. Доменная архитектура $\beta 2$ -субъединицы: N-концевой домен (N-ter.), подобный внеклеточной и иммуноглобулиновой петле (Ig-loop); трансмембранный домен (TMD), за которым следует короткий C-концевой домен (P) [9].

В Nav-каналах только β -субъединицы содержат внеклеточные Ig домены, которые обладают двумя функциями, а именно: участвуют в ионной проводимости и обеспечивают внеклеточную адгезию. Исключение составляет только $\beta 1B$ -субъединица, которая так же содержит Ig-петлевой домен, как $\beta 1A$ -субъединица, но также имеет альтернативную C-концевую область, которая является остатком структур ДНК (интрон) без трансмембранного домена и представляет собой выделяемую (секретируемую), растворимую молекулу (Рис. 4) [9, 25, 26].

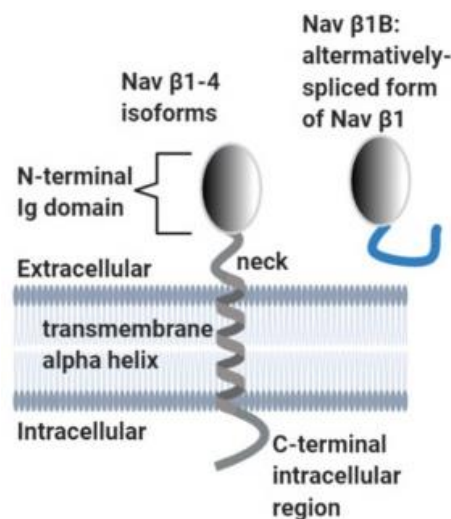


Рис. 4. Рисунок, показывающий общие структурные особенности β -субъединиц, включая альтернативно сплайсированную isoформу $\beta 1B$ -субъединицы [7].

В результате $\beta 1B$ уникален среди β -субъединиц тем, что является растворимым белком [27].

Рассмотрим более подробно структуру и функцию каждого домена.

Внеклеточный N-концевой домен иммуноглобулина (Ig-loop) β -субъединицы.

Домен Ig-loop является одним из наиболее распространенных белковых модулей, который имеет двухслойную структуру, как сэндвич, и антипараллельные β -цепи, заключающие в себе гидрофобное ядро, стабилизированное дисульфидной связью. Количество и расположение β -цепей может варьироваться в зависимости от вида домена Ig-loop [28]. Важно отметить, что в своих «непроводящих» ролях, β -субъединицы Nav-каналов функционируют как молекулы клеточной адгезии CAMs (*cell adhesion molecules*), структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов V-типа. Все пять β -субъединиц имеют внеклеточный домен Ig-loop и принадлежат к суперсемейству Ig CAMs [22, 29, 30].

β -субъединицы многофункциональны: и $\beta 1$ - и $\beta 2$ -субъединицы, посредством своих внеклеточных Ig-доменов, участвуют в транс-гомофильной адгезии, приводящей к клеточной агрегации. Напротив, $\beta 3$ -субъединица, несмотря на ее высокую гомологию с $\beta 1$ -субъединицей, не обеспечивает гомофильную адгезию, но участвует в гетерофильной адгезии (Рис. 5).

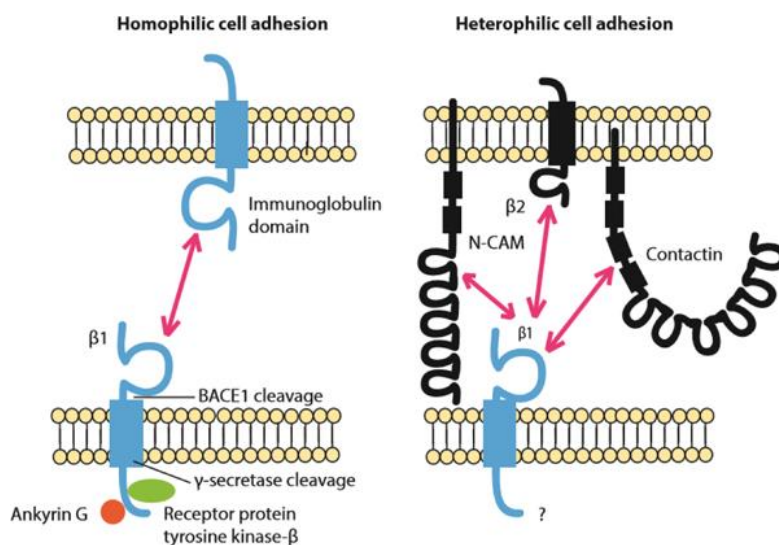


Рис. 5. Схема участия $\beta 1$ -субъединицы в адгезии гомофильных и гетерофильных клеток.

Слева: Схема гомофильной клеточной адгезии $\beta 1$ - $\beta 1$ и дальнейшая передача сигналов.

Справа: $\beta 1$ -субъединица участвует в адгезии гетерофильных клеток с N-CAM, $\beta 2$ -субъединицами VGSC и контактином [22].

Трансмембранный и С-концевой домен β -субъединиц.

В-субъединицы содержат одиночный α -спиральный трансмембранный домен, который может придавать уникальные функциональные свойства. Например, предполагается, что структура трансмембранного домена $\beta 3$ формирует цис-гомофильные взаимодействия, обеспечивающие тримеризацию [8].

Внутриклеточные С-концевые домены β -субъединицы представляют собой короткие последовательности, предположительно имеющие неупорядоченную структуру. Наряду с трансмембранным сегментом внутриклеточные хвосты обеспечивают дополнительные взаимодействия с α -субъединицами VGSC. Внутриклеточные домены β -субъединиц также могут обеспечивать внутриклеточный регуляторный контроль активности α - и β -субъединиц [9, 18].

Таким образом, появляется все больше новых данных, подтверждающих гипотезу о том, что β -субъединицы Nav являются многофункциональными. Кроме того, увеличивающееся количество исследований *in vivo* показывают, что β -субъединицы играют важную роль в ряде заболеваний из-за аномальной функции как возбудимых, так и невозбудимых клеток. Несомненно, что классическая «проводящая» роль β -субъединиц как модуляторов ионов Na^+ тока имеет первостепенное значение в регуляции ионного тока и возбудимости. Однако в научной литературе наблюдается четкая тенденция к более важной роли «непроводящих» функций, включая клеточную адгезию.

В заключение следует отметить, что несмотря на то, что открытие Nav произошло более 65 лет назад и были достигнуты большие успехи в понимании их локализации, биофизических свойств и связей с болезнями, остается еще немало вопросов, требующих ответа относительно клеточных и молекулярных механизмов, тока ионов Na^+ .

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов в написание статьи:

Покоева З.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Витковский Ю.А. – 40% (научное, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Пушкарёв Б.С. – 15% (техническое, научное редактирование).

Большакова О.В. – 5% (сбор данных).

Список литературы:

1. Catterall W. A., Lenaus M.J., Gama El-Din T.G. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020. 60(6). 133-154. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757.
2. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell*. 2019. 178(4). 993-1003.e12.
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Hull J.M., Isom L.L. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease. 2019. 132. 43-57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.018.
5. Покоева З.А., Витковский Ю.А. Потенциал-управляемые натриевые ионные каналы. Альфа-субъединица. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. 2. 105-16.
6. Ruben C.P., editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.

7. Salvage C.S., Huang C.L.-H., Jackson A.P., Cell-Adhesion Properties of β -Subunits in the Regulation of Cardiomyocyte Sodium Channels. *Biomolecules*. 2020. 10(7). 989. DOI: 10.3390/biom10070989.
8. Llongueras J.P., Das S., De Waele J., Capulzini L., Sorgente A., Petegem F.V., Bosmans F. Biophysical Investigation of Sodium Channel Interaction with β -Subunit Variants Associated with Arrhythmias. *Bioelectricity*. 2020. 2(3). 269-278. DOI: 10.1089/bioe.2020.0030.
9. Cortada E., Brugada R., Verges M. Trafficking and Function of the Voltage-Gated Sodium Channel $\beta 2$ Subunit. *Biomolecules*. 2019. 9(10). 604. DOI: 10.3390/biom9100604.
10. Angsutararux P., Zhu W., Voelker T.L., Silva J.R. Molecular Pathology of Sodium Channel Beta-Subunit Variants. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 761275. DOI: 10.3389/fphar.2021.761275.
11. O'Malley H.A., Isom L.L. Sodium Channel β Subunits: Emerging Targets in Channelopathies. *Annual Review of Physiology*. 2015. 77. 481-504. DOI.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071846.
12. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J. Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with $\beta 1$. *Science*. 2018. 362(6412). 2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
13. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N.. Structure of the Nav1.4- $\beta 1$ Complex from Electric Eel. *Cell*. 2017.170(3). 470-482. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
14. Haworth A.S., Hodges S.L., Capatina A.L., Isom L.L., Baumann C.G., Brackenbury W.J. Subcellular dynamics and functional activity of the cleaved intracellular domain of the Na⁺ channel $\beta 1$ subunit. *J Biol Chem*. 2022. 298(8).102174. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102174.
15. Wisedchaisri G., Gamal El-Din T.M. Druggability of Voltage-Gated Sodium Channels- Exploring Old and New Drug Receptor Sites. *Front Pharmacol*. 2022. 13:858348. DOI: 10.3389/fphar.2022.858348.
16. Isom L.L., De Jongh K.S., Patton D.E., Reber B.F., Offord J., Charbonneau H., Walsh K., Goldin A.L., Catterall W.A. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science*. 1992. 256(5058). 839-42. DOI: 10.1126/science.1375395.
17. Morgan K., Stevens E.B., Shah B., Cox P.J., Dixon A.K., Lee K., Pinnock R.D., Hughes J., Richardson P.J., Mizuguchi K., Jackson A.P. beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000. 97(5). 2308-13. DOI: 10.1073/pnas.030362197.
18. Brackenbury W.J., Isom L.L. Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol*. 2011. 2. 53. DOI: 10.3389/fphar.2011.00053.
19. Molinarolo, S., Granata, D., Carnevale, V., Ahern, C.A. Mining Protein Evolution for Insights into Mechanisms of Voltage-Dependent Sodium Channel Auxiliary Subunits. In: Chahine, M., editors. *Voltage-gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Cham. 246. 2018. 33-49. https://doi.org/10.1007/164_2017_75.
20. Chen L., He Y., Wang X., Ge J., Li H. Ventricular voltage-gated ion channels: Detection, characteristics, mechanisms, and drug safety evaluation. *Clin Transl Med*. 2021. 11(10). e530. DOI: 10.1002/ctm2.530.
21. Zhu W., Voelker T.L., Varga Z., Schubert A.R., Nerbonne J.M., Silva J.R. Mechanisms of noncovalent β subunit regulation of NaV channel gating. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 813-831. DOI: 10.1085/jgp.201711802.
22. Bouza A.A., Isom L.L. Voltage-Gated Sodium Channel β Subunits and Their Related Diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2018. 246. 423-450. DOI: 10.1007/164_2017_48.
23. Solé L., Tamkun M.M. Trafficking mechanisms underlying Nav channel subcellular localization in neurons. *Channels (Austin)*. 2020. 14(1). 1-17. DOI: 10.1080/19336950.2019.1700082.
24. Jiang D., Zhang J., Xia Z.. Structural Advances in Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol*. 2022. 13:908867. DOI: 10.3389/fphar.2022.908867.

25. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
26. Barro-Soria R., Liin S.I., Larsson H.P. Using fluorescence to understand β subunit-NaV channel interactions. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 757–62. DOI: 10.1085/jgp.201711843.
27. Patino G.A., Brackenbury W.J., Bao Y., Lopez-Santiago L.F., O'Malley H.A., Chen C., Calhoun J.D., Lafrenière R.G., Cossette P., Rouleau G.A., Isom L.L. Voltage-gated Na⁺ channel β 1B: a secreted cell adhesion molecule involved in human epilepsy. *J Neurosci*. 2011. 31(41). 14577–91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0361-11.2011.
28. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., Huang C.L., Chirgadze D.Y., Jackson A.P. A new look at sodium channel β subunits. *Open Biol*. 2015. 1. 140192. DOI: 10.1098/rsob.140192.
29. Isom L.L., Catterall W.A. Na⁺ channel subunits and Ig domains. *Nature*. 1996. 383. 307–308. DOI: 10.1038/383307b0.
30. Alsalous M., Labau J.I.R., Sosniak D., Zhao P., Almomani R., Gerrits M., Hoeijmakers J.G.J., Lauria G., Faber C.G., Waxman S.G., Dib-Hajj S. A novel gain-of-function sodium channel β 2 subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurophysiol*. 2021. 126(3). 827–839. DOI: 10.1152/jn.00184.2021.

References:

1. Catterall W. A., Lenaeus M.J., Gama El-Din T.G. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev PharmacolToxicol*. 2020. 60(6). 133–154. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757.
2. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell*. 2019. 178(4). 993–1003.e12.
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Hull J.M., Isom L.L. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease. 2019. 132. 43–57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.018.
5. Pokoeva Z.A., Vitkovskiy YU.A. Voltage-gated sodium ion channels. Alpha sub-unit. *Transbaikal medical journal*. 2021. 2. 105–16. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_105. in Russian.
6. Ruben C.P., editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
7. Salvage C.S., Huang C.L.-H., Jackson A.P., Cell-Adhesion Properties of β -Subunits in the Regulation of Cardiomyocyte Sodium Channels. *Biomolecules*. 2020. 10(7). 989. DOI: 10.3390/biom10070989.
8. Llongueras J.P., Das S., De Waele J., Capulzini L., Sorgente A., Petegem F.V., Bosmans F. Biophysical Investigation of Sodium Channel Interaction with β -Subunit Variants Associated with Arrhythmias. *Bioelectricity*. 2020. 2(3). 269–278. DOI: 10.1089/bioe.2020.0030.
9. Cortada E., Brugada R., Verges M. Trafficking and Function of the Voltage-Gated Sodium Channel β 2 Subunit. *Biomolecules*. 2019. 9(10). 604. DOI: 10.3390/biom9100604.
10. Angsutararux P., Zhu W., Voelker T.L., Silva J.R. Molecular Pathology of Sodium Channel Beta-Subunit Variants. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 761275. DOI: 10.3389/fphar.2021.761275.
11. O'Malley H.A., Isom L.L. Sodium Channel β Subunits: Emerging Targets in Channelopathies. *Annual Review of Physiology*. 2015. 77. 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071846.
12. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J. Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with β 1. *Science*. 2018. 362(6412). 2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.

13. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N.. Structure of the Nav1.4- β 1 Complex from Electric Eel. *Cell*. 2017. 170(3). 470-482. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
14. Haworth A.S., Hodges S.L., Capatina A.L., Isom L.L., Baumann C.G., Brackenbury W.J. Subcellular dynamics and functional activity of the cleaved intracellular domain of the Na⁺ channel β 1 subunit. *J Biol Chem*. 2022. 298(8). 102174. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102174.
15. Wisedchaisri G., Gamal El-Din T.M. Druggability of Voltage-Gated Sodium Channels- Exploring Old and New Drug Receptor Sites. *Front Pharmacol*. 2022. 13. 858348. DOI: 10.3389/fphar.2022.858348.
16. Isom L.L., De Jongh K.S., Patton D.E., Reber B.F., Offord J., Charbonneau H., Walsh K., Goldin A.L., Catterall W.A. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science*. 1992. 256(5058). 839-42. DOI: 10.1126/science.1375395.
17. Morgan K., Stevens E.B., Shah B., Cox P.J., Dixon A.K., Lee K., Pinnock R.D., Hughes J., Richardson P.J., Mizuguchi K., Jackson A.P. beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2000. 97(5). 2308-13. DOI: 10.1073/pnas.030362197.
18. Brackenbury W.J., Isom L.L. Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol*. 2011. 2. 53. DOI: 10.3389/fphar.2011.00053.
19. Molinarolo, S., Granata, D., Carnevale, V., Ahern, C.A. Mining Protein Evolution for Insights into Mechanisms of Voltage-Dependent Sodium Channel Auxiliary Subunits. In: Chahine, M., editors. *Voltage-gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Cham. 246. 2018. p. 33-49. https://doi.org/10.1007/164_2017_75.
20. Chen L., He Y., Wang X., Ge J., Li H. Ventricular voltage-gated ion channels: Detection, characteristics, mechanisms, and drug safety evaluation. *ClinTransl Med*. 2021. 11(10). e530. DOI: 10.1002/ctm2.530.
21. Zhu W., Voelker T.L., Varga Z., Schubert A.R., Nerbonne J.M., Silva J.R. Mechanisms of noncovalent β subunit regulation of NaV channel gating. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 813-831. DOI: 10.1085/jgp.201711802.
22. Bouza A.A., Isom L.L. Voltage-Gated Sodium Channel β Subunits and Their Related Diseases. *HandbExpPharmacol*. 2018. 246. 423-450. DOI: 10.1007/164_2017_48.
23. Solé L., Tamkun M.M. Trafficking mechanisms underlying Nav channel subcellular localization in neurons. *Channels (Austin)*. 2020. 14(1). 1-17. DOI: 10.1080/19336950.2019.1700082.
24. Jiang D., Zhang J., Xia Z.. Structural Advances in Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol*. 2022. 13. 908867. DOI: 10.3389/fphar.2022.908867.
25. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
26. Barro-Soria R., Liin S.I., Larsson H.P. Using fluorescence to understand β subunit-NaV channel interactions. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 757–62. DOI: 10.1085/jgp.201711843.
27. Patino G.A., Brackenbury W.J., Bao Y., Lopez-Santiago L.F., O'Malley H.A., Chen C., Calhoun J.D., Lafrenière R.G., Cossette P., Rouleau G.A., Isom L.L. Voltage-gated Na⁺ channel β 1B: a secreted cell adhesion molecule involved in human epilepsy. *J Neurosci*. 2011. 31(41).14577-91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0361-11.2011.
28. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., Huang C.L., Chirgadze D.Y., Jackson A.P. A new look at sodium channel β subunits. *Open Biol*. 2015. 1. 140192. DOI: 10.1098/rsob.140192.
29. Isom L.L., Catterall W.A. Na⁺ channel subunits and Ig domains. *Nature*. 1996. 383. 307–308. DOI: 10.1038/383307b0.
30. Alsalous M., Labau J.I.R., Sosniak D., Zhao P., Almomani R., Gerrits M., Hoeijmakers J.G.J., Lauria G., Faber C.G., Waxman S.G., Dib-Hajj S. A novel gain-of-function sodium channel β 2 subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurophysiol*. 2021. 126(3). 827-839. DOI: 10.1152/jn.00184.2021.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_122

УДК 617.7-007.681-021.7

Таскина Е.С., Харинцева С.В., Просекина Е.В.

**МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННАЯ (СТЕРОИДНАЯ)
ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ И ГЛАУКОМА**

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

Резюме. Актуальность проблемы развития медикаментозно-индуцированной (стероидной) офтальмогипертензии и глаукомы обусловлена широким назначением глюкокортикоидов в лечении офтальмологических и системных заболеваний. Внутриглазное давление может повышаться при различных путях введения глюкокортикоидов, в разные сроки лечения, а также способно самостоятельно купироваться после отмены данных лекарственных средств. При длительном бесконтрольном назначении глюкокортикоидов возможно стойкое морфологическое поражение зрительного нерва с периметрическими потерями. В обзоре литературы представлены факторы риска, механизмы нарушения гидродинамики глаза, особенности клинического течения и принципы терапии вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Ключевые слова. Глюкокортикоиды, офтальмогипертензия, стероидная глаукома, факторы риска, патогенез, диагностика, лечение.

Taskina E.S., Kharintseva S.V., Prosekina E.V.

DRUG-INDUCED (STEROID) GLAUCOMA AND OPHTHALMIC HYPERTENSION*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 6720000*

Abstract. Drug-induced (steroid) ophthalmohypertension and glaucoma is an actual problem due to the widespread use of glucocorticoids in treatment of various ocular and systemic diseases. Intraocular pressure may increase with different routes of glucocorticoid administration, at different times of treatment and can also stop on its own after discontinuation of these drugs. Prolonged uncontrolled glucocorticoid administration may cause persistent morphological optic nerve damage with perimetric loss. The literature review presents risk factors, mechanisms of eye hydrodynamic disturbances, clinical course features and principles of secondary steroid ophthalmohypertension and glaucoma treatment.

Keywords. Glucocorticoids, ophthalmohypertension, steroid-induced glaucoma, risk factors, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Глюкокортикоиды (ГК) – стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников. Данные препараты обладают разносторонним действием на организм, многие механизмы которого не в полной мере изучены. Высокая биологическая активность выражается в мощном противовоспалительном, противоотечном, иммунодепрессивном, десенсибилизирующем и противошоковом эффектах, что позволяет использовать их в наиболее тяжелых клинических ситуациях [1, 2]. Тем не менее, эффективность и безопасность применения ГК остаются актуальной и дискуссионной темой [2, 3].

Учитывая широкое применение ГК, существует достаточно много путей их введения: внутривенно (в том числе в больших дозах – пульс-терапия), per os, ингаляционно, интра- и периартикулярно, в виде эндоназального электрофореза, местного дерматологического применения. В офтальмологии ГК используются в виде инстилляций, интравитреально, субконъюнктивально, ретробульбарно, а также периорбитально [4].

Фармакокинетику ГК определяют особенности химического строения. Сукцинаты и фосфаты обладают липофобными свойствами и имеют кратковременный эффект, ацетаты – липофильны с пролонгированным действием, галогенизированные (фторированные) формы характеризуются высокой противовоспалительной активностью [4]. Синтетические формы ГК более активные и назначаются в меньших дозировках, чем природные. Кроме того, ГК классифицируют по периоду полувыведения на короткие (кортизон, кортизол), средние

(преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон) и длительно действующие (дексаметазон и бетаметазон) [3].

С одной стороны, ГК обладают мощной терапевтической активностью, а с другой – имеют различные побочные эффекты, поэтому назначаются тогда, когда исчерпаны возможности терапии другими лекарственными средствами. К системным побочным эффектам относится развитие гипергликемии, глюкозурии («стероидный диабет»), язвы желудка, диспепсии, панкреатита, остеопороза, миопатии, атрофии скелетных мышц, артериальной гипертензии, аритмии, миокардиодистрофии, липодистрофии, гиперкоагуляции, иммуносупрессии, изменение психики (депрессия, паранойя) и другие. К офтальмологическим осложнениям применения ГК относятся: реактивация инфекции, трофические поражения роговицы, мидриаз, птоз, расстройства аккомодации, застойные диски зрительных нервов, аллергические конъюнктивиты и кератиты, проптоз, фиброз экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки, субатрофия орбитальной клетчатки, помутнения стекловидного тела, стероидная катаракта (субкапсулярная), офтальмогипертензия, глаукома [1, 3, 4, 5].

Одним из наиболее частых осложнений, не зависящим от путей введения ГК, является медикаментозно-индуцированная (стероидная) офтальмогипертензия и глаукома [5]. В 1950 г. McLean J.M. впервые описал случай повышения внутриглазного давления (ВГД), связанного с системным приемом адренокортикотропного гормона [6]. Четыре года спустя появилось первое сообщение о случае повышения ВГД у пациента после местного применения кортикостероидов [7]. С этого времени стали активно публиковаться исследования, подтверждающие связь между повышением ВГД и различными способами применения ГК – per os, внутривенном, субконъюнктивальном, периокулярном, интравитреальном путях введения, местном дерматологическом применении, инстилляции, а также при проведении ингаляции и эндоназального электрофореза [1, 5].

Факторы риска. По данным литературы, наиболее распространенными факторами риска развития медикаментозно-индуцированной офтальмогипертензии и глаукомы являются: возраст (дети), первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), синдром пигментной дисперсии, исходное значение внутриглазного давления (ВГД) ≥ 15 мм рт. ст., высокая миопия, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит), эндогенный гиперкортизолизм [1, 8, 9].

Дозозависимая глазная гипертензивная реакция возникает чаще, тяжелее и быстрее у пациентов молодого возраста, чем у пожилых [1, 5]. Согласно результатам исследования Choi W. и соавторов, частота неблагоприятного повышения ВГД после применения топических стероидов была значительно ниже у пожилых, чем у более молодых пациентов (менее 51 года) [10]. У детей наблюдается увеличенный «стероидный ответ» более чем в 60% случаев, который характеризуется более ранним повышением ВГД, развитием и прогрессией глаукоматозной атрофии зрительного нерва. Причиной этого в настоящее время считается структурная и функциональная незрелость трабекулярной сети в возрасте до 8 лет после рождения [9, 11, 12].

Исследования Gupta S. и соавторов продемонстрировали, что при длительном (более года) лечении топическими ГК весеннего кератоконъюнктивита глаукоматозная нейропатия зрительного нерва была причиной слепоты у 37,3% (22/59) и слабовидения у 23,7% (14/59) детей [11]. Lam D.S.C. с соавторами изучали глазную гипертензию и противовоспалительную реакцию на двух различных режимах дозирования глазных капель 0,1% дексаметазона (4 раза в день (группа А) или два раза в день (группа В) в течение 4 недель) у китайских детей, перенесших операцию по поводу косоглазия. ВГД контролировалось в течение 8 недель. ВГД значительно увеличилось через 4 недели в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями. Пиковое ВГД колебалось от 14,0 до 50,3 мм рт. ст. в группе А и 11,0–41,3 мм рт. ст. в группе В. При этом не было существенной разницы в воспалительной реакции глаз между двумя группами. Исходя из полученных данных, авторами было рекомендовано уменьшить кратность инстилляций 0,1% дексаметазона до 2 раз в день без потери эффективности

противовоспалительного эффекта с целью уменьшения риска развития глазной офтальмогипертензии [12].

Armaly M.F. показал, что у трети пациентов с подозрением на глаукому и более чем у 90% пациентов с ПОУГ наблюдалось повышение ВГД на 6 мм рт. ст. или более после 4 недель лечения 0,1% глазными каплями дексаметазона. [13]. Остается неизученным, почему частота ответа на ГК среди пациентов с глаукомой выше, чем в общей популяции. Одной из возможных причин может выступать различная экспрессия α и β изоформ глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor – GR- α и GR- β). Установлено, что уровень экспрессии GR- β ниже в трабекуле у пациентов с глаукомой, по сравнению со здоровыми людьми [14].

Также отмечается повышение риска развития глазной офтальмогипертензии у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, причем у мужчин он выше, чем у женщин. Помимо этого в группу риска повышенного «стероидного ответа» входят пациенты с сахарным диабетом 1 типа и высокой миопией [1].

Патогенез. В настоящее время описаны два основных пути реализации противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов ГК: геномный и негеномный [2, 15, 16, 17, 18]. Геномный путь возникает не ранее 30 минут после введения ГК и опосредуется α изоформой глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor α – GR- α), который является лиганд-зависимым фактором транскрипции, изменяющий экспрессию генов трабекулярной сети. Как правило, белки, которые связываются с GR, представляют собой факторы транскрипции, ферменты, модуляторы хроматина, коактиваторы, корепрессоры и белки-кошапероны. При формировании гормонорецепторного комплекса происходит активация внутриклеточных сигнальных путей от мембраны к ядру с индукцией транскрипции генов-мишеней. Регулируя синтез белка, а также активность цитокинов, интерлейкиной и молекул адгезии, ГК способны угнетать иммуновоспалительный ответ [17, 18, 19]. Также есть данные о роли GR- β как о прямом антагонисте GR- α . При патологической сверхэкспрессии GR- β возможно развитие толерантности к ГК [2].

Негеномный эффект развивается практически в момент введения ГК в высоких дозах. GR-независимые противовоспалительные эффекты изучены не в полной мере [17]. По своему химическому строению ГК обладают высокой липофильностью и склонны накапливаться в липидных мембранах. Следовательно, они могут изменять текучесть мембраны и влиять на функцию ионных каналов и рецепторных белков [2, 15]. В иммунных клетках взаимодействие ГК с плазматическими мембранами приводит к быстрому снижению циркуляции кальция и натрия через мембраны, что, как считается, способствует иммуносупрессии и уменьшению воспаления. [16] При прямом взаимодействии ГК со стероидоселективными мембранными рецепторами происходит стабилизация клеточных мембран, угнетение фагоцитарной активности мононуклеарных клеток, торможение миграции лейкоцитов, ингибирование активности моноцитов, нейтрофилов, макрофагов и фибробластов, подавление продукции АТФ, синтеза основных цитокинов, миграции, фагоцитоза, процессинга и презентации антигенов [2, 18].

Трабекулярная сеть представляет собой небольшую фильтроподобную ткань, состоящую из клеток с ситообразным внеклеточным матриксом, который поддерживает нормальное ВГД за счет регулирования сопротивления оттоку водянистой влаги. ГК вызывают физические и механические изменения в микроструктуре трабекулы, что приводит к повышению ВГД [20].

Было предложено множество механизмов для объяснения повышенного ВГД в ответ на ГК. По одной из гипотез, стероидная офтальмогипертензия возникает в результате повышения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости [21, 22]. Выделяют три основных точки приложения ГК: прямое физическое и механическое воздействие на микроструктуры трабекулярной сети, увеличение синтеза различных субстанций в трабекулярной сети, а также ингибирование протеаз и фагоцитоза эндотелиальными клетками трабекулы [20, 22].

ГК изменяют клеточные функции трабекулярной сети, включая увеличение размеров клеток и ядер, ингибирование пролиферации, миграции и фагоцитоза клеток, а также изменение клеточных соединительных комплексов. Эти морфологические и биохимические изменения приводят к повышению жесткости и нарушению функции трабекулы, отрицательно влияя на пути оттока водянистой влаги [20, 22].

Согласно данным литературы, ГК вызывают нарушения ионного обмена, приводящего к задержке натрия и отеку трабекулярной ткани [14]. В трабекуле под действием дексаметазона происходит нарушение гомеостаза синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которое происходит вследствие активации синтеза белка и уменьшения уровня активатора тканевого плазминогена и металлопротеиназ [20, 21]. Под влиянием ГК происходит избыточное отложение материала внеклеточного матрикса с индукцией гликозаминогликанов, фибронектина, ламинина, коллагенов и эластина, а также увеличение экспрессии генов ингибиторов протеиназ и снижение экспрессии генов протеиназ [2, 20]. Измененная экспрессия генов цитоскелета (ACTA2, FLNB и NEBL) приводит к реорганизации микрофибрилл и микротрубочек трабекулярной сети. Глюкокортикостероиды реорганизуют актиновый цитоскелет, образуют сшитые актиновые сети в культивируемых клетках трабекулярной сети [22]. Все это приводит к накоплению компонентов ЭЦМ, которое гистологически выражается в значительном утолщении перекладин трабекулы, уменьшении межтрабекулярных промежутков, отложении фибриллярного материала в субэндотелиальной области шлеммова канала. Тем не менее, данные изменения носят обратимый характер и купируются после отмены препарата [20].

Кроме того, в ходе исследований было выявлено, что ГК ингибируют синтез простагландинов E2 и F2a в трабекулярной сети, которые физиологично снижают ВГД, улучшая отток. Также ГК играют непосредственную роль в увеличении водянистой влаги [20, 21].

В конце 1980-х Yun A.J. и соавторы идентифицировали гликопротеин с молекулярной массой 57 кДа, который индуцировался трабекулярной сетью в ответ на введение дексаметазона. [23]. Одновременно проходили генетические исследования, в ходе которых был обнаружен первый картированный и идентифицированный ген-кандидат глаукомы миоцилин (MYOC) из-за его экспрессии в трабекуле и индуцируемый ГК. Приблизительно 5% пациентов с ПОУГ имеют мутации в данном гене. Исследования продемонстрировали, что глаукоматозные мутации вызывают усиление функции, при котором неправильно свернутый MYOC накапливается внутриклеточно, вызывая гибель клеток трабекулярной сети [24]. Было выявлено, что активация MYOC дексаметазоном зависит от дозы и продолжительности применения, что привело многих исследователей к мысли, что повышенный уровень MYOC может являться причиной глаукомы. Однако, несмотря на индукцию MYOC, связанную с ГК, нет четких доказательств роли данного гена в развитии стероид-индуцированной гипертензии [24, 25].

Клинические проявления. Симптомы медикаментозно-индуцированной офтальмогипертензии и глаукомы аналогичны таковым при ПОУГ [1]. Можно выделить некоторые особенности клинического течения: повышение уровня ВГД при стероидной глаукоме происходит постепенно, формирование периметрических потерь за короткое время, достаточно часто отмечается самостоятельная нормализация ВГД после отмены ГК [4].

В настоящее время предложено несколько определений чувствительности к ГК или «стероидного ответа»: 1) повышение ВГД > 5 мм рт. ст. 2) ВГД выше 21 или 24 мм рт. ст. 3) повышение ВГД > 5 мм рт. ст. при значениях выше 24 мм рт. ст. и 4) увеличение ВГД > 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным (последнее время наиболее широко применяемое определение) [5, 26].

По данным литературы, примерно у каждого третьего пациента отмечается обратимый «стероидный ответ» в виде офтальмогипертензии, но только небольшой процент будет иметь клинически значимое повышение ВГД с развитием вторичной глаукомы. Armaly M.F. выделил три степени повышения ВГД на применение ГК: слабый ответ – менее 6 мм рт. ст. глаза, средний ответ – от 6 до 15 мм рт. ст., сильный ответ – более 15 мм рт. ст. Причем после 4-6

недель терапии местными кортикостероидами у 35% наблюдается повышение ВГД средней степени выраженности, а лишь 5% пациентов относятся к сильно реагирующим [13].

Выраженность «стероидного ответа» зависит от типа ГК, концентрации и пути введения препарата. Ацетаты более липофильны, чем фосфаты, и лучше проникают через роговицу. По данным литературы наиболее частым является местный путь введения ГК в виде глазных капель [1, 5]. Повышение ВГД может возникнуть через несколько недель после местного применения препарата или через несколько лет после системного применения. С другой стороны, имеются сообщения о развитии офтальмогипертензии в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии ГК [4].

Время и частота повышения ВГД, которое развивается после интравитреального введения ГК, варьируется в зависимости от типа молекулы и дозировки препарата. Примерно у половины пациентов, получавших триамцинолон интравитреально, повышение ВГД развивалось в период от 2-4 недель после инъекции. При этом в глазах с артификацией или после витрэктомии офтальмогипертензия может прогрессировать стремительнее [27]. Согласно данным Kiddee и соавторов у пациентов, получавших лечение триамцинолоном в дозе 4 мг, начало повышения ВГД составляло 2-4 недели в рандомизированных контролируемых исследованиях и 1-8 недель в нерандомизированных контролируемых исследованиях [27]. Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, что ВГД имеет форму перевернутой буквы U с течением времени, начиная со среднего значения $14,81 \pm 1,22$ мм рт. ст. до инъекции, повышаясь до максимума $19,48 \pm 2,15$ мм рт. ст. $16,16 \pm 1,92$ мм рт. ст. через 6 мес. [28]. Частота возникновения офтальмогипертензии при интравитреальном введении колеблется от 20 до 65%. По данным некоторых авторов ВГД повышалось на 10 мм у каждого пятого, уровень ВГД превышал 28 мм рт. ст. у каждого третьего. При этом каждый третий нуждался в гипотензивной терапии [27, 28, 29, 30].

Диагностика. Важно тщательно собрать анамнез, изучить наличие системных или офтальмологических заболеваний (увеит, васкулит, астма, дерматит и т.д.), особенно у пациентов с ПОУГ, провести комплексное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, дискоскопия), а также по показаниям провести дополнительные инструментальные методы исследования (А-сканирование, пахиметрия, периметрия, оптическая когерентная томография дисков зрительных нервов) [1, 4].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с ПОУГ, увеальной глаукомой, глаукомациклитическим кризом (синдром Познера-Шлоссмана), ювенильной глаукомой. Стероид-индуцированная офтальмогипертензия и глаукома обычно обратима при прекращении терапии ГК, особенно если лекарство не применялось более года. ВГД обычно возвращается к норме через 2-4 недели после прекращения приема ГК [1].

Перед определением прогноза и выбора терапевтической тактики необходимо:

- выявить наличие и стадию глаукомы;
- оценить факторы риска;
- в случае наличия ранее существовавшей неконтролируемой глаукомы, пациент считается «плохим кандидатом» для назначения ГК;
- пациенты с исходным уровнем ВГД > 21 мм рт. ст. должны пройти тестирование поля зрения и ОКТ ДЗН;
- повышение ВГД от 21 до 25 мм рт. ст. не обязательно требует терапии и должно контролироваться через 6 месяцев; в случаях ВГД ≥ 25 мм рт. ст., вероятно, потребуются гипотензивная терапия;
- частота мониторинга ВГД зависит от пути введения ГК. При интравитреальном введении тонометрию рекомендовано проводить в пределах 30 минут, затем через 1 неделю, потом каждые 2 недели в первый месяц и ежемесячно на срок до 6 месяцев. В большинстве случаев ВГД нормализуется в течение нескольких недель после отмены ГК [1, 30].

Подходы к лечению. Продолжительность приема ГК играет ключевую роль в развитии осложнений. Поэтому важно рациональное назначение и дозирование данных препаратов. Предпочтительнее назначение высоких доз ГК в короткие сроки приема. Также наименьший

риск побочных эффектов возникает при однократном утреннем приеме всей суточной дозы ГК. Также возможно деление суточной дозы на прием 2/3 или 3/4 части утром и оставшейся около полудня [3]. При необходимости продолжения противовоспалительной терапии более 18 месяцев может быть рекомендована замена на нестероидные противовоспалительные средства.

По возможности необходимо отменить препараты, которые могут вызвать дополнительное повышение уровня ВГД: антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные, противопаркинсонические. Группа сульфаниламидов может привести к закрытоугольной глаукоме без зрачкового блока за счет утолщения хрусталика, отека сетчатки, хориоидального кровотечения, уменьшения глубины передней камеры [1].

При необходимости показано назначение медикаментозной гипотензивной терапии, алгоритм которого идентичен лечению ПОУГ. Можно использовать все доступные гипотензивные препараты. Аналоги простагландинов относительно противопоказаны пациентам в «остром» воспалительном периоде, но могут быть назначены в ситуациях, когда требуется дальнейшее снижение ВГД. В случае неэффективности консервативной терапии назначается лазерная трабекулопластика [31], антиглаукоматозная хирургия. При формировании набухающей катаракты может быть рекомендовано проведение иридэктомии и/или ультразвуковой факэмульсификации хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы [1].

Перспективы. Некоторые потенциальные методы лечения включают использование тканевых активаторов плазминогена и генной терапии. Было показано, что инъекция тканевого активатора плазминогена способна уменьшить стероид-индуцированную офтальмогипертензию у овец [32]. Фактически, тканевый плазминоген активатор является основным ферментом, отвечающим за распад тромбов через протеолитическую деградацию фибрина. Этот каскад может привести к активации других проферментов, включая членов матриксных металлопротеиназ, способных напрямую разрушать компоненты межклеточного матрикса. Данный фермент экспрессируется и секретируется в трабекуле, обнаруживается в водянистой влаге и играет важную роль в регулировании состава ЭЦМ [33].

Patel G.C. и соавторы обнаружили, что однократная доза вектора генной терапии, несущего человеческий ген глюкокортикоид-индуцируемой матриксной металлопротеиназы, способна снижать уровень ВГД, вызванного применением ГК. Данная генная терапия также используется для избирательной сверхэкспрессии изоформы GR- β в трабекуле глаз мышей, обработанных ГК *in vitro* и *in vivo*. Авторы обнаружили, что сверхэкспрессия GR- β подавляет эффекты ГК на клетках трабекулы [25].

Заключение. Все пациенты, получающие ГК, нуждаются в регулярном наблюдении офтальмолога, для исключения развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Важно учитывать, что ВГД может повышаться при различных путях введения ГК и в различные сроки. Перед назначением препаратов, содержащих ГК, необходимо оценивать наличие сопутствующей патологии и факторов риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Для разработки более эффективных методов профилактики и лечения необходимы дальнейшие исследования по изучению роли генетических, биохимических и других факторов в развитии стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Таскина Е.С. – 50 % (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Харинцева С.В. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Просекина Е.В. – 25% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Gloria R., Oddone F., Agnifili L., Katsanos A., Michelessi M., Mastropasqua L., Quaranta L., Riva I., Tanga L., Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020. 65(4). 458-472. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002.
2. Steven T., Souffriau J., Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019. 10. 15-45. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545.
3. Борисова Е.О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. *Клиническая геронтология.* 2009. 8-9. 19-26.
4. Витовская О.П. Медикаментозно индуцированная глаукома. *Офтальмологические ведомости.* 2014. 3. 58-62.
5. Musleh M.G., Bokre D., Dahlmann-Noor A.H. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2020. 30(5). 856-866. DOI: 10.1177/1120672119885050.
6. McLean J.M. Use of ACTH and cortisone *Trans. Am. Ophthalmol Soc.* 1950. 48. 293-296.
7. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist.* 1954. 187. 805.
8. Armaly M.F. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. *Invest Ophthalmol.* 1963. 4. 187-197.
9. Nuyen B., Weinreb R.N., Robbins S.L. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017. 21(1). 1-6. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.09.026.
10. Choi W., Bae H.W., Choi E.Y., Kim M., Kim E.W., Kim C.Y., Kim M., Seong G.J. Age as a risk factor for steroid-induced ocular hypertension in the non-paediatric population. *Br J Ophthalmol.* 2020. 104(10). 1423-1429. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314559.
11. Gupta S., Shah P., Grewal S., Chaurasia A.K., Gupta V. Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. *Br J Ophthalmol.* 2015. 99(11). 1454-1456. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306557.
12. Lam D.S.C., Fan D.S.P., Ng J.S.K., Yu C.B.O., Wong C.Y., Cheung A.Y.K. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005. 33. 252-258. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.01022.x.
13. Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963. 70. 492-499.
14. Zhang X., Ognibene C.M., Clark A.F., Yorio T. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Exp Eye Res.* 2007. 84(2). 275-284. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.022.
15. Buttgerit F., Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002. 67. 529-534. DOI: 10.1016/S0039-128X(01)00171-4.
16. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008. 4. 525-533. DOI: 10.1038/ncprheum0898.
17. Umberto M.G., Chrousos G.P. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11. 161. DOI:10.3389/fendo.2020.0016.
18. Ioanna P., Dejager L., Ballegeer M., Lievens S., Tavernier J., Bosscher K.De, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016. 80(2). 495-522. DOI:10.1128/MMBR.

19. Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A., Tuckermann J., Uhlenhaut N.H., Vettorazzi S. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol.* 2019. 10. 1859. DOI:10.3389/fimmu.2019.01859.
20. Vranka J.A., Kelley M.J., Acott T.S., Keller K.E. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental eye research.* 2015. 133. 112-125. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.014.
21. Clark A.F., Wordinger R.J. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res.* 2009. 88. 752-759. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.004.
22. Overby D.R., Clark A.F. Animal models of glucocorticoid-induced glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015. 141. 15-22. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.002.
23. Yun A.J., Murphy C.G., Polansky J.R., Newsome D.A., Alvarado J.A. Proteins secreted by human trabecular cells: glucocorticoid and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989. 30. 2012-2022.
24. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y., Searby C.C., Mohan K., Grozdanic S.D., Bugge K., Anderson M.G., Clark A.F., Stone E.M., Sheffield V.C. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest.* 2015. 125. 3303. DOI: 10.1172/JCI58183.
25. Patel G.C., Phan T.N., Maddineni P., Kasetti R.B., Millar J.C., Clark A.F., Zode G.S. Dexamethasone induced ocular hypertension in mice: effects of myocilin and route of administration. *Am J Pathol.* 2017. 187(4). 713-723. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.003.
26. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv Ther.* 2016. 33. 532-552. DOI: 10.1007/s12325-016-0315-8.
27. Kiddee W., Trope G., Sheng L., Beltran-Agullo L., Smith M., Strungaru M., Baath J., Buys Y. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology.* 2013. 58(4). 291-310. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
28. Yuksel-Elgin C., Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016. 9(1). 139-144. DOI: 10.18240/ijo.2016.01.23.
29. Ghoneim E.M., Abd E.I., Ghany A.A. Behavior of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide among Egyptians. *Ophthalmol Ter.* 2013. 2(2). 121-130. DOI: 10.1007/s40123-013-0017-0.
30. Goni F. J., Stalmans I., Denis P., Nordmann J.-P., Taylor S., Diestelhorst M., Figueiredo A.R., Garway-Heath D.F. Elevated Intraocular Pressure after Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmology and Therapy.* 2016. 5(1). 47-61. DOI: 10.1007/s40123-016-0052-8.
31. Groth S.L., Albeiruti E., Nunez M., Fajardo R., Sharpsten L., Loewen N., Schuman J.S., Goldberg J.L. SALT Trial: Steroids after Laser Trabeculoplasty: Impact of Short-Term Anti-inflammatory Treatment on Selective Laser Trabeculoplasty Efficacy. *Ophthalmology.* 2019. 126(11). 1511-1516. DOI: 10.1016/j.optha.2019.05.032.
32. Candia O.A., Gerometta R.M., Danias J. Tissue plasminogen activator reduces the elevated intraocular pressure induced by prednisolone in sheep. *Exp Eye Res.* 2014. 128. 114-116. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.004.
33. Gerometta R., Kumar S., Shah S., Alvarez L., Candia O., Danias J. Reduction of steroid-induced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. 54(13). 7903-7909. DOI: 10.1167/iovs.13-12801.

References:

1. Gloria R., Oddone F., Agnifili L., Katsanos A., Michelessi M., Mastropasqua L., Quaranta L., Riva I., Tanga L., Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020. 65(4). 458-472. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002.

2. Steven T., Souffriau J., Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019. 10. 15-45. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545.
3. Borisova E.O. Undesirable effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Clinical gerontology.* 2009. 8-9. 19-26. in Russian.
4. Vitovskaya O.P. Medically induced glaucoma. *Ophthalmological records.* 2014. 3. 58-62. in Russian.
5. Musleh M.G., Bokre D., Dahlmann-Noor A.H. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2020. 30(5). 856-866. DOI: 10.1177/1120672119885050.
6. McLean J.M. Use of ACTH and cortisone *Trans. Am. Ophthalmol Soc.* 1950. 48. 293-296.
7. Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann D'Oculist.* 1954. 187. 805.
8. Armaly M.F. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. *Invest Ophtbalmol.* 1963. 4. 187-197.
9. Nuyen B., Weinreb R.N., Robbins S.L. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017. 21(1). 1-6. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.09.026.
10. Choi W., Bae H.W., Choi E.Y., Kim M., Kim E.W., Kim C.Y., Kim M., Seong G.J. Age as a risk factor for steroid-induced ocular hypertension in the non-paediatric population. *Br J Ophthalmol.* 2020. 104(10). 1423-1429. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314559.
11. Gupta S., Shah P., Grewal S., Chaurasia A.K., Gupta V. Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. *Br J Ophthalmol.* 2015. 99(11). 1454-1456. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306557.
12. Lam D.S.C., Fan D.S.P., Ng J.S.K., Yu C.B.O., Wong C.Y., Cheung A.Y.K. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005. 33. 252-258. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.01022.x.
13. Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.* 1963. 70. 492-499.
14. Zhang X., Ognibene C.M., Clark A.F., Yorito T. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Exp Eye Res.* 2007. 84(2). 275-284. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.022.
15. Buttgeriet F., Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002. 67. 529-534. DOI: 10.1016/S0039-128X(01)00171-4.
16. Stahn C., Buttgeriet F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008. 4. 525-533. DOI: 10.1038/ncprheum0898.
17. Umberto M.G., Chrousos G.P. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11. 161. DOI:10.3389/fendo.2020.0016.
18. Ioanna P., Dejager L., Ballegeer M., Lievens S., Tavernier J., Bosscher K.De, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016. 80(2). 495-522. DOI:10.1128/MMBR.
19. Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A., Tuckermann J., Uhlenhaut N.H., Vettorazzi S. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol.* 2019. 10. 1859. DOI:10.3389/fimmu.2019.01859.
20. Vranka J.A., Kelley M.J., Acott T.S., Keller K.E. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental eye research.* 2015. 133. 112-125. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.014.
21. Clark A.F., Wordinger R.J. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res.* 2009. 88. 752-759. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.004.
22. Overby D.R., Clark A.F. Animal models of glucocorticoid-induced glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015. 141. 15-22. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.002.

23. Yun A.J., Murphy C.G., Polansky J.R., Newsome D.A., Alvarado J.A. Proteins secreted by human trabecular cells: glucocorticoid and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989. 30. 2012-2022.
24. Zode G.S., Kuehn M.H., Nishimura D.Y., Searby C.C., Mohan K., Grozdanic S.D., Bugge K., Anderson M.G., Clark A.F., Stone E.M., Sheffield V.C. Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest*. 2015. 125. 3303. DOI: 10.1172/JCI58183.
25. Patel G.C., Phan T.N., Maddineni P., Kasetti R.B., Millar J.C., Clark A.F., Zode G.S. Dexamethasone induced ocular hypertension in mice: effects of myocilin and route of administration. *Am J Pathol*. 2017. 187(4). 713-723. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.003.
26. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv Ther*. 2016. 33. 532-552. DOI: 10.1007/s12325-016-0315-8.
27. Kiddee W., Trope G., Sheng L., Beltran-Agullo L., Smith M., Strungaru M., Baath J., Buys Y. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology*. 2013. 58(4). 291-310. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
28. Yuksel-Elgin C., Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016. 9(1). 139-144. DOI: 10.18240/ijo.2016.01.23.
29. Ghoneim E.M., Abd E.I., Ghany A.A. Behavior of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide among Egyptians. *Ophthalmol Ter*. 2013. 2(2). 121-130. DOI: 10.1007/s40123-013-0017-0.
30. Goni F. J., Stalmans I., Denis P., Nordmann J.-P., Taylor S., Diestelhorst M., Figueiredo A.R., Garway-Heath D.F. Elevated Intraocular Pressure after Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmology and Therapy*. 2016. 5(1). 47-61. DOI: 10.1007/s40123-016-0052-8.
31. Groth S.L., Albeiruti E., Nunez M., Fajardo R., Sharpsten L., Loewen N., Schuman J.S., Goldberg J.L. SALT Trial: Steroids after Laser Trabeculoplasty: Impact of Short-Term Anti-inflammatory Treatment on Selective Laser Trabeculoplasty Efficacy. *Ophthalmology*. 2019. 126(11). 1511-1516. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.05.032.
32. Candia O.A., Gerometta R.M., Danias J. Tissue plasminogen activator reduces the elevated intraocular pressure induced by prednisolone in sheep. *Exp Eye Res*. 2014. 128. 114-116. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.004.
33. Gerometta R., Kumar S., Shah S., Alvarez L., Candia O., Danias J. Reduction of steroid-induced intraocular pressure elevation in sheep by tissue plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013. 54(13). 7903-7909. DOI: 10.1167/iovs.13-12801.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_132

УДК: 616.453-056.7

Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Чугунова Е.В.

**ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

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

Резюме. В обзорной статье представлена современная информация о патогенетических и генетических особенностях первичной надпочечниковой недостаточности (1-НН) на основе анализа имеющихся научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science. Целью статьи является рассмотрение иммунологических и молекулярно-генетических механизмов развития 1-НН различного генеза. Разнообразие этиологических причин недостаточности коры надпочечников ставит перед медицинским сообществом необходимость расширения знаний о доказанных мутациях генов, приводящих к снижению функции надпочечников, сочетающегося с поражением различных органов и систем. В обзоре представлены новейшие данные первого полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study, GWAS) 1-НН аутоиммунного генеза. Исследование показало ассоциации аутоиммунной 1-НН с вариантами локусов риска: PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A и гена AIRE. Были идентифицированы четыре ранее неизвестных локуса: LPP, SH2B3, SIGLEC5 и UBASH3A. 1-НН может являться составной частью аутоиммунных полигланулярных синдромов 1 и 2 типа с мутацией в гене AIRE. Несмотря на достигнутые успехи современной науки, к настоящему времени необходимо внедрение в клиническую практику современных методов генетических исследований, позволяющих установить диагноз 1-НН, уточнить ее патогенетические механизмы, индивидуализировать лечение.

Ключевые слова: заболевания надпочечников, генетика заболеваний, первичная надпочечниковая недостаточность, мутация генов.

Khamnueva L.Yu., Andreeva L.S., Chugunova E.V.

CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY: GENETIC ASPECTS OF THE DISEASE*Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003*

Abstract. This review article provides current information on the pathogenetic and genetic features of primary adrenal insufficiency (1-HI) based on the analysis of available scientific articles indexed in PubMed and Web of Science. The aim of this article is to review the immunological and molecular genetic mechanisms of 1-HI development of various genesis. The diversity of etiological causes of adrenal cortical insufficiency has raised the need for the medical community to expand knowledge of proven gene mutations that lead to decreased adrenal function combined with lesions of various organs and systems. This review presents the latest data from the first genome-wide association study (GWAS) of 1-HI of autoimmune origin. The study showed associations of autoimmune 1-HI with risk loci variants PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A, and AIRE gene. Four previously unknown loci have been identified: LPP, SH2B3, SIGLEC5 and UBASH3A. 1-HI may be a component of autoimmune polyglandular syndromes type 1 and type 2 with a mutation in the AIRE gene. Despite the achievements of modern science, modern methods of genetic research allowing to establish the diagnosis of 1-HI, to clarify its pathogenetic mechanisms, and to individualize treatment are yet to be introduced into clinical practice.

Keywords: adrenal gland diseases, disease genetics, primary adrenal insufficiency, gene mutations

Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности (1-НН) в реальной клинической практике достаточно часто сопровождается значительными затруднениями, что связано как с невысокой распространенностью заболевания, так и с недостаточной информированностью врачей различных специальностей об этой тяжелой патологии. Многие симптомы и проявления 1-НН неспецифичны, что достаточно часто приводит к поздней постановке диагноза и увеличивает риск развития у пациента жизнеугрожающего состояния – острой надпочечниковой недостаточности. Распространенность 1-НН варьирует от 100 до 144

случаев в год на 1 млн населения, отмечается постепенное ее увеличение в Европе с 39 случаев в 1960 г. до 144 случаев на 1 млн человек в последние годы [1, 2, 3]. В Исландском общенациональном исследовании в 2016 г. у взрослых пациентов была зарегистрирована еще более высокая распространенность 1-НН – 221 случай на 1 млн населения [4]. Тем не менее, несмотря на увеличение распространенности 1-НН, диагностика заболевания достаточно часто является несвоевременной. По данным В. Bleicken и соавторов, 1-НН была диагностирована в течение первых 6 месяцев после появления симптомов менее чем у 30% женщин и у 50% мужчин; до установления диагноза 67% пациентов были проконсультированы не менее чем у 3 врачей, у 68% из них первоначально был установлен неверный диагноз; чаще всего устанавливался диагноз либо желудочно-кишечных, либо психических заболеваний; о задержке правильной диагностики на 5 лет сообщили 20% пациентов с 1-НН [5].

Среди этиологических факторов, вызывающих 1-НН, выделяют аутоиммунное поражение коры надпочечников, дефекты генов, ответственных за гормоногенез, инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, ВИЧ-инфекцию, сифилис, цитомегаловирусное поражение надпочечников, метастатическое поражение надпочечников с первичным очагом в легких, толстом кишечнике, средостении, а также амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз. Синтез гормонов коры надпочечников является сложным многоступенчатым процессом, представляющим каскад реакций, регулируемых ферментными системами, физиологическая работа которых управляется разнообразными генами [6]. Развитие молекулярно-генетических методов исследования и внедрение методик определения генетических маркеров 1-НН в клиническую практику существенно расширяет возможности своевременной диагностики и правильного назначения лечения у данной группы пациентов. Это подтверждает клиническое исследование, проведенное в Турции с участием 95 детей с 1-НН (этиология заболевания на момент включения в исследование была не уточнена), которое показало, что у 90% обследуемых были подтверждены мутации в 10 генах: MC2R, NR0B1 (DAX-1), STAR, CYP11A1, MRAP, NNT, ABCD1, NR5A1, AAAS, SGPL1. Таким образом, у 90% пациентов, принявших участие в исследовании, был подтвержден генетический диагноз 1-НН [6].

Одной из нозологических форм 1-НН является семейная недостаточность глюкокортикоидов. Она предполагает врожденную нечувствительность коры надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ) с аутосомно-рецессивным путем наследования, возникающую в раннем детстве и неонатальном периоде. При данном заболевании имеется патология рецепторного аппарата надпочечников к АКТГ с мутацией в генах MC2R или MRAP [7], также могут регистрироваться мутации в генах MCM4 [8], NNT, TXNRD2 [9]. Распространенность заболевания неизвестна, и, по-видимому, оно встречается очень редко. В своем исследовании К. Heshmatzad и соавторы представили клинические случаи пациентов с семейным глюкокортикоидным дефицитом, подтвержденным генетическими тестами, обнаружившими нарушения в генах MC2R и MRAP [7] с аутосомно-рецессивным типом наследования. Все пациенты отрицали наличие родственников с имеющимся диагнозом 1-НН, и только своевременное генетическое консультирование позволило вовремя поставить диагноз и назначить заместительную гормональную терапию. На основании систематического анализа опубликованных печатных работ авторы пришли к выводу, что различные мутации в генах MC2R и MRAP могут отвечать за развитие 1-НН у 22% и 8% пациентов с данной патологией, соответственно. С помощью моделирования и структурного анализа авторы подтвердили, что 45% пациентов, имеющих семейную недостаточность глюкокортикоидов, являются обладателями мутаций именно в генах MC2R и MRAP [7].

Мутация в гене AAAS, кодирующего белок ALADIN (адракалин), приводит к формированию у пациентов синдрома Оллгрова, который представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся наличием у пациентов классической триады – 1-НН, алакрии, ахалазии пищевода и имеющего аутосомно-рецессивный тип наследования [9]. Заболевание может манифестировать в раннем возрасте, однако

полноценное формирование всех компонентов синдрома Оллгрова с развернутой клинической картиной возможно в течение длительного временного периода, либо манифестировать во взрослом и даже пожилом возрасте. S. Jayant и соавторы описали клинический случай пациента с синдромом Оллгрова, у которого манифестация данного заболевания произошла в раннем детском возрасте в форме алакримии. Затем в возрасте 12 лет была диагностирована ахалазия, и лишь к 19 годам у пациента сформировалась недостаточность коры надпочечников; при генетическом тестировании была подтверждена мутация в гене AAAS [10].

Заслуживает внимание изучение связи 1-НН и стероид-резистентного нефротического синдрома [11]. Ряд авторов выделяет группы пациентов, у которых имелись изолированный дефицит глюкокортикоидов и отрицательные результаты при определении возможных мутаций в известных генах. Впоследствии у этих пациентов формировался стероид-резистентный нефротический синдром, вызванный мутациями и потерей функции сфингозин-1-фосфатлиазы (SGPL1) [12]. Так, R. Prasad и соавторы описали 5 пациентов с симптомами 1-НН из четырех семей, у которых посредством секвенирования были идентифицированы мутации в SGPL1. При генетическом типировании пациентов и их родителей было установлено, что все пациенты были гомозиготны, а здоровые родители данных пациентов были гетерозиготны; у 4 из 5 описанных пациентов был также диагностирован стероид-резистентный нефротический синдром [11].

Генетические мутации могут не только приводить к нарушению стероидогенеза в надпочечниках, но и непосредственно влиять на процесс формирования надпочечников, вызывая дисгенез. Примером такого влияния может быть генетическая поломка в NR5A1, приводящая к нарушению правильного формирования надпочечников и вызывающая репродуктивные отклонения [13]. Данная мутация напоминает Х-сцепленный тип наследования, так как гетерозиготная мать передает генетическую поломку своему потомству с генотипом 46ХУ. Дополнительными клиническими изменениями, сочетающимися с симптомами 1-НН, являются дисгенез и дисфункция яичек, формирование бесплодия. В исследовании S. Domenice и соавторов выявлено, что у женщин с дефектами NR5A1/ SF-1 наблюдается также дисгенез надпочечников и нарушение функции яичников [14].

В 2019 г. опубликованы данные о роли гена CDKN1C в развитии 1-НН. Он расположен на коротком плече 11-й хромосомы и кодирует белок p57, являющийся импринтированным геном-супрессором клеточного цикла, ограничивающим рост клеток и их деление [15]. Мутации гена CDKN1C вызывают нарушение физиологических механизмов, направленных на ограничение роста клетки, что может способствовать формированию опухолевых образований. Поломки данного гена способны вызывать не только пролиферацию клеток, но и участвовать в формировании гипоплазии надпочечников [15], что неминуемо ведет за собой их дисфункцию с минерало- и глюкокортикоидной недостаточностью. На сегодняшний день активно изучается мутации гена CYP11A1, расположенного на длинном плече 15 хромосомы. Ген ответственен за кодировку 20,22-десмолазы, необходимой для правильного процесса стероидогенеза [16]. Учитывая раннее включение CYP11A1 в стероидогенез, мутации данного гена вызывают у пациентов выраженную минералокортикоидную и глюкокортикоидную недостаточность с манифестацией в раннем детском возрасте, что может не только влиять на качество жизни пациентов, но и представляет прямую угрозу их жизни [17].

Ранее туберкулез был преобладающей причиной 1-НН, которую впервые описал английский врач Т. Аддисон еще в 1855 г.; достаточно долго основными этиологическими причинами разрушения надпочечников считались туберкулез (более чем у 50% пациентов), неопластические и метастатические поражения (примерно у 30 % пациентов), а также геморрагические процессы (примерно у 10 % пациентов) [18]. В настоящее время аутоиммунное поражение надпочечников является причиной развития 1-НН более чем в 85% случаях заболевания [3, 19]. С. Betterle и соавторы представили результаты изучения этиологических причин 1-НН у 633 пациентов: у 492 (77,7%) больных установлен аутоиммунный генез 1-НН, у 57 (9%) причиной поражения надпочечников явился туберкулез, у 29 (4,6%) поражение надпочечников было генетически ассоциированным, у 10 (1,6%) –

следствием рака надпочечников, у 6 (0,94%) – послеоперационным, у 4 (0,6%) – связанным с сосудистыми расстройствами, у 3 (0,5%) – постинфекционным, и у 32 (5,1%) пациентов 1- НН была классифицирована как идиопатическая. Антитела к структурным компонентам коры надпочечников были обнаружены у подавляющего большинства (88-100%) пациентов с недавно развившейся аутоиммунной 1-НН, но ни у одного из пациентов с неаутоиммунной 1-НН [20]. A. Hellesten и соавторы высказали гипотезу о роли вирусов в развитии аутоиммунных процессов в коре надпочечников. Они предположили, что вирусы могут распространяться в коре надпочечников и вызывать воспаление. У людей, которые не смогут эффективно уничтожить вирус, он останется в коре надпочечников, непрерывно продуцируя вирусные нуклеиновые кислоты и белки; последние активируют врожденную и адаптивную иммунную систему, вызывая хроническое воспаление и аутоиммунные реакции к клеткам коры надпочечников. Не исключается, что сам вирус может вызывать непосредственное повреждение клеток, снижая функцию коры надпочечников [21].

Аутоиммунное поражение коры надпочечников представляет собой деструктивный процесс, поражающий все три зоны коры надпочечников, с инфильтрацией лимфоцитами паренхимы надпочечников, что приводит к фиброзу и атрофии надпочечников; процесс протекает достаточно медленно и может не иметь клинического значения до тех пор, пока не будет разрушено большинство клеток коры надпочечников [22]. Антитела, направленные против 21-гидроксилазы, специфичны для аутоиммунного процесса и редко встречаются в общей популяции; следовательно, их присутствие наряду с положительными антителами к коре надпочечников позволяет точно диагностировать аутоиммунное поражение коры надпочечников в 99% случаев [19]. Идентификация стероидной цитохром P450 21-гидроксилазы (21-ОН) коры надпочечников в качестве основного аутоантигена привела к рутинному использованию определения 21-ОН аутоантител для определения этиологии заболевания [23].

Важно помнить, что 1-НН, вызванная аутоиммунным поражением, может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), которые включают в себя и другие аутоиммунные заболевания. АПС представляют собой синдромы, сочетающие минимум два вида эндокринопатий аутоиммунного генеза [23]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа, витилиго, дефицит витамина B12 и первичная недостаточность яичников [3, 4, 24]. АПС 1 типа (АПС-1) или аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия – редкое моногенное заболевание, при котором мутирует ген аутоиммунного регулятора (AIRE) и возникают как минимум два из следующих трех признаков: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и аутоиммунная 1-НН. Как правило, его передача является аутосомно-рецессивной, но может быть доминантной. Другие состояния могут включать 1-НН, энтеропатию и редко лимфомы [25]. Чаше встречается АПС 2 типа (АПС-2). Пациенты с АПС-2 имеют течение, характеризующееся как минимум двумя из следующих трех эндокринопатий – диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом и 1-НН [26]. Генетические исследования АПС-2 показывают, что одни и те же гены и одиночные нуклеотидные полиморфизмы связаны с несколькими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, когда речь идет о генетических ассоциациях, они в основном связаны с генами, кодирующими ключевые регуляторные белки в адаптивной и врожденной иммунной системе, особенно в главном комплексе гистосовместимости. Например, пациенты с АПС-2, подверженные риску глютеновой болезни, обычно имеют варианты DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [27]. Эти же гаплотипы обуславливают риск развития диабета 1 типа, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и 1-НН [3], что объясняет, почему у одних и тех же пациентов могут развиваться все три заболевания. Другими хорошо известными генами риска являются те, которые кодируют CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152) [28], протеинтирозинфосфатазу нерецепторного типа 22 (PTPN22), белок регулятора транскрипции, и CD25 [25]. G. Pham-Dobor и соавторы при анализе данных пациентов с АПС-

2 показали, что аутоиммунная 1-НН диагностировалась в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) у 65% пациентов, сахарным диабетом (СД) 1 типа – у 18% пациентов, одновременно с СД 1 типа и АИТ – у 10% пациентов [29]. Было обнаружено, что АПС-2 тесно связан с гаплотипами HLA с DR3/DQ2 и DR4/DQ8, а также с DRB1*0404 [30].

Антигенпрезентирующие молекулы HLA являются ключевым фактором генетического риска аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунную 1-НН. При рассмотрении генетической составляющей причин формирования АПС выявлено наличие у пациентов полиморфизма в системе HLA D/DR. Так, генетические особенности пациентов с АПС исследовал A.U. Kraus с соавторами: в исследовании приняли участие 278 пациентов с АПС 2 типа, 1373 пациента с эндокринопатиями, из которых 867 пациентов имели изолированный СД 1 типа, 185 пациентов изолированную 1-НН, 321 пациент АИТ, а также контрольная группа здоровых добровольцев, которая составила 526 человек. Исследователями изучался HLA-DQB1 в 57 позиции [31]. Ген HLA-DQB1 расположен на коротком плече 6 хромосомы, является белком-участником главного комплекса гистосовместимости II типа. У людей, являющихся носителями различных вариантов данного гена, имеется предрасположенность к формированию различных аутоиммунных заболеваний: особенно в позиции с аланином (Ала) HLA-D'B1 57 (Ala57). В данном исследовании выявлено, что наличие HLA-DQB1 в 57 с аланином (Asp57) позиции у женщин обуславливает повышенный риск развития аутоиммунной 1-НН или АИТ, а у мужчин имеется большой риск формирования СД 1 типа [32]. Выявленные гаплотипы риска HLA в популяциях европейского происхождения существенно перекрываются между аутоиммунной 1-НН и АПС 3 (сахарный диабет 1 типа и аутоиммунное заболевание щитовидной железы без 1-НН), HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 и HLA-DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 оказывают наибольшее влияние. Гаплотипы DQB1*02:01 и DQB1*03:02 – это модель риска аутоиммунной 1-НН аллелей, хотя аллели DR обычно считаются причиной повышенного риска развития сахарного диабета 1 типа [33]. Предполагается, что HLA-DRB1*04:03 защищает от развития аутоиммунной 1-НН [34].

Считается, что генез спорадической аутоиммунной 1-НН имеет генетический компонент, что подтвердилось очень высокими оценками наследуемости, полученными в исследовании шведских близнецов [35]. Попытки идентифицировать генетические варианты, которые могут предрасполагать к 1-НН, начались в конце 1990-х годов, кульминацией которых стала публикация в 2021 году результатов первого полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study, GWAS) аутоиммунной 1-НН [36]. Основной анализ охватил 1223 случая с аутоиммунной 1-НН и 4097 здоровых контролей, исследователями были обнаружены ассоциации 1-НН с вариантами локусов риска: PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A и AIRE. Из этих ассоциированных локусов пять ранее известны (PTPN22, CTLA4, HLA, AIRE и BACH2), что подчеркивало надежность полученных результатов, тогда как четыре локуса были новыми: LPP, SH2B3, SIGLEC5 и UBASH3A. Из исследования были исключены все случаи АПС-1, используя клинические данные, серологию и генетическую информацию. В то же время была обнаружена сильная связь с ведущей мононуклеотидной заменой (single nucleotide polymorphism, SNP) в гене AIRE, что явилось поразительной находкой (rs74203920, OR = 3,4 (2,7-4,3), P = $9,0 \times 10^{-25}$); вторая SNP rs2075876 (находившаяся в LD с кодирующим SNP rs1800520 ($r^2=0,83$)) также была связана с геном AIRE. Таким образом, GWAS спорадической 1-НН аутоиммунного генеза выявил девять значимых ассоциаций для всего генома и объяснил 35-41% аддитивной генетической наследуемости. Результаты GWAS указывают на сложную сеть презентации антигена и иммуномодуляции, которая лежит в основе развития аутоиммунного заболевания. В частности, две независимые вышеуказанные ассоциации в AIRE подчеркивают важность центральной иммунной толерантности в патогенезе аутоиммунной 1-НН. Ген AIRE необходим для экспрессии тимусом тканеспецифичных белков, и, следовательно, важен для негативной селекции аутореактивных тимоцитов и предотвращения органоспецифических

аутоиммунных заболеваний. Авторы связывают два описанных LD-независимых варианта кодирования белка в AIRE со спорадической аутоиммунной 1-НН [36].

У молодых мужчин с отрицательными антителами к 21-гидроксилазе следует подозревать аденолейкодистрофию даже при отсутствии неврологической симптоматики [37, 38]. Аденолейкодистрофия является рецессивным заболеванием, сцепленным с X-хромосомой, поэтому поражает только мальчиков и характеризуется дефектами гена ABCD1, вызывающими повышение уровня жирных кислот с очень длинной цепью в сыворотке крови. Клинический спектр аденолейкодистрофии включает церебральные проявления, которые могут проявляться в детстве, такие как изменения поведения, трудность обучения в школе, когнитивный дефицит вплоть до деменции, психозы, потеря зрения и речи. Это может быть связано с аденомиелоневропатией, проявляющейся позже в среднем возрасте прогрессирующей скованностью и слабостью нижней части тела; диагноз аденолейкодистрофии должен быть обязательно подтвержден молекулярно-генетическим тестированием [39]. Только при всестороннем обследовании пациента, включающем не только гормональное, но и генетическое обследование, возможно назначение корректной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами для сохранения достаточного качества жизни пациента [40].

Таким образом, не вызывает сомнений, что молекулярно-генетическое исследование помогает уточнить этиологию 1-НН, а также своевременно выявить сопутствующие клинические синдромы, которые могут сопровождать генетические дефекты при 1-НН. Генетическое тестирование позволяет своевременно верифицировать семейные формы 1-НН, которые часто являются аутосомно-рецессивными и могут быть не диагностированы у ряда пациентов в детском возрасте.

Информация о финансировании.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Хамнуева Л.Ю. – 40% (идея и разработка концепции обзора, сбор и обработка литературных данных, написание текста, окончательная редакция).

Андреева Л.С. – 30% (обработка литературных данных, написание текста, техническая редакция).

Чугунова Е.В. – 30% (сбор и обработка литературных данных, написание текста, подготовка и оформление текста статьи)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Mason A.S., Meade T.W., Lee J.A., Morris J.N. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. Lancet. 1968. 2(7571). 744-747. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90948-3.
2. Lovås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2002. 56(6). 787-791. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
3. Erichsen M.M., Lovås K., Skinningsrud B. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab. 2009. 94(12). 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
4. Olafsson A.S., Sigurjonsdottir H.A. Increasing prevalence of addison disease: results from a nationwide study. Endocr Pract. 2016. 22(1). 30-35. doi: 10.4158/EP15754.or.
5. Bleicken B., Hahner S., Ventz M., Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci. 2010. 339(6). 525-531. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.
6. Guran T., Buonocore F., Saka N. et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2016. 101(1). 284-292. doi: 10.1210/jc.2015-3250.

7. Heshmatzad K., Mahdieh N., Rabban A., Didban A., Rabbani B. The genetic perspective of familial glucocorticoid deficiency: in silico analysis of two novel variants. *International journal of endocrinology*. 2020. 2020:2190508. doi: 10.1155/2020/2190508.
8. Novoselova T.V., Chan L.F., Clark A.J.L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. 32(2). 3–106. doi: 10.1016/j.beem.2018.02.002.
9. Flokas M.E., Tomani M., Agdere L., Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2019. 10. 99-106. doi: 10.2147/PHMT.S173081.
10. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K., Das L., Dutta P., Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens)*. 2020. 22. doi: 10.1007/s42000-020-00217-7.
11. Prasad R., Hadjidemetriou I., Maharaj A. et al. Sphingosine -1- phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2017. 127(3). 942-953. doi: 10.1172/JCI90171.
12. Lovric S., Saba J.D., Hildebrandt F. et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest*. 2017. 127(3). 912-928. doi: 10.1172/JCI89626.
13. Ito M., Achermann J.C., Jameson J.L. A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem*. 2000. 275(41). 31708-31714. doi: 10.1074/jbc.M002892200.
14. Domenice S., Zamboni Machado A., Moraes Ferreira F. et al. Wide spectrum of NR5A1 related phenotypes in 46, XY and 46, XX individuals. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016. 108(4). 309-320. doi: 10.1002/bdrc.21145.
15. Suntharalingham J.P., Ishida M., Buonocore F., Del Valle I., Solanky N., Demetriou et al. Analysis of CDKN1C in fetal growth restriction and pregnancy loss. *F1000Res*. 2019. 8. 90. doi: 10.12688/f1000research.15016.2.
16. Chien Y., Rosal K., Chung B.C. Function of CYP11A1 in the mitochondria. *Review Mol Cell Endocrinol*. 2017. 441. 55-61. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.030.
17. Maharaj A., Buonocore F., Meimaridou E. et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc*. 2018. 3(1). 201-221. doi: 10.1210/js.2018-00130.
18. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Br Foreign Med Chir Rev*. 1856. 404-413.
19. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020. 34(1). 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
20. Betterle C., Scarpa R., Garelli S., Morlin L., Lazzarotto F., Presotto F. et.al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013. 169(6). 773-784. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
21. Hellesen A., Bratland E. The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol*. 2019. 195(1). 52-63. doi: 10.1111/cei.13207.
22. Hellesen A., Bratland E., Husebye E.S. Autoimmune Addison's disease - an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol. (Paris)*. 2018. 79(3). 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
23. Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of endocrinological investigation*. 2018. 41(1). 91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
24. Meyer G., Neumann K., Badenhop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014. 170(3). 367-373. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
25. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018. 378(12). 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
26. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004. 350(20). 2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.

27. Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby, E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989. 169(1). 345-350. doi: 10.1084/jem.169.1.345.
28. Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003. 423(6939). 506-511. doi: 10.1038/nature01621.
29. Pham-Dobor G., Hanák L., Hegyi P., Márta K., Párnitzky A., Gergics M. et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *Journal of endocrinological investigation.* 2020. 43(9). 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
30. Hansen M.P., Matheis N., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes.* 2015. 6(1). 67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
31. Kraus A.U., Penna-Martinez M., Shoghi F., Seidl C., Meyer G., Badenhop K. HLA-dqb1 position 57 defines susceptibility to isolated and polyglandular autoimmunity in adults: interaction with gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. 104(6). 1907-1916. doi: 10.1210/jc.2018-01621.
32. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Endocrinol Invest.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
33. Røyrvik E.C., Husebye E.S. The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. 18(7). 399-412. doi: 10.1038/s41574-022-00653-y.
34. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front Horm Res.* 2016. 46. 115-132. doi: 10.1159/000443871.
35. Skov J., Höijer J., Magnusson P.K.E., Ludvigsson J.F., Kämpe O., Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112 100 Swedish twins. *Endocrine.* 2017. 58(3). 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z.
36. Eriksson D., Røyrvik E.C., Aranda-Guillén M., Berger A.H., Landegre N., Artaza H. et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.
37. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996. 335 (16). 1206-1212. doi: 10.1056 / NEJM199610173351607.
38. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kämpe O. Adrenal Insufficiency. *Lancet.* 2021. 397(10274). 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
39. Engelen M., Kemp S., de Visser M., van Geel B.M., Wanders R.J.A., Aubourg P. et al. X-Linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012. 7.51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
40. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of endocrinological investigation.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.

References:

1. Mason A.S., Meade T.W., Lee J.A., Morris J.N. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet.* 1968. 2(7571). 744-747. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90948-3.
2. Lovås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002. 56(6). 787-791. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
3. Erichsen M.M., Lovås K., Skinningsrud B. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94(12). 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
4. Olafsson A.S., Sigurjonsdottir H.A. Increasing prevalence of addison disease: results from a nationwide study. *Endocr Pract.* 2016. 22(1). 30-35. doi: 10.4158/EP15754.or.

5. Bleicken B., Hahner S., Ventz M., Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010. 339(6). 525-531. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.
6. Guran T., Buonocore F., Saka N. et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. 101(1). 284-292. doi: 10.1210/jc.2015-3250.
7. Heshmatzad K., Mahdieh N., Rabban A., Didban A., Rabbani B. The genetic perspective of familial glucocorticoid deficiency: in silico analysis of two novel variants. *International journal of endocrinology.* 2020. 2020:2190508. doi: 10.1155/2020/2190508.
8. Novoselova T.V., Chan L.F., Clark A.J.L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018. 32(2). 3-106. doi: 10.1016/j.beem.2018.02.002.
9. Flokas M.E., Tomani M., Agdere L., Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric health, medicine and therapeutics.* 2019. 10. 99-106. doi: 10.2147/PHMT.S173081.
10. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K., Das L., Dutta P., Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens).* 2020. 22. doi: 10.1007/s42000-020-00217-7.
11. Prasad R., Hadjidemetriou I., Maharaj A. et al. Sphingosine -1- phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 2017. 127(3). 942-953. doi: 10.1172/JCI90171.
12. Lovric S., Saba J.D., Hildebrandt F. et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest.* 2017. 127(3). 912-928. doi: 10.1172/JCI89626.
13. Ito M., Achermann J.C., Jameson J.L. A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem.* 2000. 275(41). 31708-31714. doi: 10.1074/jbc.M002892200.
14. Domenice S., Zamboni Machado A., Moraes Ferreira F. et al. Wide spectrum of NR5A1 related phenotypes in 46, XY and 46, XX individuals. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016. 108(4). 309-320. doi: 10.1002/bdrc.21145.
15. Suntharalingham J.P., Ishida M., Buonocore F., Del Valle I., Solanky N., Demetriou et al. Analysis of CDKN1C in fetal growth restriction and pregnancy loss. *F1000Res.* 2019. 8. 90. doi: 10.12688/f1000research.15016.2.
16. Chien Y., Rosal K., Chung B.C. Function of CYP11A1 in the mitochondria. *Review Mol Cell Endocrinol.* 2017. 441. 55-61. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.030.
17. Maharaj A., Buonocore F., Meimaridou E. et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc.* 2018. 3(1). 201-221. doi: 10.1210/js.2018-00130.
18. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Br Foreign Med Chir Rev.* 1856. 404-413.
19. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020. 34(1). 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
20. Betterle C., Scarpa R., Garelli S., Morlin L., Lazzarotto F., Presotto F. et.al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013. 169(6). 773-784. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
21. Hellesen A., Bratland E. The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol.* 2019. 195(1). 52-63. doi: 10.1111/cei.13207.
22. Hellesen A., Bratland E., Husebye E.S. Autoimmune Addison's disease - an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol. (Paris).* 2018. 79(3). 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
23. Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of endocrinological investigation.* 2018. 41(1). 91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.

24. Meyer G., Neumann K., Badenhop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol.* 2014. 170(3). 367-373. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
25. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2018. 378(12). 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
26. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004. 350(20). 2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.
27. Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby, E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989. 169(1). 345-350. doi: 10.1084/jem.169.1.345.
28. Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003. 423(6939). 506-511. doi: 10.1038/nature01621.
29. Pham-Dobor G., Hanák L., Hegyi P., Márta K., Párnitzky A., Gergics M. et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *Journal of endocrinological investigation.* 2020. 43(9). 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
30. Hansen M.P., Matheis N., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes.* 2015. 6(1). 67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
31. Kraus A.U., Penna-Martinez M., Shoghi F., Seidl C., Meyer G., Badenhop K. HLA-dqb1 position 57 defines susceptibility to isolated and polyglandular autoimmunity in adults: interaction with gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. 104(6). 1907-1916. doi: 10.1210/jc.2018-01621.
32. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Endocrinol Invest.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
33. Røyrvik E.C., Husebye E.S. The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. 18(7). 399-412. doi: 10.1038/s41574-022-00653-y.
34. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front Horm Res.* 2016. 46. 115-132. doi: 10.1159/000443871.
35. Skov J., Højjer J., Magnusson P.K.E., Ludvigsson J.F., Kämpe O., Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112 100 Swedish twins. *Endocrine.* 2017. 58(3). 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z.
36. Eriksson D., Røyrvik E.C., Aranda-Guillén M., Berger A.H., Landegre N., Artaza H. et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.
37. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996. 335 (16). 1206-1212. doi: 10.1056 / NEJM199610173351607.
38. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kämpe O. Adrenal Insufficiency. *Lancet.* 2021. 397(10274). 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
39. Engelen M., Kemp S., de Visser M., van Geel B.M., Wanders R.J.A., Aubourg P. et al. X-Linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012. 7.51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
40. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of endocrinological investigation.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2022_4_142

УДК 616.24-007-053.2

Левченко Н.В., Потапова Н.Л., Чаванина С.А.

СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА-КЭМПБЕЛЛА У ДЕТЕЙ

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

Резюме. В статье представлены современные данные о диагностике, особенностях ведения, возможностях хирургической коррекции детей с редкой врожденной патологией трахеобронхиального дерева – синдромом Вильямса-Кэмпбелла. Обзор научной литературы дополнен случаем из клинической практики у ребенка первого года жизни, демонстрирующем трудности диагностики и лечения ребенка с первых месяцев жизни.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки бронхолегочной системы, трахеобронхомалация.

Levchenko N.V., Potapova N.L., Chavanina S.A.

WILLIAMS-CAMPBELL SYNDROME IN CHILDREN

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

Summary. The article presents up-to-date data on the diagnosis, management features, and possibilities of surgical correction of children with a rare congenital pathology of the tracheobronchial tree - Williams-Campbell syndrome. The review of scientific literature is supplemented by a case from clinical practice in a child of the first year of life, demonstrating the difficulties of diagnosis and treatment of a child from the first months of life.

Key words: children, congenital defects of the bronchopulmonary system, tracheobronchomalacia.

Врожденные пороки бронхолегочной системы вносят серьезный вклад в структуру детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Частота врожденных пороков развития бронхолегочной системы среди всех пороков развития составляет до 4,6%. Нозологические формы разнообразны и включают пороки развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов [1]. Диагностированные пороки как причина хронических заболеваний легких фиксируются в 1,4-14,5% случаев, тогда как по данным морфологов пороки развития выявляются в 48-78%, что указывает на недостаточную и несвоевременную диагностику данных состояний [2].

Одним из редких пороков является синдром Вильямса-Кэмпбелла (бронхомалация), впервые описанный в 1960 г. на основании многолетних наблюдений австралийских врачей Г. Вильямса и П. Кэмпбелла за детьми, страдающими хроническими болезнями органов дыхания [3].

Морфологически синдром Вильямса-Кэмпбелла представляет собой генерализованный дефект хрящей на уровне сегментарных и субсегментарных бронхов со 2 по 6-8 генерации, что приводит к расширению и коллабированию бронхов за счет мягкости стенок в процессе дыхания и формированию «баллонизирующих» бронхоэктазов. Согласно заключению ЕСАС, основным патогенетическим нарушением при бронхомалации является коллапс центральных дыхательных путей на выдохе, который характеризуется чрезмерной инвагинацией задней стенки трахеи [4]. Заявление Европейского респираторного общества (ERS) о трахеомалации и бронхомалации у детей позволяет выделять разные степени коллапса трахеи и бронхов, наблюдаемые во время выдоха (предполагаемое уменьшение площади просвета поперечного сечения >50%) [5].

Динамические изменения просвета дыхательных путей являются серьезной, трудноустранимой задачей в детском возрасте и сопровождаются обструктивными

нарушениями, рефрактерными к традиционной бронхолитической терапии [3, 4, 5]. Согласно данным Баранова А.А. и др. (2017) чаще всего дефект имеет распространенный двусторонний характер и встречается у лиц мужского пола [6]. Авторами Yasui A. и др. представлены данные, свидетельствующие о сочетании незрелости хрящей дистальной части трахеи с другими врожденными аномалиями бронхолегочной системы – ларингомалицией, трахеопищеводным свищом и другими пороками развития, что осложняет диагностику и тактику лечения таких пациентов [7].

Клинико-патогенетические особенности. Основная сложность диагностики данного состояния связана с дебютом бронхообструктивных нарушений на фоне острой респираторной инфекции, что характерно для обычного обструктивного бронхита и не всегда вызывает настороженность педиатров и врачей-специалистов. Баранов А.А. и соавт. считают, что неспецифическая клиника затрудняет постановку диагноза, особенно у детей первого года жизни, однако упорный характер обструктивного синдрома и признаки дыхательной недостаточности должны определять необходимость углубленного обследования [6]. Позднее присоединяется одышка при физической нагрузке, признаки хронической гипоксии (отставание в физическом развитии, формирование «часовых стекол» и «барабанных палочек»), формирование бронхоэктазов.

Авторами Ярошевской О.И., Гуревич О.Е. и др. описан клинический случай диагностики синдрома Вильямса-Кэмпбелла у ребенка 8 лет. В данном исследовании внимание акцентировано на ранних проявлениях рецидивирующего обструктивного синдрома (с 8 мес.), что привело к верификации диагноза бронхиальной астмы в возрасте 2 лет. В дальнейшем ребенок длительно получал препараты базисной терапии бронхиальной астмы, бронходилататоры по потребности. Однако наличие одышки, кашля с отделением гнойной и слизисто-гнойной мокроты, а также выявленные в возрасте 7 лет распространенные бронхоэктазы, признаки хронической гипоксии (отставание в физическом развитии, формирование «часовых стекол» и «барабанных палочек»), инициировали углубленное обследование, результатом которого явилась постановка диагноза: бронхоэктатическая болезнь. В результате прогрессирующего ухудшения состояния ребенка выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. Повторное гистологическое исследование удаленной нижней доли выявило гипоплазию хрящей сегментарных и субсегментарных бронхов, что доказало врожденную аномалию развития – синдром Вильямса-Кэмпбелла [8].

В последние годы регистрируется синдром Вильямса-Кэмпбелла у взрослых пациентов, наиболее часто постановка диагноза происходит в возрасте старше 50 лет. В данном случае речь идет о приобретенной форме, обусловленной не мягкостью хрящей, а чаще возникающей в результате сдавления трахеи извне и сопровождающуюся локальными изменениями стенки.

В ходе исследования, проведенного Thomas R., Chang A. и др., было установлено, что наличие трахеобронхомалии повышает риск формирования бронхоэктазов в 24,4 раза [9]. Предполагаемый механизм формирования бронхоэктазов заключается в нарушении мукоцилиарного клиренса, вторичного по отношению к неэффективному кашлю из-за частичного закрытия дыхательных путей, что приводит к задержке секрета и впоследствии к хронической инфекции нижних дыхательных путей, воспалению и повреждению стенки трахеобронхиального дерева. Наличие бронхоэктазов проявляется кашлем с отделением гнойной мокроты, шумным дыханием и нарушением легочной вентиляции по обструктивному типу.

Важными представляются данные исследователей Chotirmall S.H. и др., указывающие на формирование гетерогенного микробиома в бронхоэктатически измененных бронхах, в большей части представленного протеобактериями и микобактериями туберкулеза [10].

Описаны маркеры мальформаций трахеобронхиального дерева, приводящие к формированию бронхоэктазов [6]:

1) хронический кашель (продуктивный или без мокроты) на протяжении более 8 нед.;

- 2) персистирующие хрипы в легких, которые невозможно объяснить другими причинами;
- 3) неполное разрешение пневмонии после адекватной терапии, или повторные пневмонии одной и той же локализации;
- 4) «астма», торпидная к адекватно назначенной и проводимой терапии;
- 5) наличие респираторных симптомов у детей со структурными и /или функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей;
- 6) кровохарканье.

Диагностика. Для полноценной диагностики и исключения других возможных причин дыхательных нарушений следует обратить внимание на:

1. В неонатальном периоде и раннем возрасте – вероятное наличие аспирации инородного тела в анамнезе, необходимо изучить течение раннего неонатального периода (респираторный дистресс-синдром, пневмония) [1, 4]. Согласно данным Яковлева Е.И., Евсеевой Г.П. и др. (2019) на территории Приамурья наиболее часто ВПРЛ выявляются у детей дошкольного возраста (3-6 лет), до 3 лет, включая антенатальный период, диагностируются преимущественно кистозные мальформации [2].
2. Лабораторные показатели:
 - исследование газов крови (выраженность дыхательных нарушений), уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови (Ig A, M, G, E) (исключение первичного иммунодефицитного состояния);
 - исключение муковисцидоза – потовый тест, определение нейтрального жира в кале, эластаза кала, при необходимости – молекулярно-генетическое исследование гена муковисцидоза [6];
 - микробиологическое исследование мокроты и определение чувствительности патогенов (колонизация агрессивной флоры).
3. Рентгенологические показатели:
 - чередование эмфизематозного вздутия с очагами пневмосклероза;
 - на компьютерной томограмме генерализованные «веретенообразные» бронхоэктазы с лабильным просветом во время дыхательного цикла (рекомендуется выполнять компьютерную томографию в динамическом режиме с фиксацией выдоха) [11].
4. Функциональное исследование:
 - на спирометрии выявляются обструктивные или комбинированные нарушения вентиляции;
 - регулярное (1 раз в 6-12 мес) эхокардиографическое исследование с доплеровским анализом, т.к. возможно формирование легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

Примечательно, что обструктивные нарушения рефрактерны к применению бронходилатирующих препаратов, хотя приводятся данные о достоверной связи с трахеобронхомалией низких значений ОФВ₁ и пиковой скорости выдоха [12]. Авторами Fahy A.S., Chiu P.P. показано, что трахеобронхомалия сопровождается значительным снижением легочного клиренса [13].

5. Эндоскопическое исследование.
 - «Золотым» стандартом диагностики данного порока развития остается гибкая бронхоскопия. Проводимый альтернативно метод виртуальной бронхоскопии продемонстрировал высокую специфичность – 95,5%, но невысокую чувствительность – 42,5% [14].

Лечение. Тактика ведения пациента с синдромом Вильямса-Кэмпбелла состоит из консервативных мероприятий и хирургического вмешательства [15].

Основная цель – борьба с инфекцией, улучшение бронхиальной проходимости, ликвидация бронхообструкции. Антибактериальная терапия – важный компонент комплексного лечения пациентов, выбор которой определяется по результатам микробиологического исследования мокроты. Ингаляционные бронходилататоры показаны при остром эпизоде бронхиальной обструкции. Предпочтение отдается β₂-агонистам

короткого действия и антихолинергическим средствам. Ингаляционные кортикостероиды (будесонид) рекомендовано назначать в дозе 500 мкг/сут. Применяются средства для улучшения дренажной функции бронхов (муколитические и отхаркивающие средства, физиотерапевтическое лечение, перкуссионный массаж грудной клетки, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика). Чем младше ребенок, тем более пассивные методики дренирования используются [6].

Легкие формы заболевания могут оставаться недиагностированными и требуют мониторинга состояния пациента. В лечении среднетяжелых и тяжелых форм предлагается использование хирургических методов. В недавнем прошлом речь шла о пульмонэктомии или резекции легкого. В последнее время используются инновационные методы хирургического лечения: передняя, задняя трахеопексия, аортостернопексия [16, 17, 18]. Задняя трахеопексия демонстрирует хорошие результаты даже в случае сочетания пороков развития – таких как трахеобронхомаляция и атрезия пищевода. Торакоскопическая аортопексия у детей успешно выполняется городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы г. Иркутска. Однако на настоящий момент проблемой остается применение данного метода у детей старше 1 месяца, что отодвигает сроки возможного менее инвазивного хирургического вмешательства у детей [8].

Кроме того, рассматриваются возможности расширения арсенала лечебных методик за счет создания биотехнологических имплантатов, внутрипросветных металлических, силиконовых или биорезорбируемых стентов, шин и 3D – реконструкции и печати дыхательных путей у детей при трахеобронхомаляции [19, 20].

Приводим **клинический случай** синдрома Вильямса-Кэмпбелла у ребенка первого года жизни.

Девочка 2,5 мес. переведена в отделение раннего возраста ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ) из центральной районной больницы (ЦРБ), где находилась в течение 2-х суток с диагнозом внебольничная двухсторонняя очаговая пневмония, средней степени тяжести.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 5 беременности, 2 родов. Беременность протекала на фоне анемии, субкомпенсированной формы хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды через естественные родовые пути на сроке 38-39 нед., отмечалось двукратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса при рождении – 3340 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 9-9 баллов. Вакцинирована: ВГВ V1, БЦЖ – медотвод.

С рождения состояние заслуживало внимания за счет кожно-геморрагического синдрома. В возрасте 2-х суток у ребенка появились умеренные дыхательные нарушения на фоне лихорадки до 37,7°C, в связи с чем выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК) и описаны признаки мелкоочаговой правосторонней пневмонии. Девочка была переведена в отделение патологии новорожденных ГУЗ КДКБ, где находилась на лечении в течение 3-х недель. При поступлении состояние средней степени тяжести за счет дыхательных нарушений, умеренной интоксикации, неврологической симптоматики. В гемограмме – воспалительные изменения. Получала антибактериальную терапию (ампициллин-сульбактам). В контрольных исследованиях сохранялись воспалительные изменения в гемограмме, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Проведена смена антибактериального препарата по данным бактериального мониторинга. На фоне купирования пневмонии по данным рентгенограммы, выросли воспалительные изменения в гемограмме, что потребовало продолжения антибактериальной терапии. При контрольном рентгенологическом обследовании инфильтрации не выявлено. На момент выписки из стационара сохранялся редкий кашель.

Через неделю после выписки из стационара мама отметила, что кашель стал чаще. Обратились к участковому педиатру, получала лечение по поводу острой респираторной инфекции, отмечался положительный эффект от назначенной терапии, однако через несколько дней кашель стал малопродуктивным, появилась одышка, что потребовало госпитализации ребенка в ЦРБ. При поступлении девочки состояние расценено как средней степени тяжести

за счет респираторно-катарального, бронхообструктивного синдромов, синдрома инфильтрации легочной ткани, неврологической симптоматики. Беспокоил малопродуктивный кашель. При этом самочувствие ребенка особо не страдало, грудь сосала активно. Отмечалась бледность кожных покровов, втяжение межреберных промежутков. Перкуторно над легкими выслушивался коробочный звук, при аускультации – ослабленное дыхание, сухие свистящие хрипы по всем полям легких и крепитирующие хрипы в задне-нижних отделах, ЧДД 48 в мин, ЧСС 144 в мин, сатурация O_2 97%. Гемодинамика стабильная. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

Данные дополнительных методов обследования:

- Гемограмма: гемоглобин 123 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты 28%, сегментоядерные нейтрофилы 68%, моноциты 4%, тромбоциты 249×10^9 /л, СОЭ 12 мм/час.
- Биохимический анализ крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, АЛТ 19 Ед/л, АСТ 40 Ед/л, общий белок 71,5 г/л, СРБ 0,1 мг/л.
- Рентгенограмма ОГК – признаки двусторонней мелкоочаговой пневмонии.

Начата антибактериальная терапия цефотаксимом. На фоне терапии сохранялись симптомы дыхательной недостаточности, в связи с чем девочка переведена из центральной районной больницы в отделение раннего возраста ГУЗ «Краевая детская клиническая больница».

После перевода ребенка в КДКБ была продолжена антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая терапия. В динамике на 3 сутки пребывания в стационаре состояние ребенка расценено как тяжелое за счет нарастания явлений дыхательной недостаточности на фоне бронхообструкции и течения пневмонии (удлинение выдоха, втяжение межреберных промежутков, нижней трети грудины, бледность кожи, цианоз носогубного треугольника, ЧДД в покое 42 в мин, при нагрузке – до 56-60 в мин, снижение сатурации крови до 83-87%). При аускультации легких сохранялись крепитирующие хрипы с 2-х сторон на фоне ослабленного дыхания. В гемограмме выросли воспалительные изменения (лейкоцитоз, нейтрофилез), в газовом составе крови – явления гипоксемии, отмечалось увеличение активности СРБ (5,77 мг/л). По данным нейросонографии выявлено расширение субарахноидального пространства, УЗИ абдоминального – обогащение венозного рисунка печени. Девочка была консультирована пульмонологом, предположено течение бронхолита или врожденной аномалии бронхолегочной системы. Для проведения диагностического поиска рекомендовано проведение КТ ОГК, бронхоскопии. Начата подача увлажненного кислорода через носовые канюли. К терапии подключены будесонид 250 мкг 2 раза в день через небулайзер, преднизолон коротким курсом.

Проведены дополнительные обследования:

1. Мазок на вирусы методом ПЦР: РНК/ДНК вирусов гриппа, ОРВИ не выявлены. ДНК микоплазмы пневмония не обнаружено.
2. Потовый тест – содержание хлоридов 47 ммоль/л (норма).
3. Иммунограмма: Ig G17,03 г/л, Ig M 2,08 г/л, Ig A 0,57 г/л (норма). Лимфоциты (CD3+) 70,28% (63,4-79), лимфоциты (CD3+) 4342×10^9 /л (3411-6675), Т-хелперы (CD3+ CD4+) 29,06% (37-53), Т-хелперы (CD3+ CD4+) 1769×10^9 /л (2130-4200), цитотоксические лимфоциты (CD3+ CD8+) 40,37% (16-28), цитотоксические лимфоциты (CD3+ CD8+) 2494×10^9 /л (830-2360), иммуно-регуляторный индекс 0,72 (1,5-3), В-клетки (CD19+) 15,06% (14,5-29), В-клетки (CD19+) 931×10^9 /л (800-2300), NK-клетки (CD16+56+) 11,93% (2,7-11), NK-клетки (CD16+56+) 737×10^9 /л (100-900), NKT-клетки (CD3+/CD16+56+) 0,67% (0,5-2), NKT-клетки (CD3+/CD16+56+) 41×10^9 /л (20-170), активированные Т-клетки (CD3+/HLA-DR+) 2,97 % (0,2-1,8), активированные Т-клетки (CD3+/HLA-DR+) 183×10^9 /л (10-130), CD 45-99,72% – показатели в пределах нормы.
4. Бактериограмма: из мокроты выделен *S. Pneumonia* 10^3 КОЕ/мл, со слизистых миндалин и задней стенки глотки – *Enterococcus faecium* 10^7 КОЕ/мл.
5. ЭКГ – синусовая тахикардия, умеренные изменения процессов реполяризации в миокарде.

6. ЭхоКТ – дилатация правого предсердия, трикуспидальная регургитация 1 ст, СДЛА 39 мм рт ст, незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда, преимущественно за правыми отделами сердца (сепарация листков перикарда в области правого АВ-соединения 5 мм, в области верхушки 3-4 мм, за правым желудочком – 1 мм), функционирующее овальное окно 2 мм.
7. Трахеобронхоскопия – подтверждена бронхомаляция на уровне от 2-й до 8-й генерации бронхов, выявлен двусторонний эндобронхит с интенсивностью воспаления 1 степени. Устья бронхов заполнены слизисто-гнойной мокротой, проведена аспирационная санация с обеих сторон. Мокрота отправлена на бактериальное исследование.
8. Данные КТ ОГК: легочные поля симметричные, подвздуты в латеральных отделах. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхо-сосудистый рисунок усилен. В S8 слева ателектаз. Трахея и главные бронхи не изменены. Определяется незначительное расширение сегментарных бронхов по типу бронхоэктазов. Корни легких структурные. Заключение: КТ признаки бронхообструкции. Болезнь Вильмса-Кэмпбелла?

Ребенок консультирован специалистами.

Детский кардиолог – Вторичный экссудативный реактивный перикардит, подострое течение. ФОО. ХСН 0-1.

Иммунолог: Иммунодефицитное состояние неуточненное.

Пульмонолог повторно: ВАР бронхолегочной системы – синдром Вильмса-Кэмпбелла. Формирующиеся бронхоэктазы. Реконвалесцент пневмонии.

В течение 20 дней состояние ребенка оставалось тяжелым. Кислородозависимость сохранялась на протяжении недели. На момент выписки достигнута положительная динамика. Рекомендовано наблюдение девочки педиатром, пульмонологом, иммунологом, кардиологом.

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует настороженность педиатров в отношении врожденной аномалии развития бронхолегочной системы. Особенности анамнеза заболевания: пневмония в периоде новорожденности, потребовавшая длительной антибактериальной терапии, повторная пневмония, отрицательная динамика за счет нарастания явлений бронхообструкции и дыхательной недостаточности определили углубленное обследование. Проведение диагностического поиска с привлечением пульмонолога, КТ ОГК и бронхоскопии позволило своевременно выявить врожденный порок развития органов дыхания – синдром Вильмса-Кэмпбелла, что обеспечит квалифицированное дальнейшее наблюдение пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого из авторов:

Левченко Н.В. – 50% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Потапова Н.Л. – 40% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Чаванина С.А. – 10% (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Johansen M., Veyckemans F., Engelhardt T. Congenital anomalies of the large intrathoracic airways. Paediatr Anaesth. 2022. 32(2). 126-137. doi: 10.1111/pan.14339.
2. Яковлев Е.И., Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Книжникова Е.В., Козлов В.К., Супрун С.В., Галянт О.И., Ракицкая Е.В., Лебедев О.А. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. 74. 70–77. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-70-77.

3. Kamran A., Zendejas B., Jennings R.W. Current concepts in tracheobronchomalacia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2021. 30(3). 151062. doi:10.1016/j.sempedsurg.2021.151062.
4. Aslam A., Cardenas J.C., Morrison R.J., Lagisetty K.H., Litmanovich D., Sella E.C., Lee E., Agarwal P.P. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Current Concepts and Future Directions. *Radiographics.* 2022. 42(4). 1012-1027. doi: 10.1148/rg.210155.
5. Wallis C., Alexopoulou E., Antón-Pacheco J.L. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J.* 2019. 54. 1900382. doi:10.1183/13993003.00382-2019.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Бронхоэктазы у детей: обзор современных клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология.* 2017. 14 (1). 33-42.
7. Yasui A., Hinoki A., Amano H., Shiota Ch., Tainaka T., Sumida W., Yokota K, Makita S., Okamoto M., Takimoto A., Nakagawa Y., Uchida H. Thoracoscopic posterior tracheopexy during primary esophageal atresia repair ameliorate tracheomalacia in neonates: a single-center retrospective comparative cohort study. *Pediatr Surg Int.* 2021. 37(12). 1719-1724. doi: 10.1007/s00383-021-04985-0.
8. Ярошевская О.И., Гуревич О.Е., Дудина Т.А., Сеницын П.А., Пронина Л.А. Особенности проявлений бронхиальной обструкции у больного с синдромом Вильямса-Кэмпбелла. *Педиатрия.* 2017. 96 (5). 191-195.
9. Thomas R., Chang A., Masters I.B., Grimwood K., Marchant J., Yerkovich S., Chatfield M., O'Brien Ch., Goyal V. Association of childhood tracheomalacia with bronchiectasis: a case-control study. *Arch Dis Child.* 2022. 107(6). 565-569. doi: 10.1136/archdischild-2021-322578.
10. Chotirmall S.H., Chalmers J.D. Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med.* 2018. 18. 76. doi:10.1186/s1289001806291
11. Brixey A.B. Invited Commentary: Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse. *Radiographic.* 2022. 42(4). E119-E120. doi: 10.1148/rg.210233.
12. Boonjindasup W., Marchant J.M., McElrea M.S., Yerkovich S.T., Thomas R.J., Masters I.B., Chang A.B. Pulmonary function of children with tracheomalacia and associated clinical factors. *Pediatr Pulmonol.* 2022. 4. doi: 10.1002/ppul.26054.
13. Fahy A.S., Chiu P.P. Airway Clearance in Tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg.* 2021. 30(3). 151061. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151061.
14. Burg G., Hossain M.M., Wood R., Hysinger E.B. Evaluation of Agreement on Presence and Severity of Tracheobronchomalacia by Dynamic Flexible Bronchoscopy. *Ann Am Thorac Soc.* 2021. 18(10). 1749-1752. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1142RL.
15. Williamson A., Young D., Clement W.A. Paediatric tracheobronchomalacia: Incidence, patient characteristics, and predictors of surgical intervention. *J Pediatr Surg.* 2022. S0022-3468(22)00342-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.05.005.
16. Козлов Ю.А., Полоян С.С., Ковальков К.А., Очиров Ч.Б., Капуллер В.М., Наркевич А.Н., Эшкабилов Ш.Д., Эргашев Б.Б., Чудаков В.Б.. Торакоскопическая аортопексия в лечении дыхательных расстройств, обусловленных трахеомалацией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022. 101 (4). 21-29. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-21-29.
17. Kamran A., Baird C.W., Jennings R.W. Tracheobronchomalacia, Tracheobronchial Compression, and Tracheobronchial Malformations: Diagnostic and Treatment Strategies. *Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2020. 23. 53-61. doi: 10.1053/j.pcsu.2020.02.006.
18. Lawlor C., Smithers C.J., Hamilton T., Baird C., Rahbar R., Choi S., Jennings R. Innovative management of severe tracheobronchomalacia using anterior and posterior tracheobronchopexy. *Laryngoscope.* 2020. 130(2). E65-E74. doi: 10.1002/lary.27938.

19. Cao Y., Asai H., Ikarashi J., Tachibana T. External Stenting for Bronchomalacia Involving the Bronchus Intermedius. *Ann Thorac Surg.* 2022. 113(1). e9-e11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.022.
20. Mittal N., El-Said H.G., Ratnayaka K., Rao A., Friesen T.L., Nigro J.J., Brigger M.T. Bronchial stenting in infants with severe bronchomalacia: Technique and outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021. 145. 110703. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110703.

References:

1. Johansen M., Veyckemans F., Engelhardt T. Congenital anomalies of the large intrathoracic airways. *Paediatr Anaesth.* 2022. 32(2). 126-137. doi: 10.1111/pan.14339.
2. Yakovlev E.I., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Knizhnikova E.V., Kozlov V.K., Suprun S.V., Galyant O.I., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Epidemiological aspects of congenital malformations of the bronchopulmonary system in children of the Amur Region. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019. 74:70–77. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-70-77. in Russian.
3. Kamran A., Zendejas B., Jennings R.W. Current concepts in tracheobronchomalacia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2021. 30(3). 151062. doi:10.1016/j.sempedsurg.2021.151062.
4. Aslam A., Cardenas J.C., Morrison R.J., Lagisetty K.H., Litmanovich D., Sella E.C., Lee E., Agarwal P.P. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Current Concepts and Future Directions. *Radiographics.* 2022. 42(4). 1012-1027. doi: 10.1148/rg.210155.
5. Wallis C., Alexopoulou E., Antón-Pacheco J.L. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J.* 2019. 54. 1900382. doi:10.1183/13993003.00382-2019.
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Simonova O.I., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Rozinova N.N., Tsygina E.N., Katosova L.K., Lazareva A.V., Gorinova Yu.V., Kustova O.V. Bronchiectasis in children: a review of current clinical guidelines. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2017. 14 (1). 33-42. in Russian.
7. Yasui A., Hinoki A., Amano H., Shiota Ch., Tainaka T., Sumida W., Yokota K, Makita S., Okamoto M., Takimoto A., Nakagawa Y., Uchida H. Thoracoscopic posterior tracheopexy during primary esophageal atresia repair ameliorate tracheomalacia in neonates: a single-center retrospective comparative cohort study. *Pediatr Surg Int.* 2021. 37(12). 1719-1724. doi: 10.1007/s00383-021-04985-0.
8. Yaroshevskaya O.I., Gurevich O.E., Dudina T.A., Sinitsyn P.A., Pronina L.A. Peculiarities of manifestations of bronchial obstruction in a patient with Williams–Campbell syndrome. *Pediatrics.* 2017. 96 (5). 191-195. in Russian.
9. Thomas R., Chang A., Masters I.B., Grimwood K., Marchant J., Yerkovich S., Chatfield M., O'Brien Ch., Goyal V. Association of childhood tracheomalacia with bronchiectasis: a case-control study. *Arch Dis Child.* 2022. 107(6). 565-569. doi: 10.1136/archdischild-2021-322578.
10. Chotirmall S.H., Chalmers J.D. Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med* 2018. 18. 76. doi:10.1186/s1289001806291.
11. Brixey A.B. Invited Commentary: Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse. *Radiographic.* 2022. 42(4). E119-E120. doi: 10.1148/rg.210233.
12. Boonjindasup W., Marchant J.M., McElrea M.S., Yerkovich S.T., Thomas R.J., Masters I.B., Chang A.B. Pulmonary function of children with tracheomalacia and associated clinical factors. *Pediatr Pulmonol.* 2022. doi: 10.1002/ppul.26054.
13. Fahy A.S., Chiu P.P. Airway Clearance in Tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg.* 2021. 30(3). 151061. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151061.
14. Burg G., Hossain M.M., Wood R., Hysinger E.B. Evaluation of Agreement on Presence and Severity of Tracheobronchomalacia by Dynamic Flexible Bronchoscopy. *Ann Am Thorac Soc.* 2021. 18(10). 1749-1752. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1142RL.

15. Williamson A., Young D., Clement W.A. Paediatric tracheobronchomalacia: Incidence, patient characteristics, and predictors of surgical intervention. *J Pediatr Surg.* 2022. S0022-3468(22)00342-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.05.005.
16. Bakhos C.T., Magarinos J., Bent D., Petrov R., Abbas A.E. Tracheobronchoplasty for tracheobronchomalacia. *J Vis Surg.* 2022. 8. 15. doi: 10.21037/jovs-21-56.
17. Kamran A., Baird C.W., Jennings R.W. Tracheobronchomalacia, Tracheobronchial Compression, and Tracheobronchial Malformations: Diagnostic and Treatment Strategies. *Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2020. 23. 53-61. doi: 10.1053/j.pcsu.2020.02.006.
18. Lawlor C., Smithers C.J., Hamilton T., Baird C., Rahbar R., Choi S., Jennings R. Innovative management of severe tracheobronchomalacia using anterior and posterior tracheobronchopexy. *Laryngoscope.* 2020. 130(2). E65-E74. doi: 10.1002/lary.27938.
19. Cao Y., Asai H., Ikarashi J., Tachibana T. External Stenting for Bronchomalacia Involving the Bronchus Intermedius. *Ann Thorac Surg.* 2022. 113(1). e9-e11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.022.
20. Mittal N., El-Said H.G., Ratnayaka K., Rao A., Friesen T.L., Nigro J.J., Brigger M.T. Bronchial stenting in infants with severe bronchomalacia: Technique and outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021. 145. 110703. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110703.

doi : 10.52485/19986173_2022_4_151

УДК 616 - 056.7 - 053.2.

¹ Марковская А.И., ¹ Потапова Н.Л., ¹ Игнатьева А.В., ² Мизерницкий Ю.Л.**КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ (МУКОВИСЦИДОЗ),
ОСЛОЖНЕННЫЙ МЕКОНИАЛЬНЫМ ИЛЕУСОМ И КИШЕЧНЫМ ЗАВОРОТОМ**¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*²*«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1*

Резюме. Кистозный фиброз – тяжелое, прогрессирующее, мультисистемное заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости. Мекониевая кишечная непроходимость часто является первым проявлением муковисцидоза (МВ) и встречается примерно у 20% пациентов. Данная ситуация, несомненно, требует пристального внимания со стороны врачей, так как ранняя диагностика МВ важна для оптимизации как краткосрочного, так и долгосрочного лечения. В статье приводится описание клинического случая мекониевого илеуса, осложненного кишечным заворотом.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, диагностика, мекониевый илеус, клинический случай, хирургическое лечение.

Markovskaya A.I.¹, Potapova N.L.¹, Ignatyeva A.V.¹, Mizernitsky Yu.L.²**CYSTIC FIBROSIS COMPLICATED WITH MECONIAL ILEUS AND INTESTINAL INVERSION**¹*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000;*²*Research and Clinical Institute for Pediatrics and Child Surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str, Moscow, Russia. 117997*

Abstract. Cystic fibrosis (CF) is a severe, progressive, multisystemic disease that is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Meconium intestinal obstruction is often the first manifestation of CF and occurs in about 20% of patients. This situation undoubtedly requires close attention from specialists who observe children with suspected CF, since early diagnosis is important for optimizing both short-term and long-term treatment. The article describes a clinical case of meconium ileus complicated by intestinal volvulus.

Keywords: cystic fibrosis, children, diagnosis, meconium ileus, clinical case, surgical treatment.

Кистозный фиброз, или муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), приводящей к изменению белка, участвующего в транспорте натрия и хлорида в апикальной плазматической мембране эпителиальных клеток дыхательного и кишечного трактов.

Мекониевая непроходимость является самым ранним клиническим проявлением МВ, которое встречается у 10%-20% пациентов. Существенным фактором, повышающим вероятность развития мекониевого илеуса, является низкий вес младенцев (менее 1500 граммов) [1, 2]. Среди пациентов с тонкокишечной непроходимостью муковисцидоз выявляется у 80-90% пациентов [3]. Данное кишечное проявление чаще всего ассоциируется с мутациями CFTR класса I-III; в частности, связано с F508del, G542X, W1282X, R553X и G551D [4].

Важно отметить, что мекониевая непроходимость может быть установлена пренатально. В норме меконий плода является гипозоогенным или изозоогенным по отношению к окружающим тканям. При муковисцидозе у плода выявляется триада, обладающая достаточно высокой прогностической ценностью в отношении МВ: гиперэзоогенный (за счет плотного высушенного мекония) кишечник (иногда наличие

кальцификатов в брюшной полости), расширение проксимальных по отношению к мекониевой пробке отделов тонкого кишечника и отсутствие визуализации желчного пузыря [5]. Однако гиперэхогенный кишечник также можно увидеть при других состояниях, включая мекониевую пробку, болезнь Гиршпрунга, атрезию тощей кишки, заворот и перфорацию кишечника [2]. 16-летний обзор опыта зарубежных исследователей с 1992 по 2007 гг. показал, что только 7,6% из 289 пациентов, у которых были аномалии кишечника, обнаруженные пренатальным УЗИ, на самом деле имели МВ [6]. В связи с этим при выявлении гиперэхогенных изменений в кишечнике крайне важно оценить риск муковисцидоза у плода [7, 8].

Существенным является понимание патофизиологии мекониевого илеуса. В тонком кишечнике CFTR отвечает как за Cl^- , так и за HCO_3^- экскрецию. Именно HCO_3^- играет неотъемлемую роль в хелатировании Ca^{2+} , связанного с плотной матрицей нормально экзоцитозированных муцинов в просвете кишечника, образуя нормальную, рыхлую, хорошо увлажненную слизь [5]. Аномальный CFTR приводит к нарушению секреции HCO_3^- , тем самым уменьшая люминальный pH. Это создает кислую и обезвоженную среду, в которой плотная матрица экзоцитозных муцинов не нарушается должным образом, приводя к образованию густой обезвоженной слизи [9]. Высокая кислотность люминальной среды также способствует нарастанию уровней альбумина, минералов и связанных с белком углеводов. В результате сочетания с повышенной плотностью слизи образуется вязкий меконий, который в конечном итоге приводит к физической обструкции терминальной подвздошной кишки [8, 9].

Тактика наблюдения беременной женщины с симптомами гиперэхогенного кишечника у плода должна включать динамическое мониторирование с контрольным ультразвуковым обследованием каждые 6 недель [10]. Младенцы из группы высокого риска (наличие членов семьи, больных муковисцидозом, симптомы гиперэхогенного кишечника) должны быть обследованы в первые часы после рождения: диагностическим критерием мекониевого илеуса является появление симптома «матового стекла» или «мыльного пузыря» в дистальных отделах тонкой кишки при рентгенологическом исследовании брюшной полости. Данный симптом связан с наличием мелких пузырьков заглоченного воздуха, смешанных с вязким меконием в кишечнике, и является одним из важных признаков мекониевой непроходимости [3].

Мекониевый илеус может быть неосложненным и осложненным. Осложненная форма характеризуется обструкцией кишки, которая приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишечной стенки, стерильному мекониевому перитониту или формированию гигантской мекониевой псевдокисты [6]. Тактика при простом мекониевом илеусе включает рентгеноскопию с проведением клизмы с 10% раствором N-ацетилцистеина или с диатризоата меглюмина, приводящими за счет гиперосмолярности к увлажнению, размягчению и выведению мекониевых масс [11]. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения: возможно выполнение резекции поврежденного кишечника или формирование илеостомы для эвакуации уплотненного мекония. После удаления мекония можно провести повторную операцию по восстановлению желудочно-кишечного тракта [12, 13]. В данной статье мы приводим клинический случай осложненного мекониевого илеуса у новорожденного.

Мальчик М., родился от 3-й беременности, 1-х родов на сроке 39-40 нед. Масса тела при рождении 3060 г, рост 49 см. Оценка по шкале Апгар 9/10 баллов.

Беременность матери протекала на фоне раннего токсикоза, хронической фетоплацентарной недостаточности; в 19 недель угрожающей самопроизвольным выкидышем. После рождения состояние ребенка тяжелое, выраженное вздутие живота, отсутствие перистальтики, болевой синдром. Меконий не отходил, проводилось зондирование, получена слизь. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлена пневматизация проксимальных отделов. Ребенок был госпитализирован в отделение хирургии и реанимации новорожденных ГУЗ «Краевая детская клиническая больница». В возрасте 1 суток ребенку выполнена операция: лапаротомия, ревизия брюшной полости, сегментарная резекция тонкой кишки, отдельная энтеростомия. Диагноз после операции: Врожденная низкая кишечная непроходимость, Мекониевый илеус, Изолированный

заворот подвздошной кишки без нарушения питания. Подозрение на муковисцидоз. В послеоперационном периоде ребенок в течение 3 суток находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), получал антибактериальную терапию, полное парентеральное питание.

На фоне лечения сохранялись признаки кишечной непроходимости, расцененные как проявление некротизирующего энтероколита, развившегося внутриутробно. В питание постепенно с положительным ответом введены смеси на основе глубокого гидролиза белка.

На 25-й день жизни выполнен второй этап оперативного лечения: лапаротомия, энтеролиз, реконструктивная резекция тонкой кишки, илео-илеоанастомоз «бок в бок». Течение послеоперационного периода осложнилось респираторными нарушениями, при обследовании выявлена двусторонняя очаговая пневмония, воспалительные изменения в гемограмме. На фоне проводимой антибактериальной терапии состояние стабилизировалось, экстубирован через 4 суток.

В процессе госпитализации были получены результаты неонатального скрининга. Уровень неонатального иммунореактивного трипсина составил 250,9 нг/мл, после проведения ретеста – 144,1 нг/мл. При анализе потового теста (аппарат «Nanoduct») – уровень хлоридов пота составил 103 (1 тест) и 106 (2 тест) мкмоль/л. В результате генетического типирования была выявлена мутация F508del в компаундном состоянии с мутацией CFTRdele2,3(21kb) (генотип: F508del/CFTRdele2,3). Ребенок осмотрен генетиком, гастроэнтерологом, пульмонологом.

При дальнейшем обследовании показатели состояния в возрасте 1 месяц 9 дней:

1. Оценка физического развития: масса тела – 3400 гр. (z-score = - 2), рост 52 см (z-score = - 1), масса/рост 77% (z-score = - 2). Диагноз: Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 1 степени.
2. Объективный статус: Состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, обменно-трофических нарушений, неврологической симптоматики, умеренных дыхательных нарушений. Кашель нечастый, малопродуктивный. В легких жесткое дыхание, проводится неравномерно, с ослаблением больше в нижних отделах, хрипов нет, ЧДД – 45 в минуту. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные, ЧСС 140 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный, умеренно вздут. При пальпации печени – нижний край +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, желто-зеленого цвета, до 5 раз в сутки, с умеренной стеатореей. Диурез не нарушен.
3. Дополнительные методы обследования:
 - общий анализ крови – умеренный лейкоцитоз (лейкоциты (WBC) – $12,96 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – 71%, анемия средней степени тяжести (гемоглобин (Hb) – 89 г/л, эритроциты (RBC) – $3,08 \times 10^{12}/\text{л}$);
 - биохимический анализ крови – гипопроteinемия (общий белок – 55,3 г/л), повышение уровня АСТ (69,5 ЕД/л) и щелочной фосфатазы (354 ЕД/л), электролиты в пределах нормы (калий – 5,1 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, хлор – 102 ммоль/л, кальций – 2,52 ммоль/л);
 - общий анализ мочи без патологических изменений;
 - копрограмма – стеаторея (нейтральный жир ++);
 - КТ органов грудной клетки – неоднородная пневматизация легочной ткани за счет участков пониженной и повышенной плотности по типу «воздушных ловушек» по дорзальным поверхностям легких. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено;
 - эхокардиография – функционирующее овальное окно и артериальный проток; дилатация правого предсердия, трикуспидальная регургитация 1-2 степени, признаки умеренной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 47 мм рт. ст.);
 - УЗИ абдоминальное – увеличение размеров и диффузные изменения паренхимы печени.

Проводимое лечение: антибактериальная терапия (Цефоперазон + Сульбактам), заместительная ферментотерапия (Панкреатин в форме минимикросфер), комбинированный бронхолитический препарат (Ипратропия бромид + Фенотерол), ферментный муколитик (Дорназа альфа), гепатопротекторное средство (Урсодезоксихолевая кислота), инфузионная

терапия (глюкозо-солевыми растворами). На фоне лечения – положительная динамика. Купирован интоксикационный синдром, ребенок начал прибавлять в весе, дыхательные и кишечные симптомы не прогрессировали.

Пациенту установлен клинический диагноз:

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Диффузный легочный фиброз. ДН 1 ст. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Генетический диагноз: F508del/CFTRdele2,3.

Осложнение: Мекониевый илеус. Некротизирующий энтероколит 2А, реконвалесцент. Белково-энергетическая недостаточность 1. Анемия средней степени.

Таким образом, представленный клинический случай отражает важность ранней диагностики наследственного заболевания, которое имело клинические проявления с первого дня жизни пациента и могло быть диагностировано уже в антенатальном периоде. Известно, что от своевременной диагностики МВ напрямую зависит прогноз заболевания. Согласно данным литературы, прогноз для младенцев, страдающих кишечной непроходимостью мекония, улучшился с развитием как неоперативного, так и оперативного лечения, наряду с хорошей нутритивной поддержкой и лечением бактериальных инфекций. Своевременное введение энтерального питания смесями на основе гидролизатов и среднецепочечных триглицеридов формирует толерантность желудочно-кишечного тракта ребенка, больного муковисцидозом, и способствует поддержанию оптимального нутритивного статуса с первых дней жизни.

В заключение важно признать, что сочетание факторов, включая раннюю диагностику как меконияльной непроходимости, так и МВ, общее улучшение мультидисциплинарного подхода к уходу за пациентами с МВ, а также конкретные улучшения в медицинском и хирургическом лечении меконияльного илеуса, привело к прогнозу для пациентов с МВ с меконияльным илеусом, сопоставимому с прогнозом для пациентов с МВ без меконияльного илеуса. Развитие науки и постоянное улучшение качества клинической помощи продолжают делать будущее пациентов с МВ более перспективным.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Марковская А.И. – идея и разработка концепции обзора, сбор и интерпретация данных, анализ литературы, написание текста статьи (30%).

Потапова Н.Л. – поиск, анализ, описание публикаций, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Игнатьева А.В. – техническая редакция, оформление текста статьи (20%).

Мизерницкий Ю.Л. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Список литературы:

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Компания БОРГЕС. 2018. 356.
2. Ronin C., Mace P., Stenard F., Loundou A., Capelle M., Mortier M., Pellisier M.C., Sigaudy S., Levy A., Hoffmann P., Merrot Th., Lopater J., Lagausie P., Philip N., Bretelle F. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. Maternal-Fetal Medicine. 2017. 212. 166-170. DOI: 10.1016/j.eogrb.2017.01/060.
3. Cochran W.J. Meconium Ileus. MSD Manual professional version. 2021. (режим доступа: Meconium Ileus - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition (msdmanuals.com) от 12.06.2022).
4. Dupuis A., Keenan K., Ooi C.Y., Dorfman R., Sontag M.K., Naehrlich L., Castellani C., Strug

- L.J., Rommens J.M., Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016. Apr 18(4). 333-40. DOI: 10.1038/gim.2015.79.
5. Sathe M., Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017. Nov 16. Suppl 2. 32-39. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.007.
6. Scotet V., Duguépéroux I., Audrézet M.P., Audebert-Bellanger S., Muller M., Blayau M. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol.* 2010. 203(6). 592.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.033.
7. Zybert K., Borawska-Kowalczyk U., Wozniacki L., Dawidziuk M., Ołtarzewski M., Sands D. Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr.* 2021. Dec 22. S0021-7557(21)00169-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.007.
8. Lacrosniere S.M., Gerardin M., Clainche-Viala L.L., Houdoui V. Phenotypic Presentations of Cystic Fibrosis in Children of African Descent. *Genes.* 2021. Mar 23. 12(3). 458. DOI:10.3390/genes12030458.
9. Mentessidou A., Loukou I., Kampouroglou G., Livani A., Georgopoulos I., Mirilas P. Long-term intestinal obstruction sequelae and growth in children with cystic fibrosis operated for meconium ileus: expectancies and surprises. *J Pediatr Surg.* 2018. Aug. 53(8). 1504-1508. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.040.
10. Smith A., Ryan E., Keefe D., Donovan D. Meconium Ileus in Two Irish Newborns: The Presenting Feature of Cystic Fibrosis *Ir Med J.* 2019 Mar 14.112(3):901.
11. Carlyle B.E, Borowitz D.S, Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012. 47(4):772-81
12. Кучеров Ю.И., Симонова О.И., Жиркова Ю.В., Рехвиашвили М.Г. Выбор хирургической тактики при неосложненном мекониевом илеусе у новорожденных. *Детская хирургия.* 2015. 19(1). 46-49.
13. Long A.M., Jones I.H., Knight M., McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg.* 2021. Aug. 56(8). 1287-1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047.

References:

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Kapranov N.I. National Consensus (2nd edition) "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy". M. LLC "BORGES Company". 2018. 356. in Russian.
2. Ronin C., Mace P., Stenard F., Loundou A., Capelle M., Mortier M., Pellisier M.C., Sigaudy S., Levy A., Hoffmann P., Merrot Th., Lopater J., Lagausie P., Philip N., Bretelle F. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. *Maternal-Fetal Medicine.* 2017. 212. 166-170. DOI: 10.1016/j.eogrb.2017.01/060.
3. Cochran W.J. Meconium Ileus. MSD Manual professional version. 2021. (Available on: Meconium Ileus - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition (msdmanuals.com), access date 12.06.2022).
4. Dupuis A., Keenan K., Ooi C.Y., Dorfman R., Sontag M.K., Naehrlich L., Castellani C., Strug L.J., Rommens J.M., Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016. Apr 18(4). 333-40. DOI: 10.1038/gim.2015.79.
5. Sathe M., Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017. Nov 16. Suppl 2. 32-39. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.007.
6. Scotet V., Duguépéroux I., Audrézet M.P., Audebert-Bellanger S., Muller M., Blayau M. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):592.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.033.
7. Zybert K., Borawska-Kowalczyk U., Wozniacki L., Dawidziuk M., Ołtarzewski M., Sands D.

- Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr*. 2021. Dec 22. S0021-7557(21)00169-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.007.
8. Lacrosniere S.M., Gerardin M., Clainche-Viala L.L., Houdoui V. Phenotypic Presentations of Cystic Fibrosis in Children of African Descent. *Genes*. 2021. Mar 23. 12(3). 458. DOI:10.3390/genes12030458.
 9. Mentessidou A., Loukou I., Kampouroglou G., Livani A., Georgopoulos I., Mirilas P. Long-term intestinal obstruction sequelae and growth in children with cystic fibrosis operated for meconium ileus: expectancies and surprises. *J Pediatr Surg*. 2018. Aug. 53(8). 1504-1508. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.040.
 10. Smith A., Ryan E., Keefe D., Donovan D. Meconium Ileus in Two Irish Newborns: The Presenting Feature of Cystic Fibrosis *Ir Med J*. 2019 Mar 14.112(3):901.
 11. Carlyle B.E, Borowitz D.S, Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012. 47(4):772-81.
 12. Kucherov Ju.I., Simonova O.I., Zhirkova Ju.V., Rehviashvili M.G. The choice of surgical tactics for complicated meconium ileus in newborns. *Pediatric Surgery*. 2015. 19(1). 46-49. in Russian.
 13. Long A.M., Jones I.H., Knight M., McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg*. 2021. Aug. 56(8). 1287-1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Витковский Ю.А. СОДЕРЖАНИЕ НК И НКТ-ЛИМФОЦИТОВ И ИХ КОАГРЕГАТОВ С ТРОМБОЦИТАМИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА.....	1
---	---

Боровлева О.В., Каскаева Д.С., Петрова М.М., Лопатина О.Л. ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ОКСИТОЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ, УРОВНЕМ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ.....	12
---	----

Быков Ю. В., Батурин В. А. НАРУШЕНИЕ ХОДА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СТАДИИ РЕМИССИИ.....	19
--	----

Власова А.Н., Витковский Ю.А. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЧАСТЫХ ЭПИЗОДОВ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ.....	27
---	----

Гуляев С.М., Сангадиева Т.И., Ламажапова Г.П. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВА ИЗ ЖИРА БАЙКАЛЬСКОЙ НЕРПЫ И «КОРТЕКСИНА» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	34
---	----

Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА <i>IL-4</i> (C589T) И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ И СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГРИППЕ А(H3N2).....	42
---	----

Ма-Ван-дэ В.Д., Сизых Н.В., Зайцев Д.Н., Муха Н.В. ГЕНДЕРНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ.....	50
--	----

Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А. УРОВЕНЬ IL-1 β , TNF- α , IL-4 И IL-10 У НОСИТЕЛЕЙ SNP ГЕНОВ TLR2(ARG753GLN), TLR4(ASP299GLY) С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	60
--	----

Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Неболсина А.П. ИЗМЕНЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	69
---	----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Вишнякова Е.М., Широков В.А. СКЛЕРОТОМ И СКЛЕРОТОМНЫЕ БОЛИ – АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ.....	79
--	----

Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В. ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА.....	90
Ланда И.В., Таскина Е.С., Харинцева С.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНАЛАМИНА® ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	98
Ма-Ван-дэ А.Ю., Витковский Ю.А. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ.....	107
Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А. ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ. БЕТА-СУБЪЕДИНИЦА.....	114
Таскина Е.С., Харинцева С.В., Просекина Е.В. МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННАЯ (СТЕРОИДНАЯ) ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ И ГЛАУКОМА.....	122
Хамнуева Л. Ю., Андреева Л. С., Чугунова Е.В. ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	132
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ	
Левченко Н.В., Потапова Н.Л., Чаванина С.А. СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА-КЭМПБЕЛЛА У ДЕТЕЙ.....	142
Марковская А.И., Потапова Н.Л., Игнатьева А.В., Мизерницкий Ю.Л. КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ (МУКОВИСЦИДОЗ), ОСЛОЖНЕННЫЙ МЕКОНИАЛЬНЫМ ИЛЕУСОМ И КИШЕЧНЫМ ЗАВОРОТОМ.....	151